

2012年9月1日

第15回 北河内血液症例検討会

骨髄異形成症候群に対する 新しい治療

枚方公済病院 血液内科

林 邦雄

骨髄異形成症候群とは (Myelodysplastic syndrome, MDS)

骨髄異形成性症候群 (MDS) は貧血の他、血小板減少、白血球減少などの血球減少疾患です。骨髄は一般に hypercellular であり、細胞数の面では末梢血とパラドキシカルな関係です。単なる骨髄機能の低下による造血障害と異なる特徴としては他に、形態学的に特異な異形が認められ、骨髄性白血病への移行リスクがある点です。血球減少は細胞分化成熟過程における apoptosis が造血以上に起こることによります。

形態異形成

顆粒球系			
	低分葉成熟好中球 (Pelger)		
	2分葉はfineまたはthin filamentで結合		
	粗核クロマチン		
	脱顆粒または低顆粒好中球		
	無か80%以上の顆粒減少		
巨核球系			
	Micro-mekakaryocyte		
	単核または2核でサイズは前骨髄芽球以下		
赤血球系			
	環状鉄芽球(RS)		
	核周の1/3以上に、核に沿った鉄顆粒		
	5ヶ以上の明瞭な鉄顆粒		

WHO classification						
		PB	BM		PB	BM
RCUD				RAEB-1		
	RA	1-2 cytopenia	1 dysplasia		Blast <1	1-3dysplasia
	RN	Blast <1	Blast <5		Mo <1 000	Blast 5-9
	RT		RS <15			
RARS (RA with ring sideroblast)				RAEB-2		
		Blast <5	Balst 5-19		1-3dysplasia	
		Blast=0	RS >15	Mo <1 000	Blast 10-19	
RCMD (R cytopenia multilineage D)				MDS-U		
		2-3 cytopenia	≥ 2 dysplasia		cytopenia	1-3 dysplasia<10%
		Blast <1	Blast <5		Blast ≤ 1	Blast <5
		Mo <1 000	RS <15			MDS karyotype
5q-						
		Blast <1	Blast <5			
			microMgk >normal			
			del(5q)			

国際予後判定システム(IPSS)

予後因子の判定	0	0.5	1	1.5	2
骨髄中芽球	<5%	5～10%	-	11～20%	21～30%
核型	good	intermediate	poor		
血球減少系統	0/1	2/3			
血球減少： neutro<1800/ μ l, Hb<10g/dl1, Platelet<10*10E4/ μ l					
核型	good	intermediate	poor		
	normal		complex(≥ 3)		
	20q-		7*		
	-7				
	5q-				
Risk Group	points	median OS	evoluted AML		
low	0	5.7y	9.4y		
int-1	0.5～1.0	3.5y	3.3y		
int-2	1.5～2.0	1.2y	1.1y		
high	2.5～	0.4y	0.2y		

WHO分類に基づいた予後スコアリングシステム(WPSS)

予後因子の配点	0	1	2	3
WHOCl.(2001)	RA,RARS,5q-	RCMD,RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
核型	good	intermediate	poor	
輸血依存	-	+		

輸血依存：過去4ヶ月間で少なくとも8週に1度輸血が必要

Risk Group	points	median OS	evoluted AML
very low	0	11.3y	7% /10y
low	1	5.3y	
intermediate	2	3.7y	
high	3~4	1.6y	
very high	5~6	0.7y	50% in 8m.

IWG 2006 Criteria

Hematological Improvement			Progressive disease/relapse
	pre-treatment	post-treatment	
RBC	1) <11.0g/dl	Hb \geq + 1.5g/dl	\leq 1.5g/dl decrease of Max Hb
	2) transfusion+	decrease of 4U/8week	
Platelet	1) $\geq 2.0 \times 10^4$	Platelet $\geq 3.0 \times 10^4$	\leq 50% decrease
	2) <2.0*10E4	Platelet $\geq 2.0 \times 10^4$ ==pre-platelet *2	
Netrophile	<1000/ μ l	\geq pre-neutro*2 & >500/ μ l	\leq 50% decrease of Max Neutro

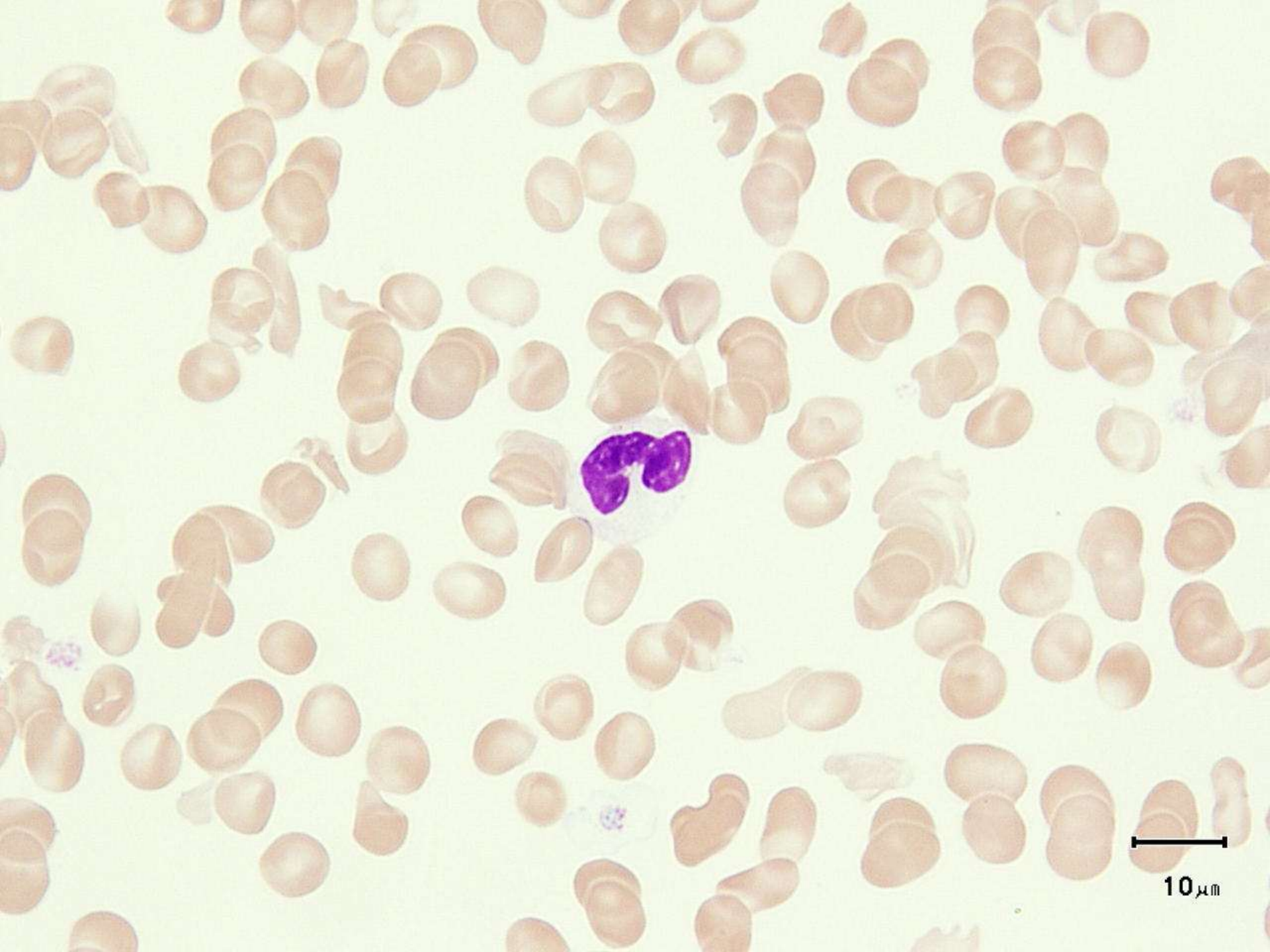
IWG2006 効果判定

4 weeks maintained

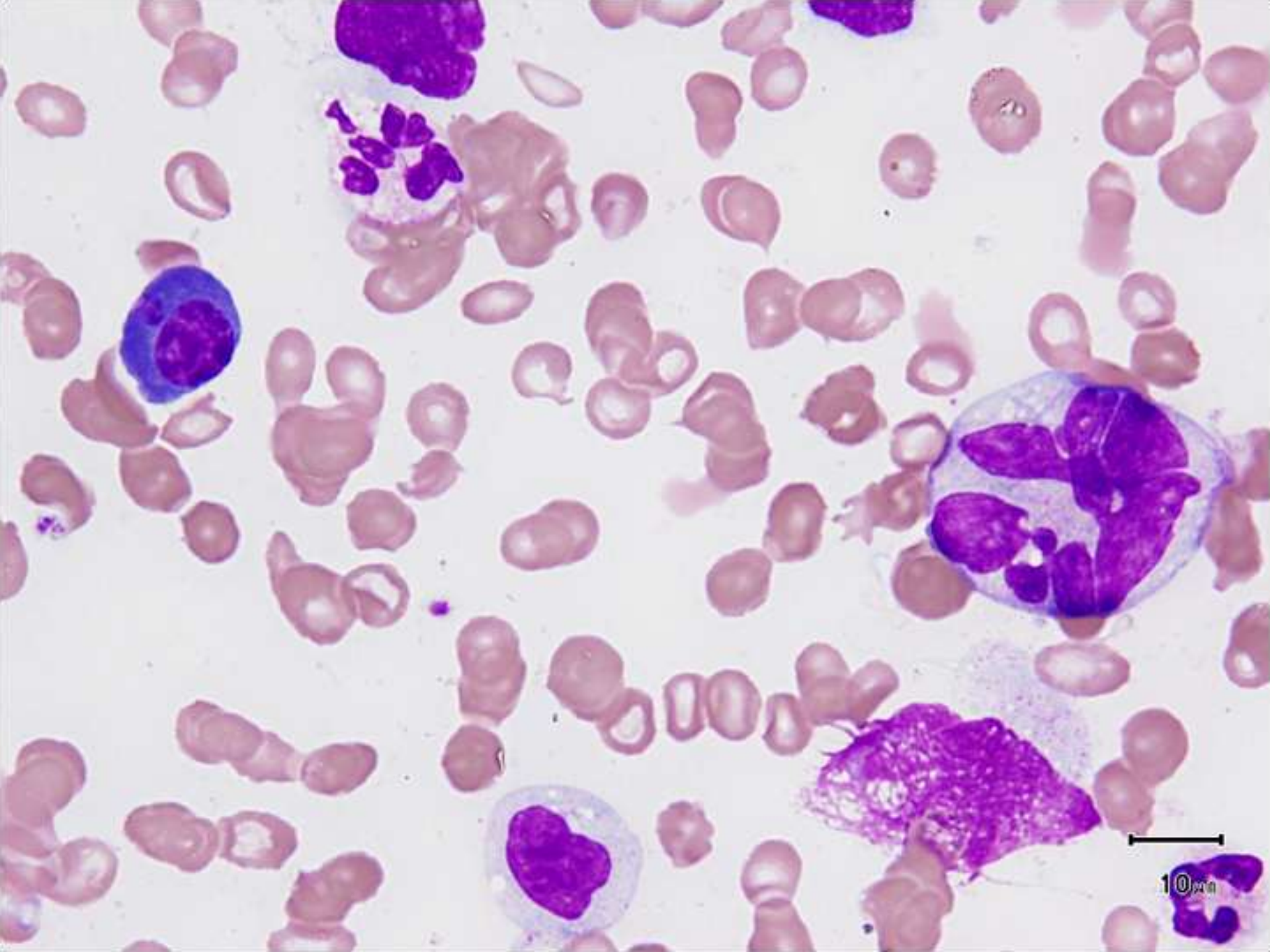
CR	BM	blast \leq 5%	3系統で正常な成熟
	PB	transfusion(-) & G-CSF,Epo(-)	
		Neutro \geq 1000/μl, Blast 0%	
		Hb \geq 11g/dl,, Platelet \geq 10*10E4/μl	
PR	BM	blast >5%	
		other CR items	



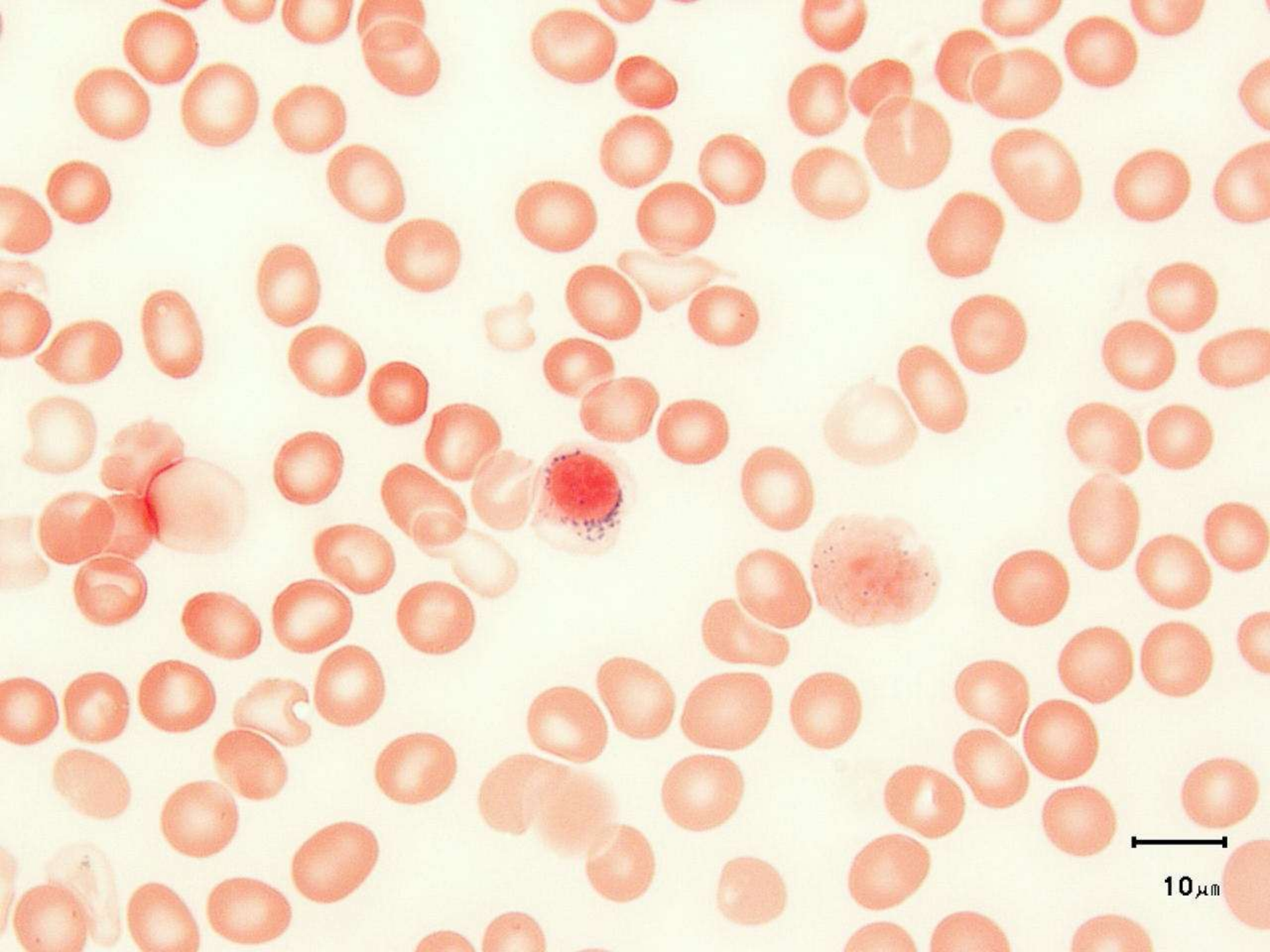
10 μm



10 μm



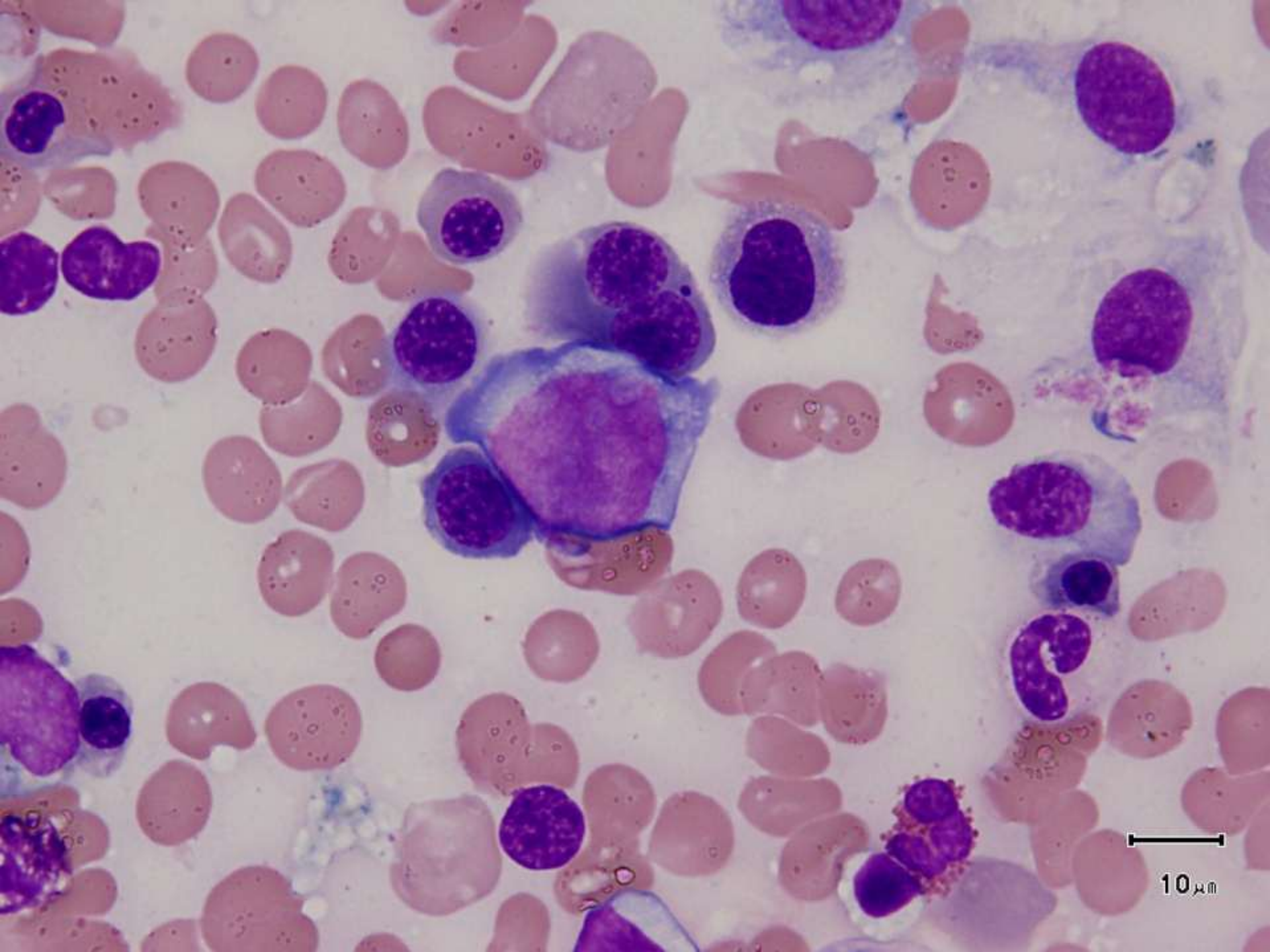
10 μ m



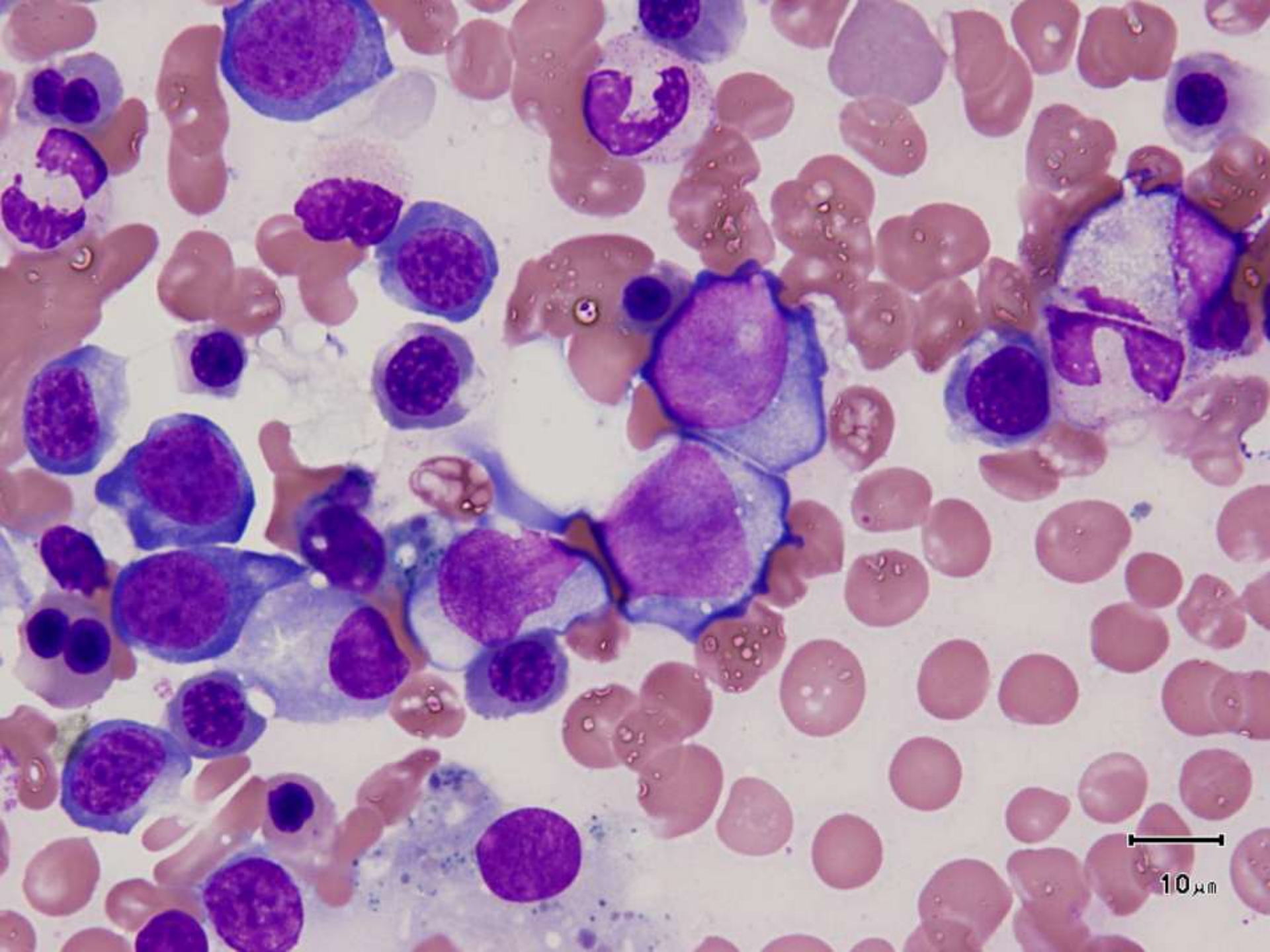
10 μm



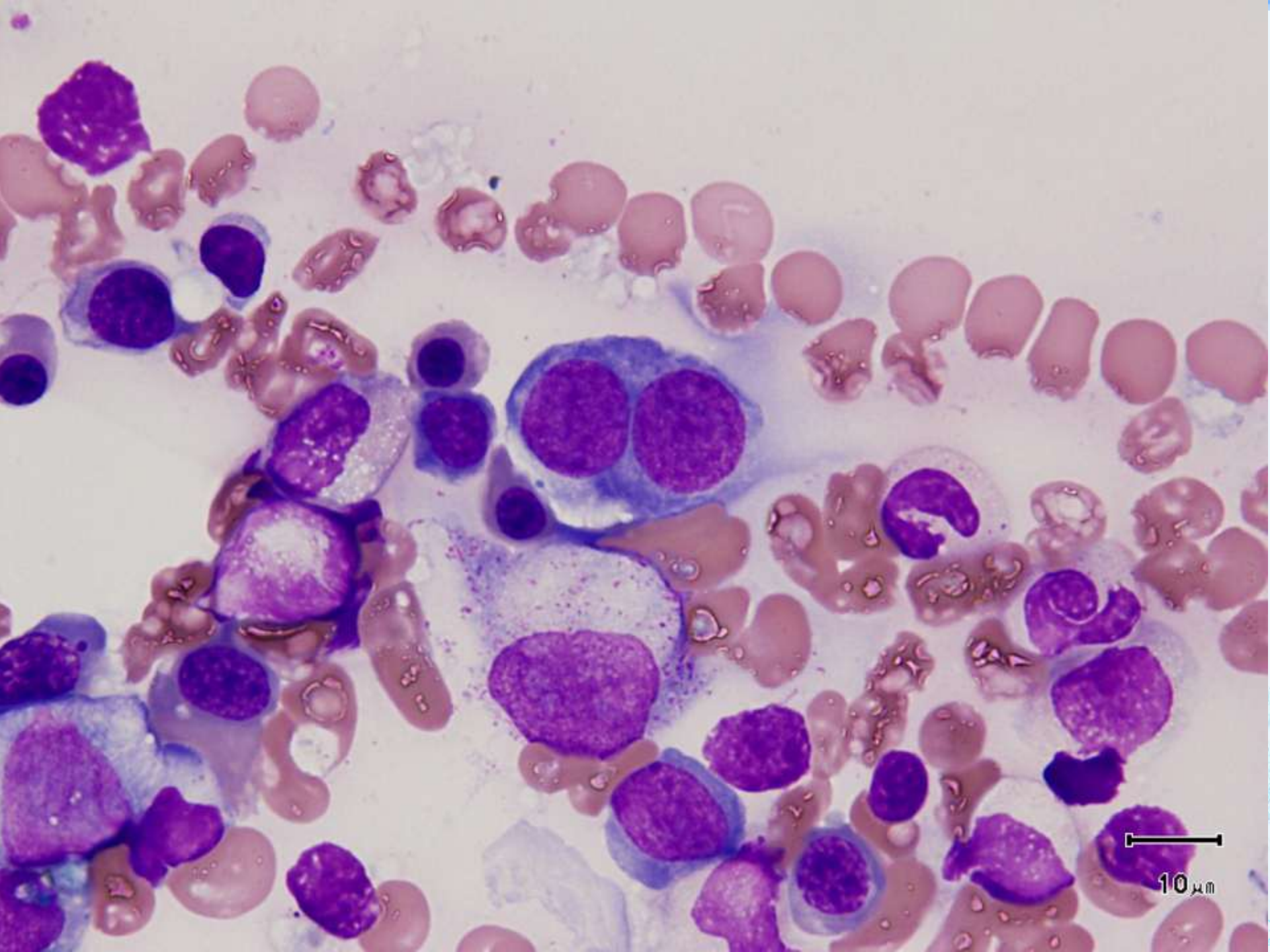
10 μm



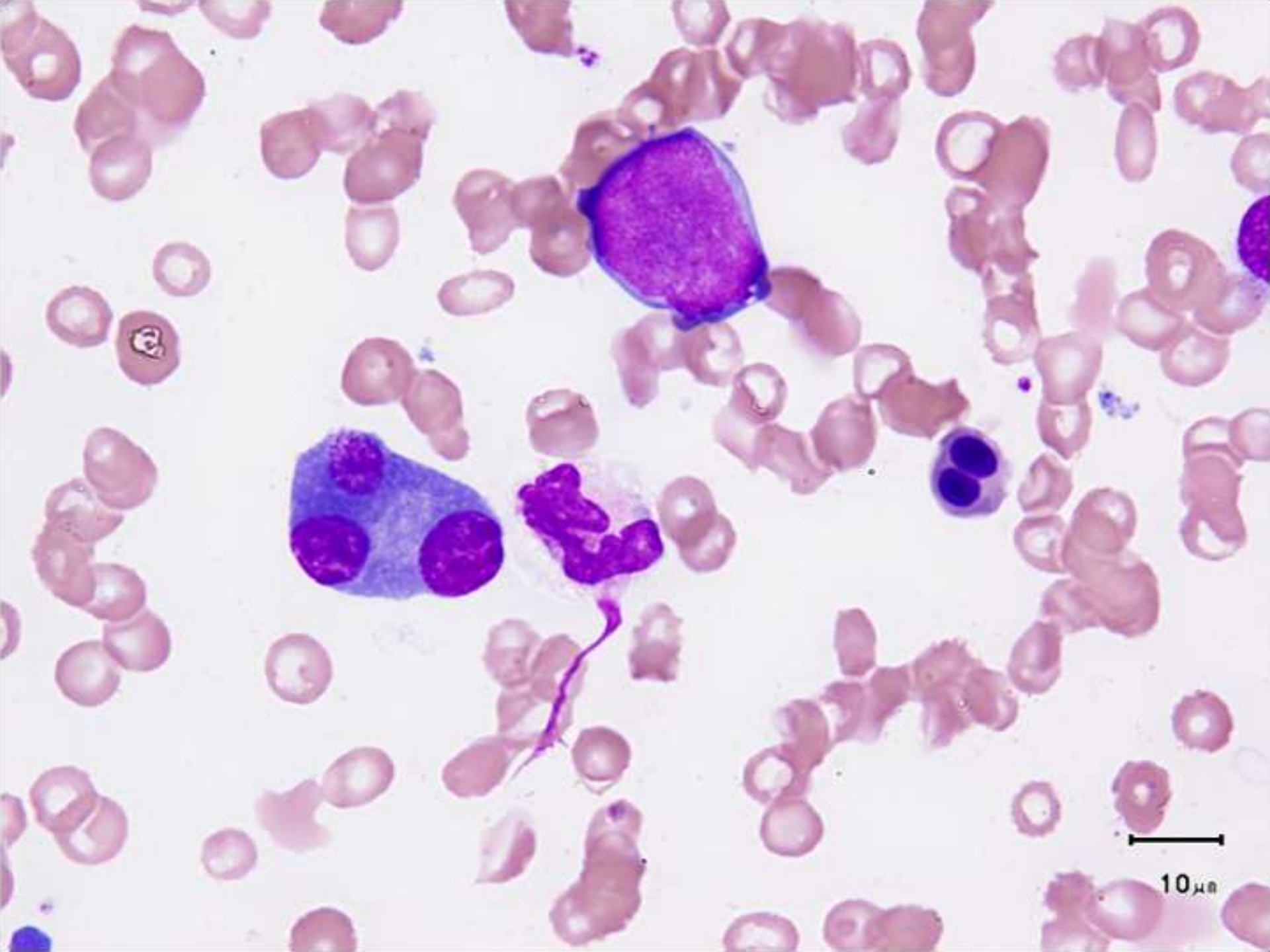
10 μ m



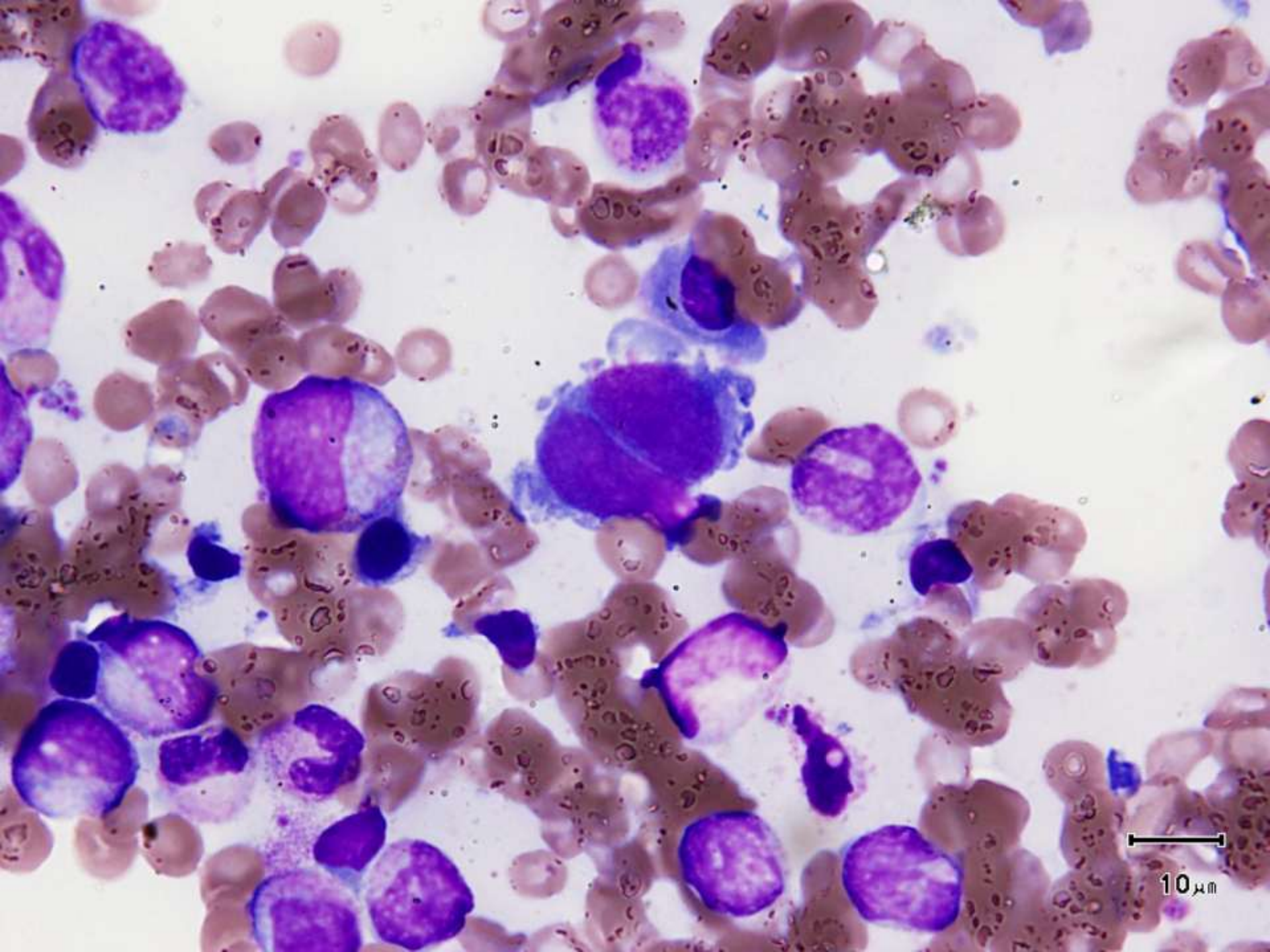
10 μ m

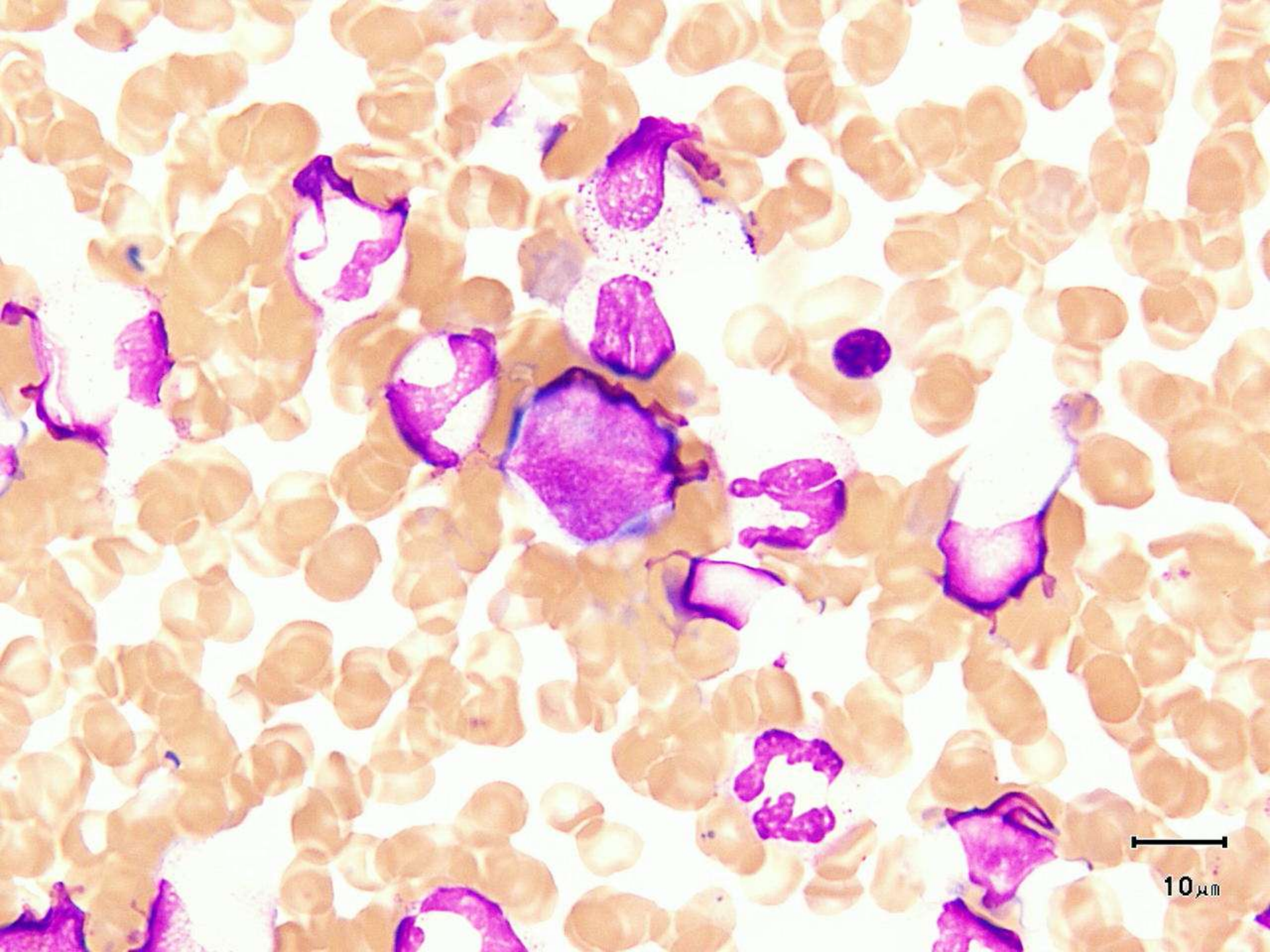


10 μ m



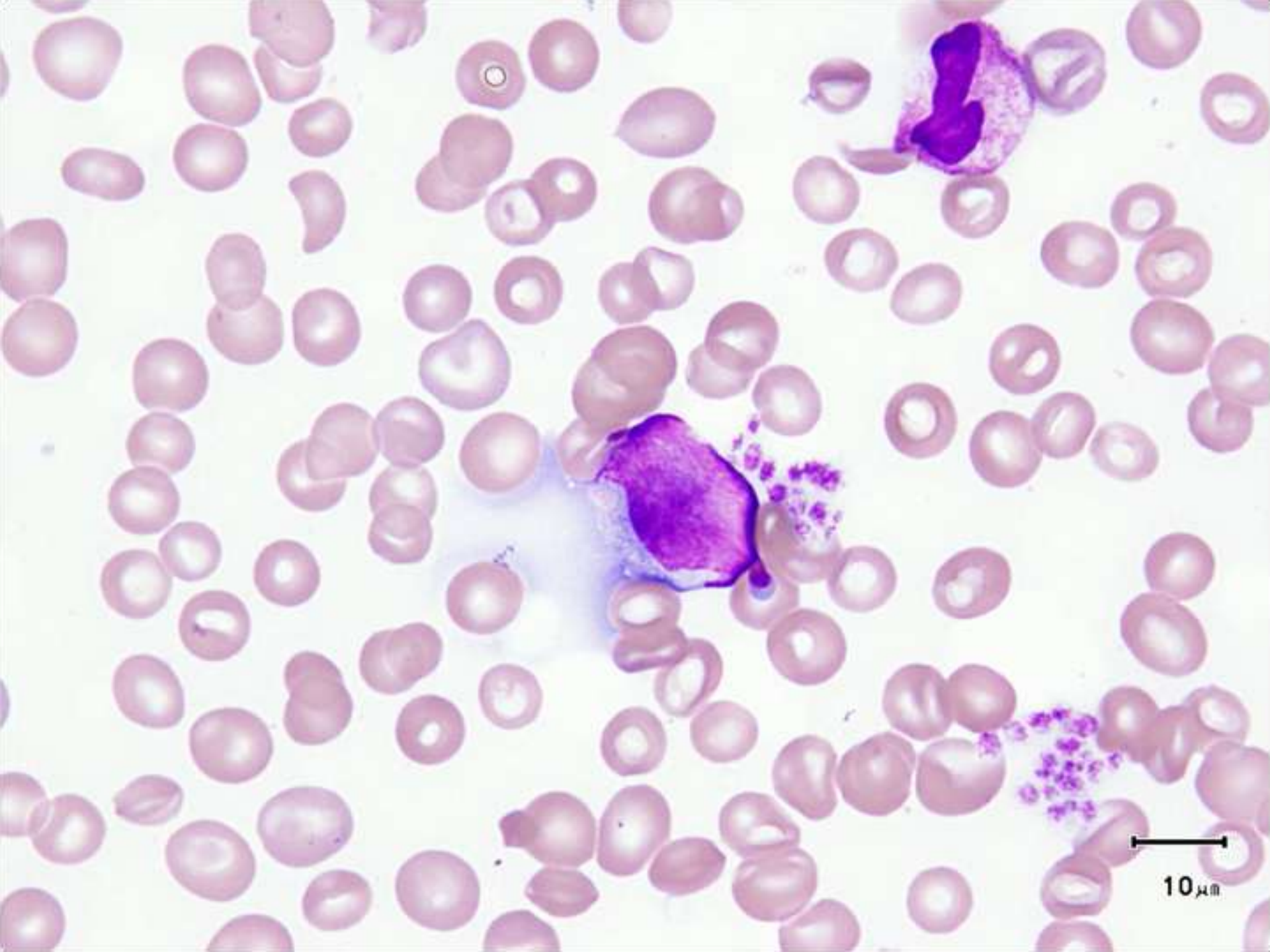
10 μm





10 μ m

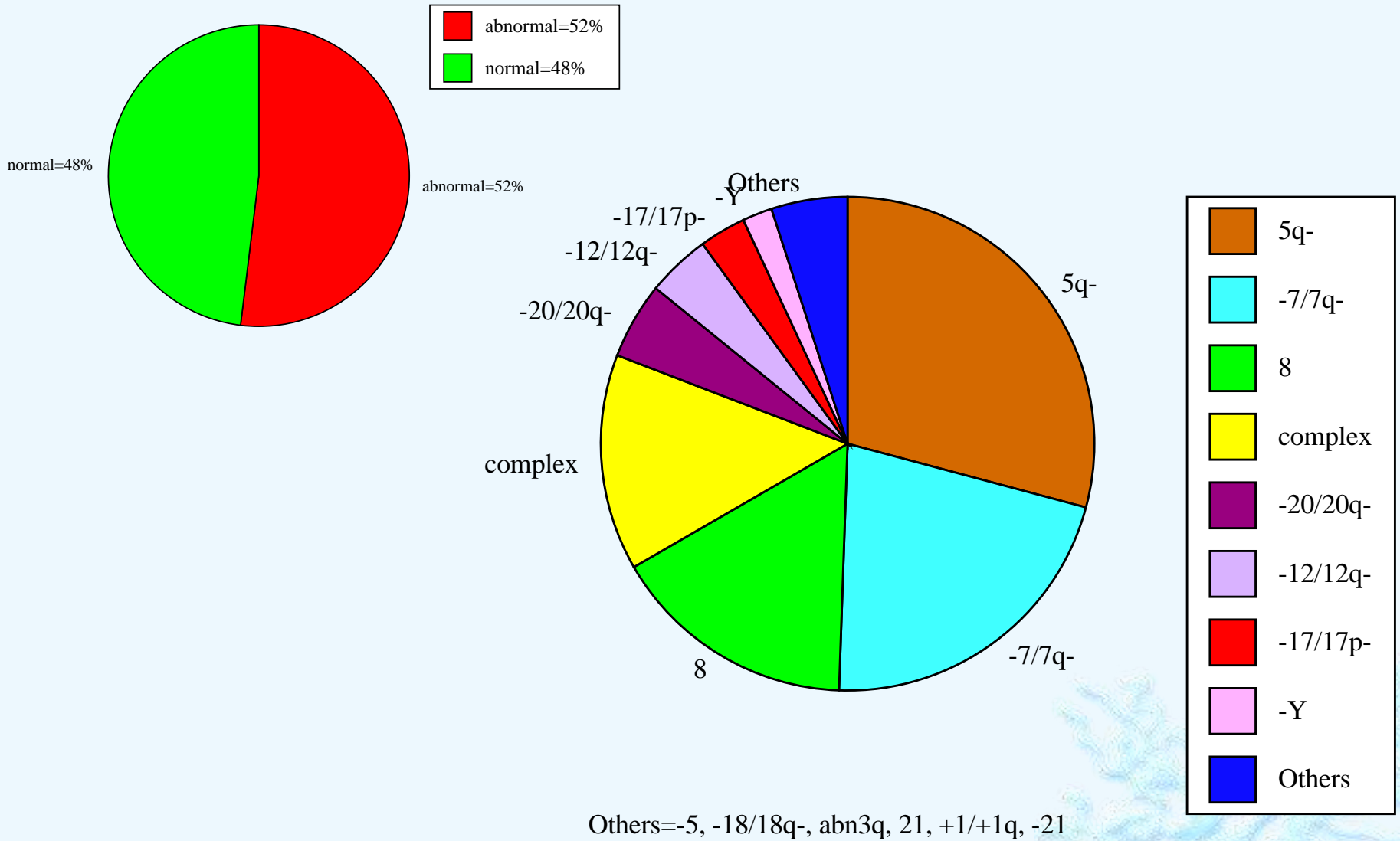
10 μ m



10 μ m

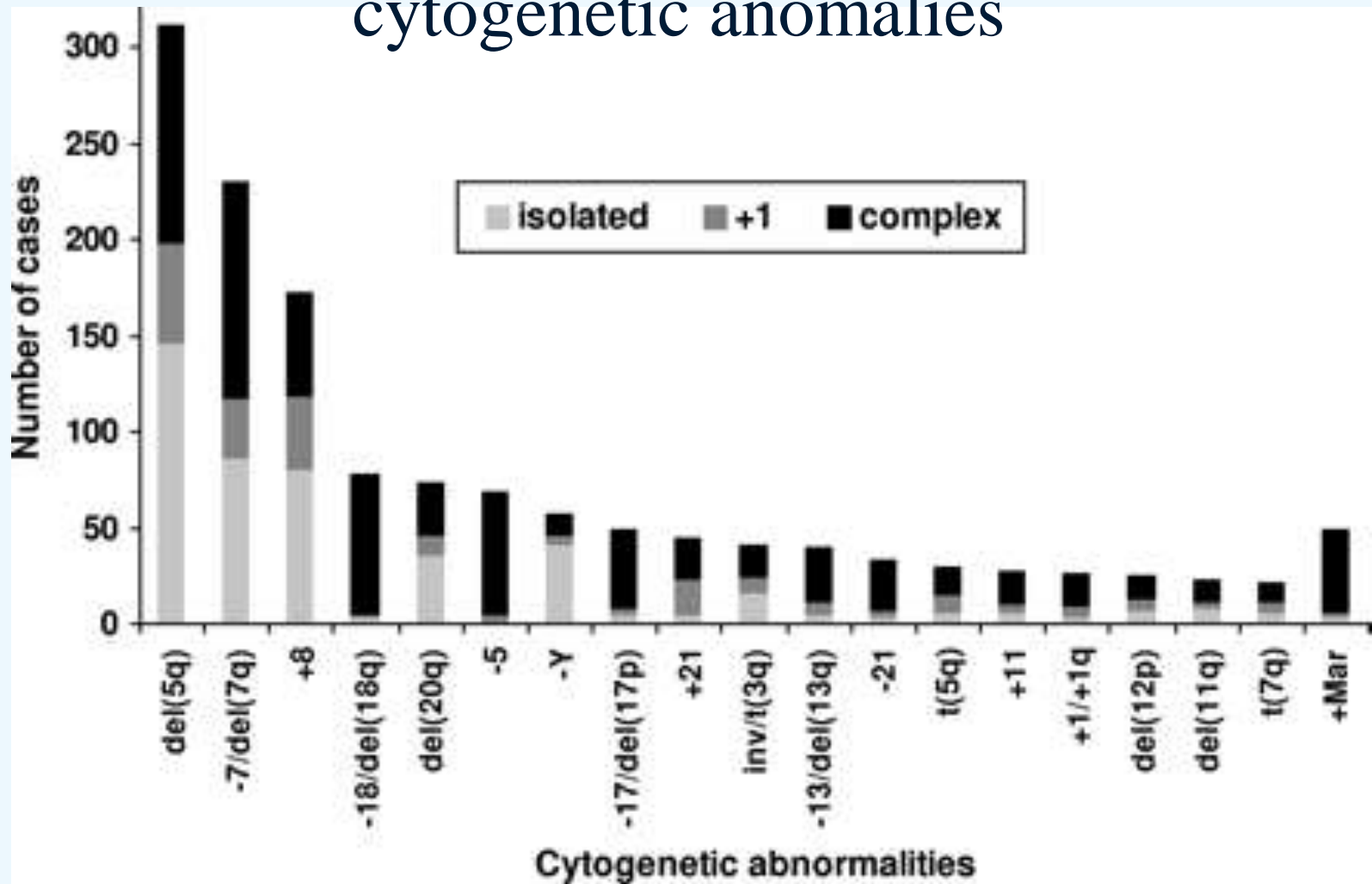


細胞遺伝学的異常の頻度



Cf. Hematological Reports 2(14),2006

Relative frequencies of the most common cytogenetic anomalies



Cytogenetic abnormalities and associated genetic abnormality

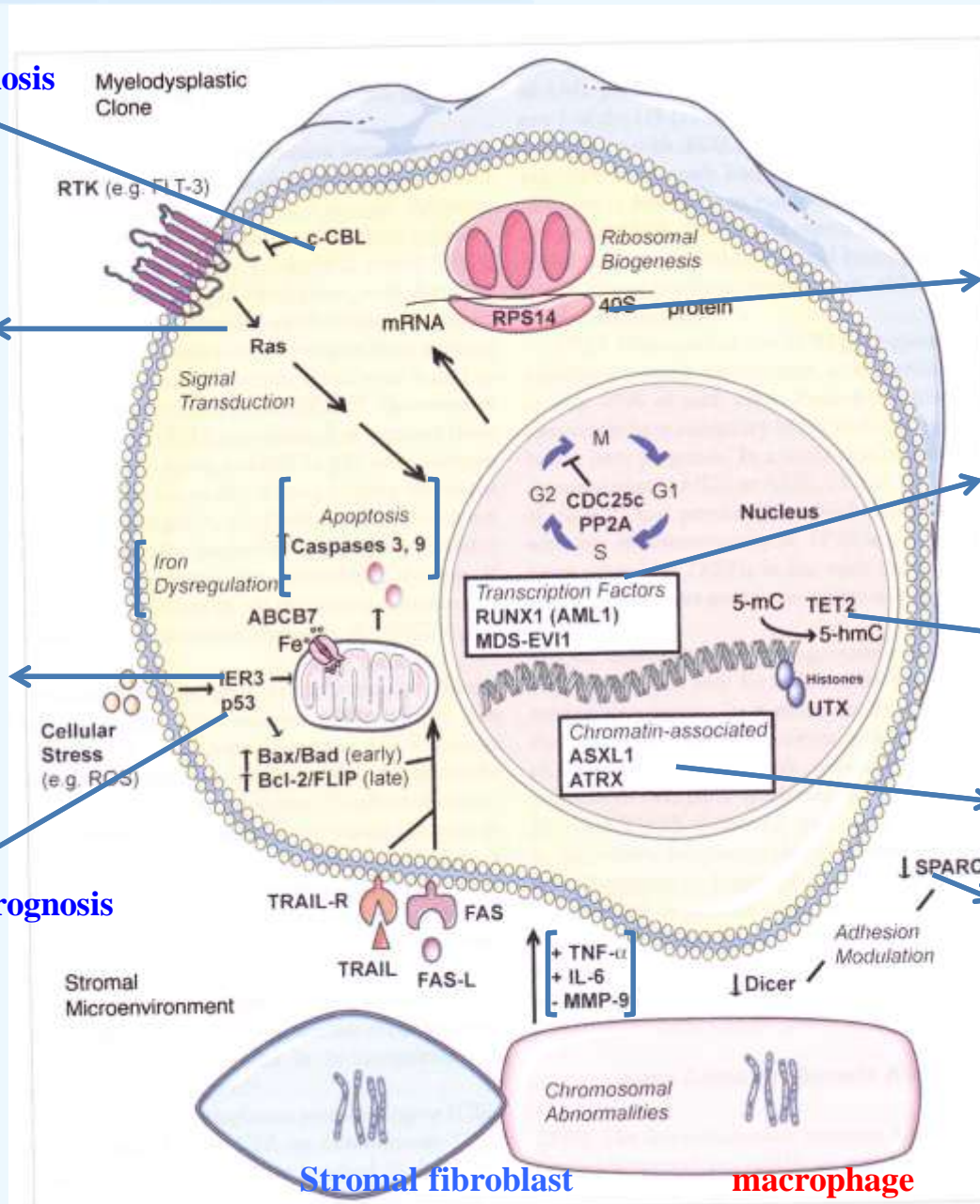
Unbalanced		Balanced	
Cytogenetic abnormality	Genes involved ?	Cytogenetic abnormality	Genes involved ?
del 5q -5	PRS14,EGR1,miR-145 miR-146a,SPARC,CDC25C	t(11;16)(q23;p13.3)	MLL,CREBBP
del 7q -7	不明	t(3;21)(q26.2;q22.1)	MDS1-EVI1,RUNX1
i(17q) t(17p)	TP53	t(6;9)(p23;q34)	DEKK-NUP214
del13 -13	不明	t(2;11)(p21;q23)	miR-125b-1
del11q	MLL,CBL(一部)	Inv(3)(q21q26.2)	MDS1-EVI1,RPN1
del12p t12p	ETV6(一部)	t(1;3)(p35.3;q21.2)	PRDM16, MDS1-EVI1
UPD at 4q24	TET2		

11q23
Poor prognosis

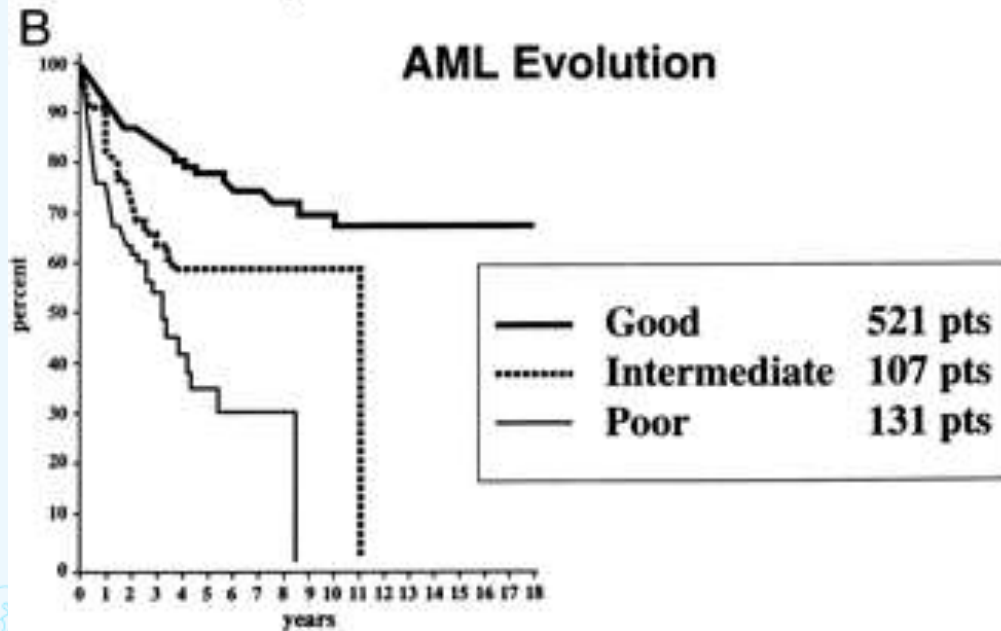
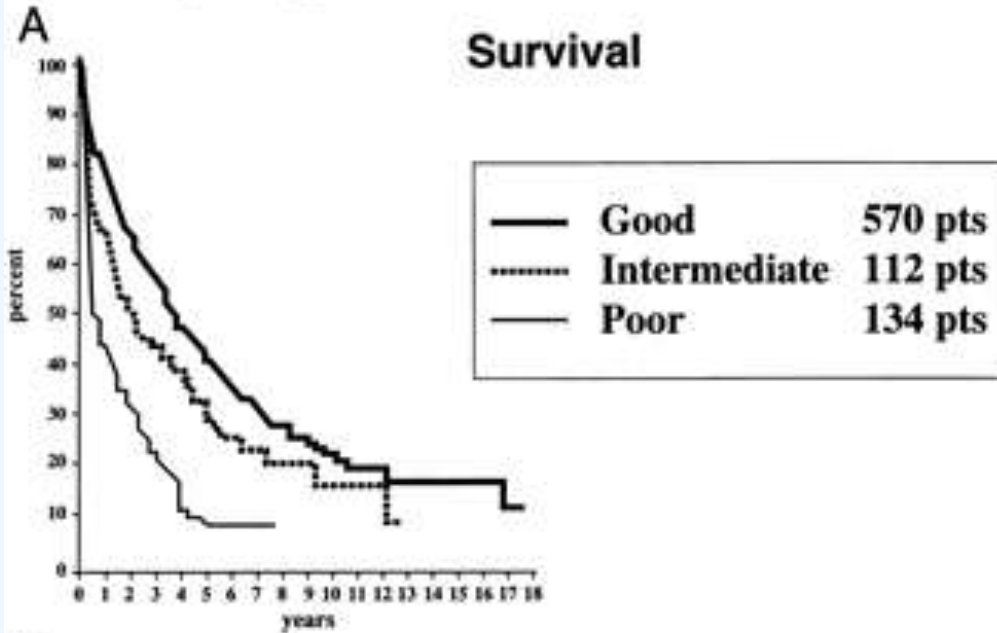
leukemic

t(6;9)↓

Poor prognosis

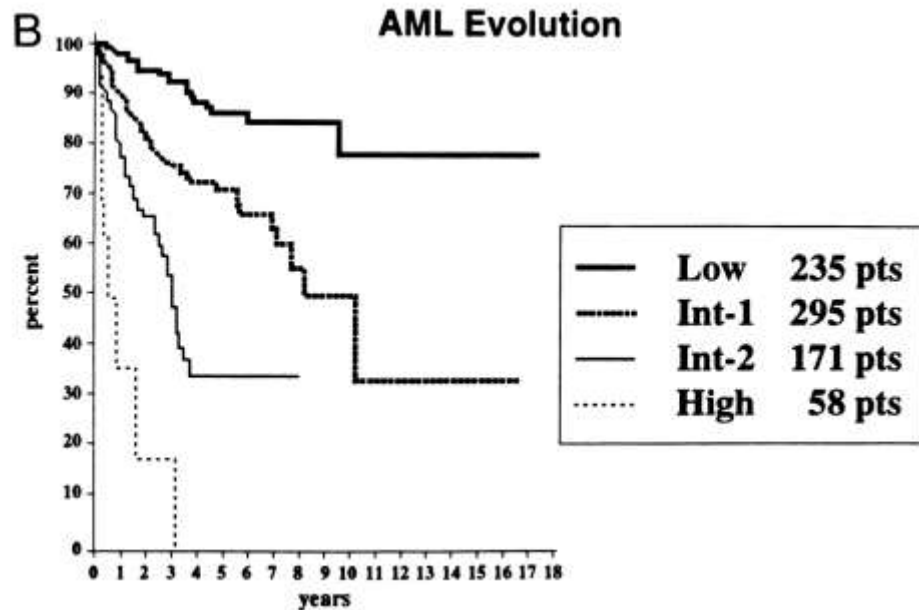
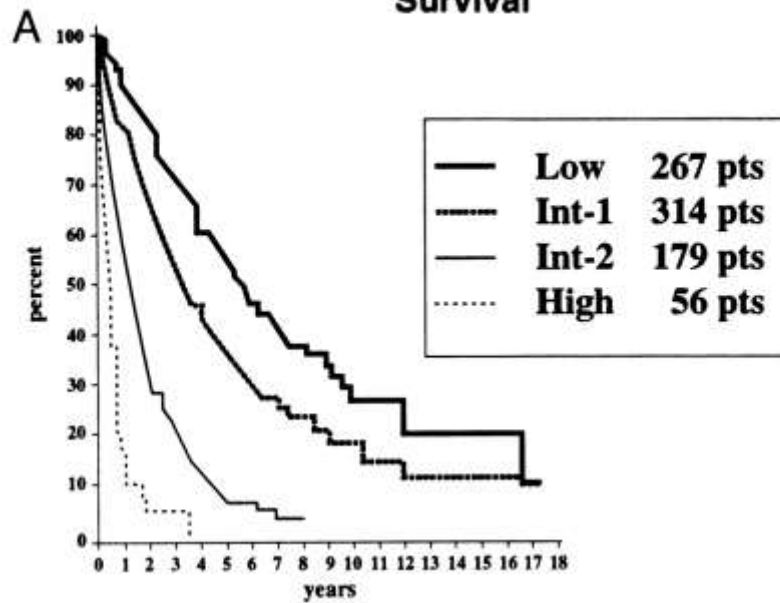


Cytogenetic Risk Groups



International MDS Risk Classification

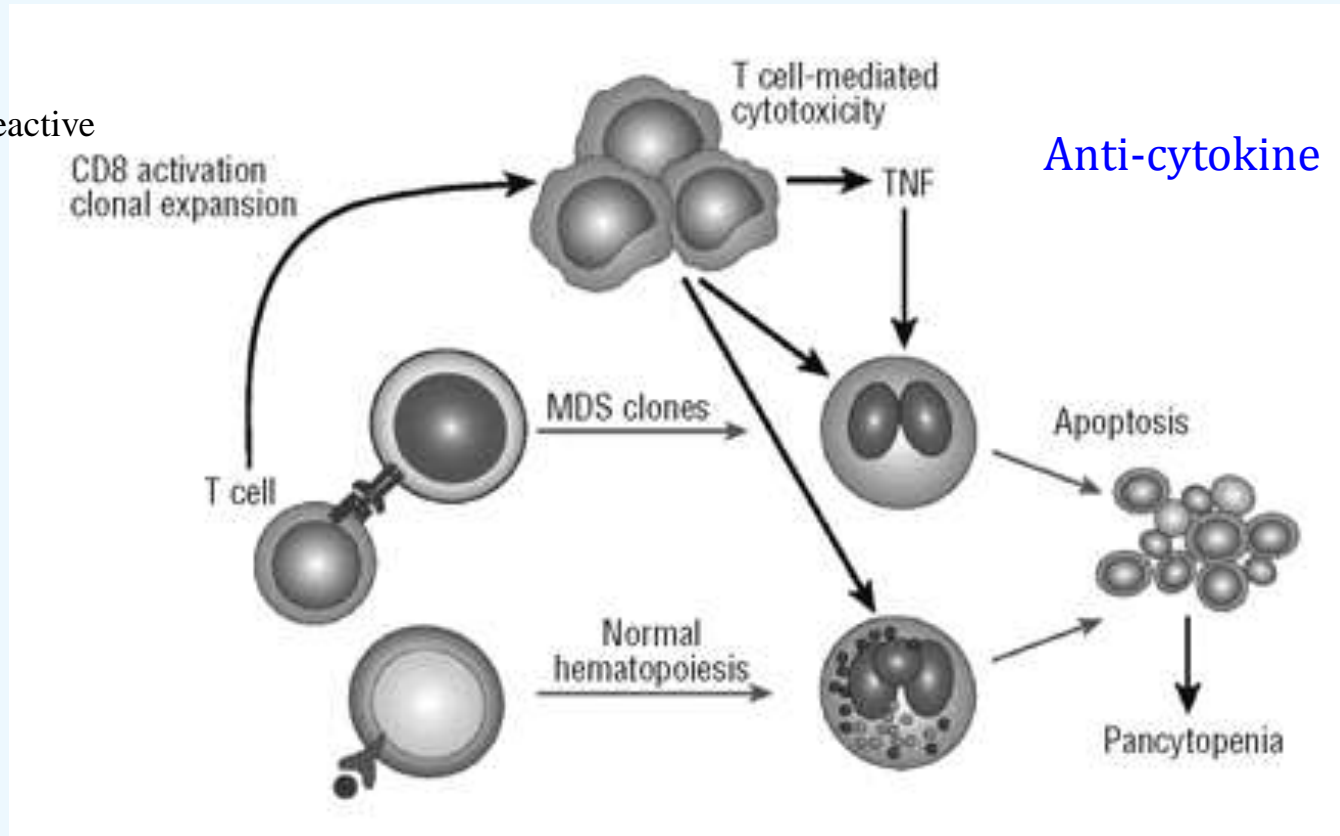
Survival





Thalidomide 治療

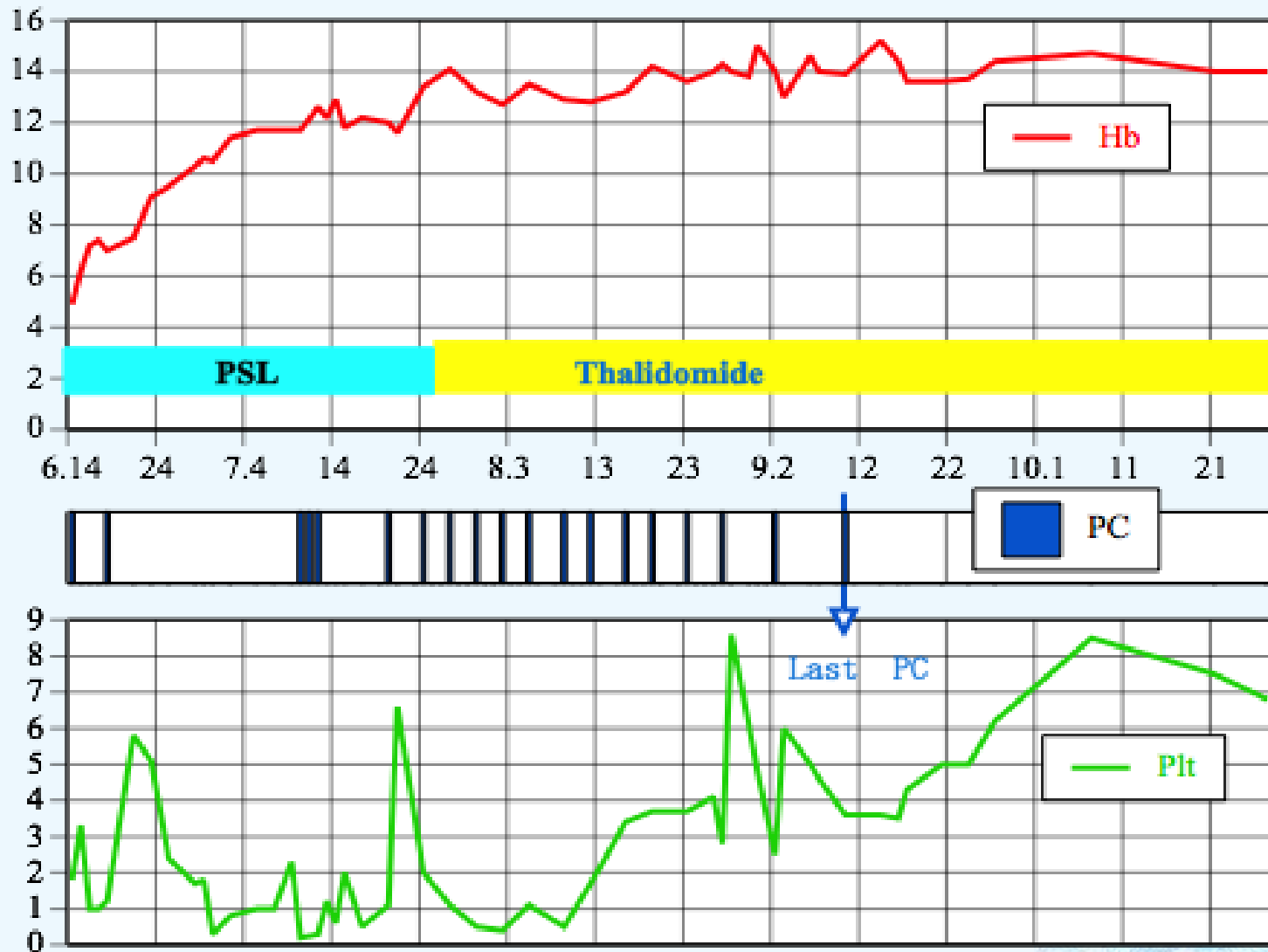
Autoreactive



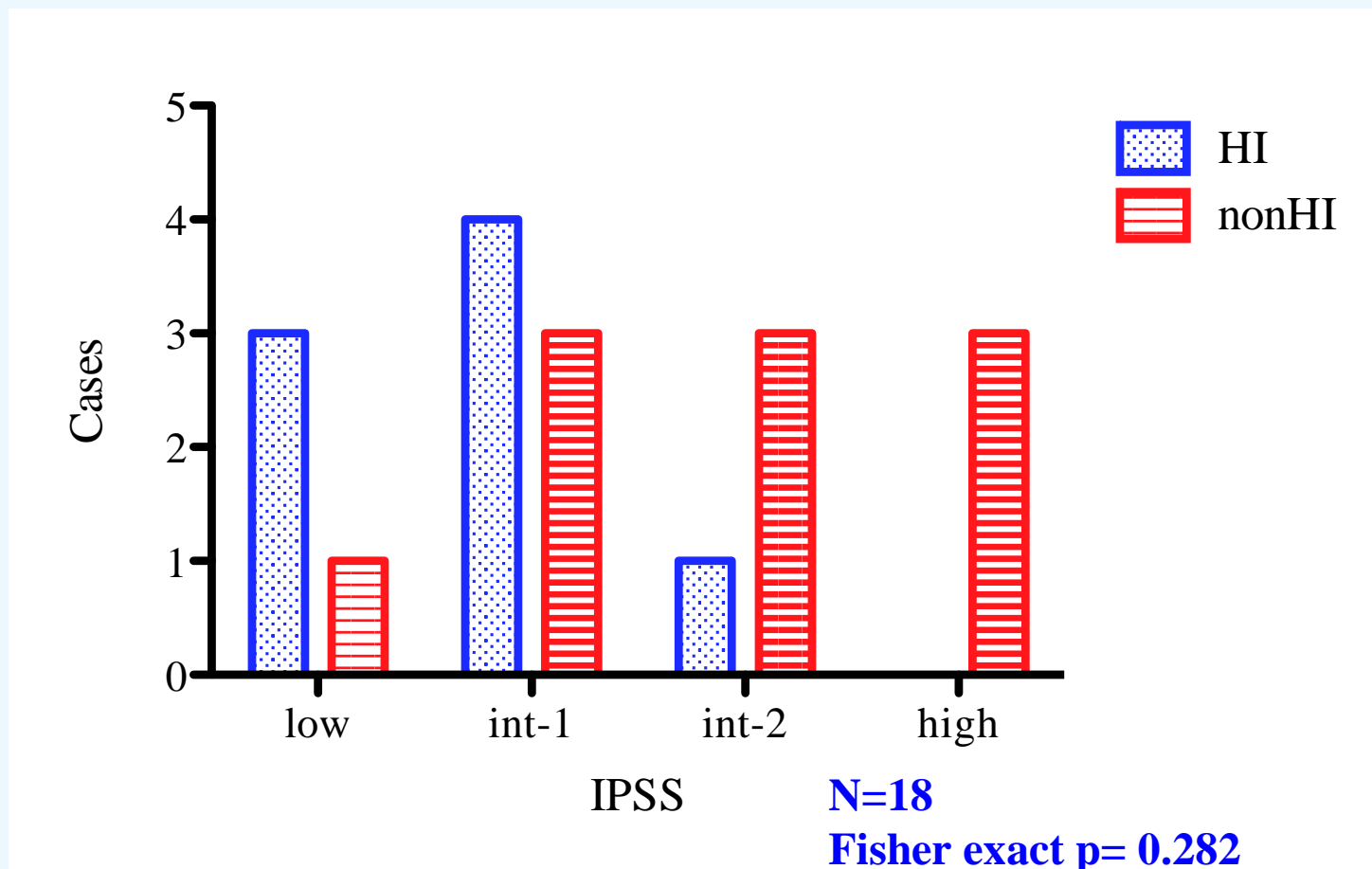
Immune-modulatory activity
-----CD8+T,Nkcells↑↑

Antiangiogenic to Bone Marrow

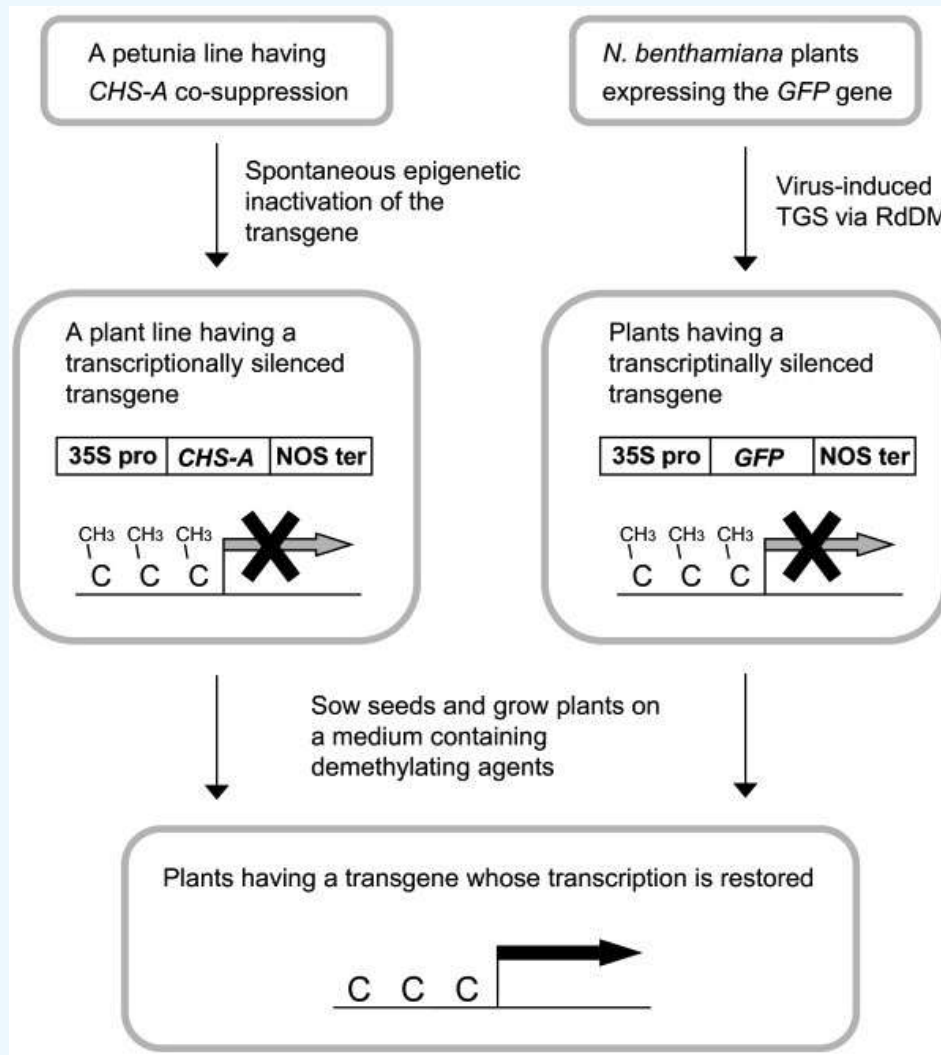
81y,FM,RCMD, int-1, 46XX



Hematological Improvement by the treatment of thalidomide

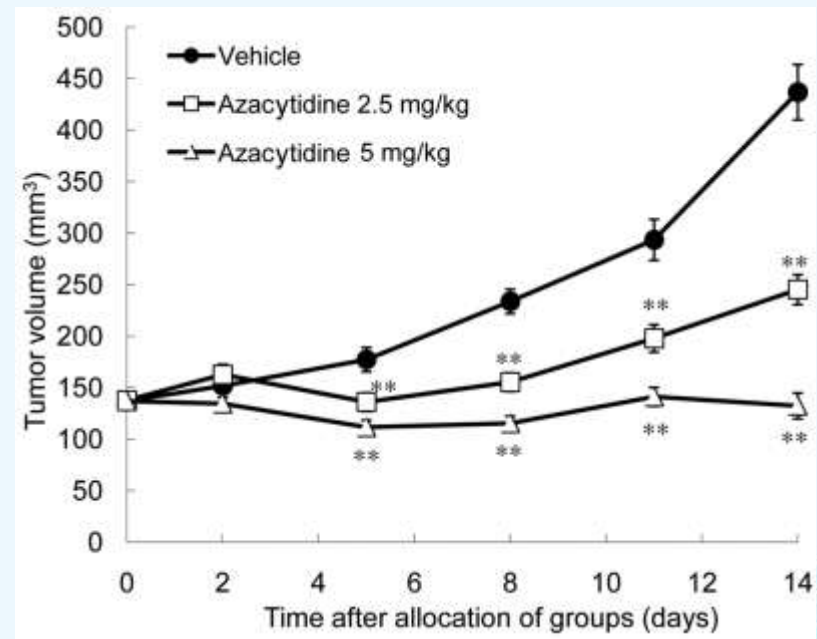
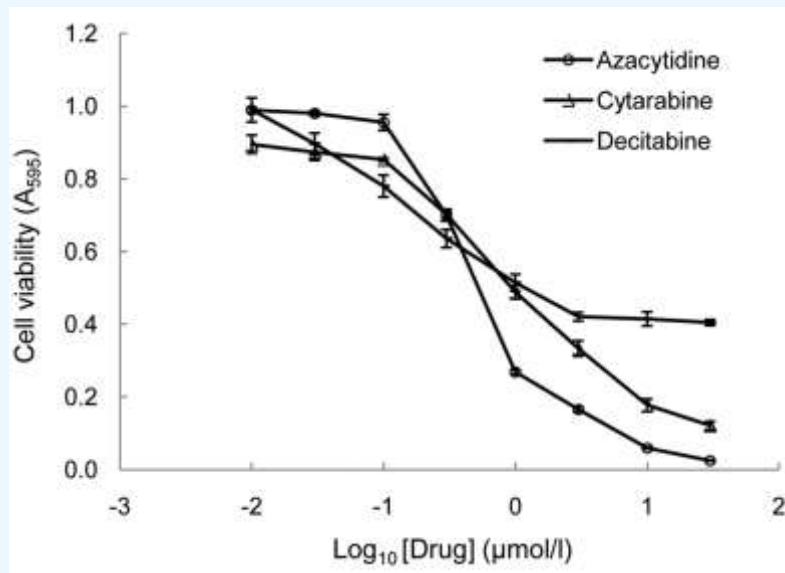


Azacitidine治療 1.

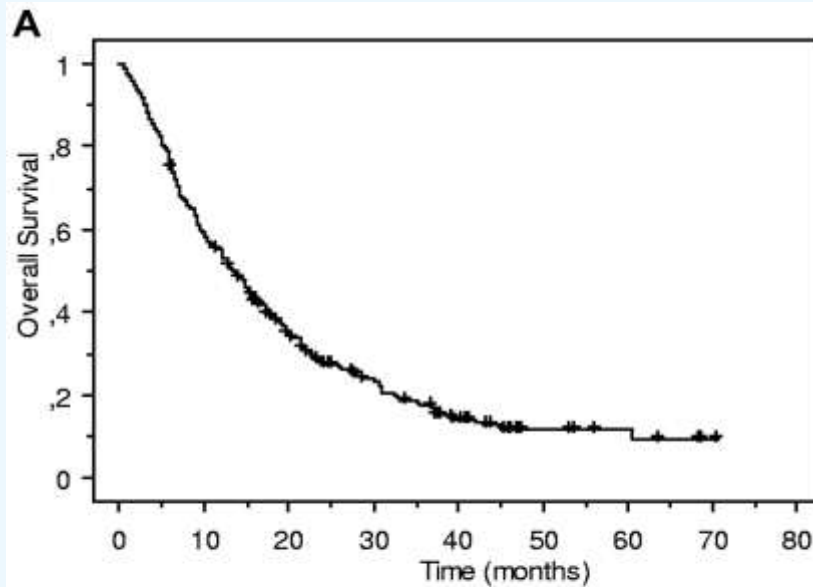


Azacitidine治療 2.

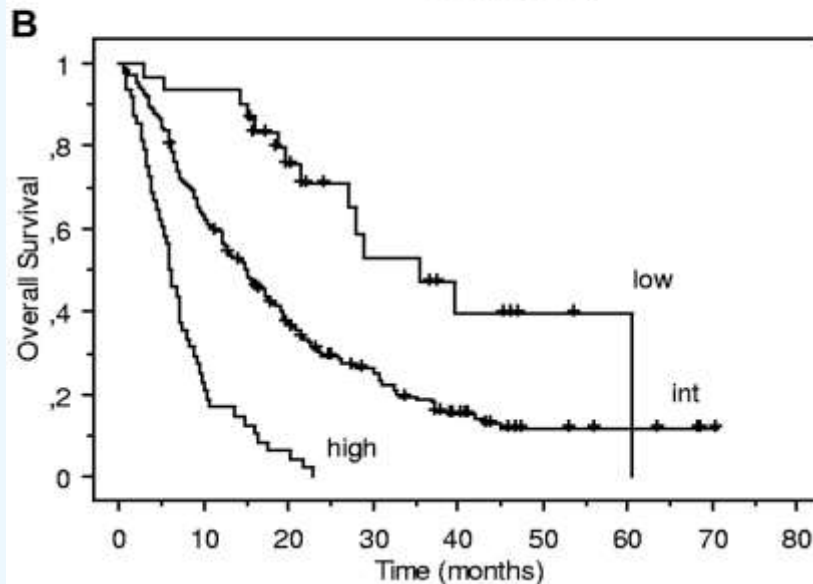
Cell line	HL-60		SKM-1								
Drug	DMSO		Azacytidine			Cytarabine			Decitabine		
Concentration (μmol/l)	-	-	0.1	0.5	1	0.1	0.5	1	0.1	0.5	1
Band intensity (arbitrary units)	2800	120	810	2200	2500	70	100	110	2300	2900	2700



High risk MDS with treated with Aza

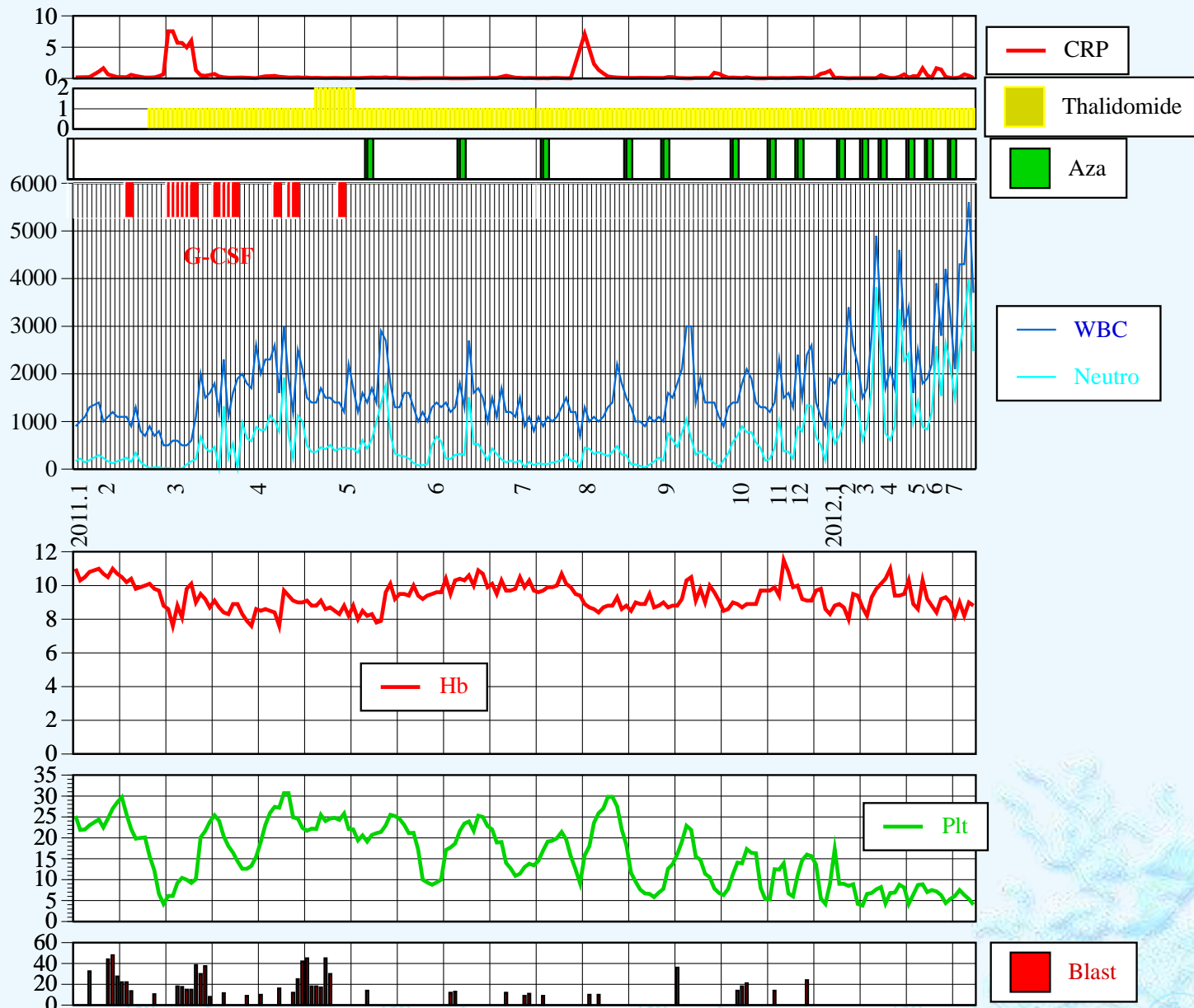


(A) Global cohort (n = 282)



(B) low (n = 30, median OS=32.1 month); intermediate (int; n= 191, median OS=15.0months); high (n = 48; median OS=6.1month; log-rank test: $P < 10^{-4}$).

69y,Female,RAEB-1,Int-2,WT1(BM)=4500





Case : 62y.o. Male

Peripheral blood : WBC : Hb : Platelet = 6100 : 7.6 : 35.1*10E4

Bone marrow : NCC 4.8, M/gk 15, M/E=26.2,

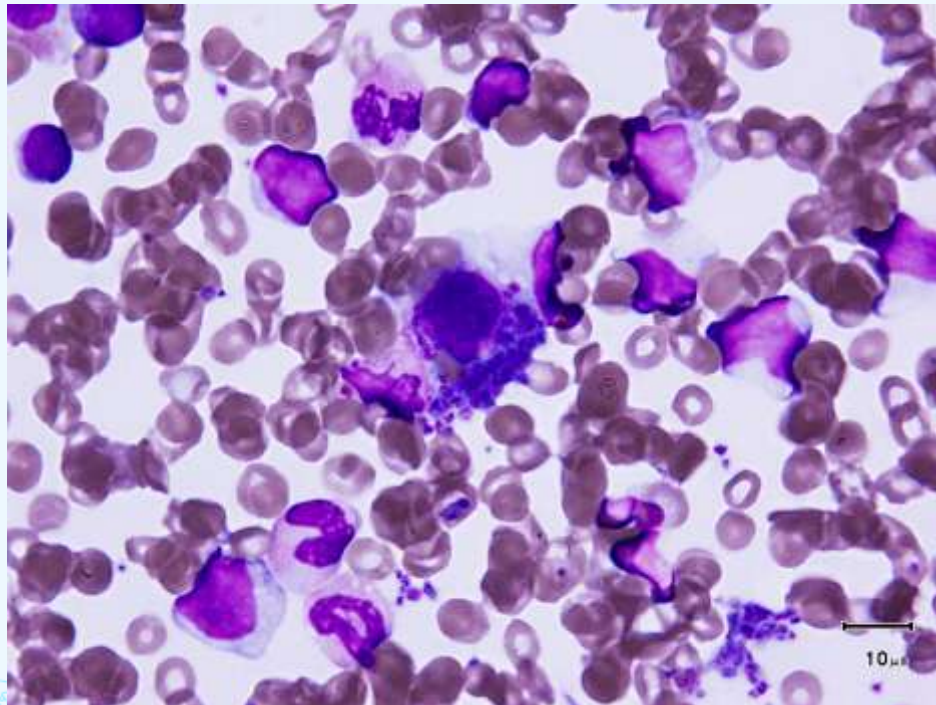
blast 25.6% > 20%

CD 7 83.2, CD13 96.2, CD33 82.6, CD 75.5,

HLA-DR 86.6

WT1=33000

46, XY, t(4;12)(q12;p13)[20]



Thalidomide-AzaからSCTへ



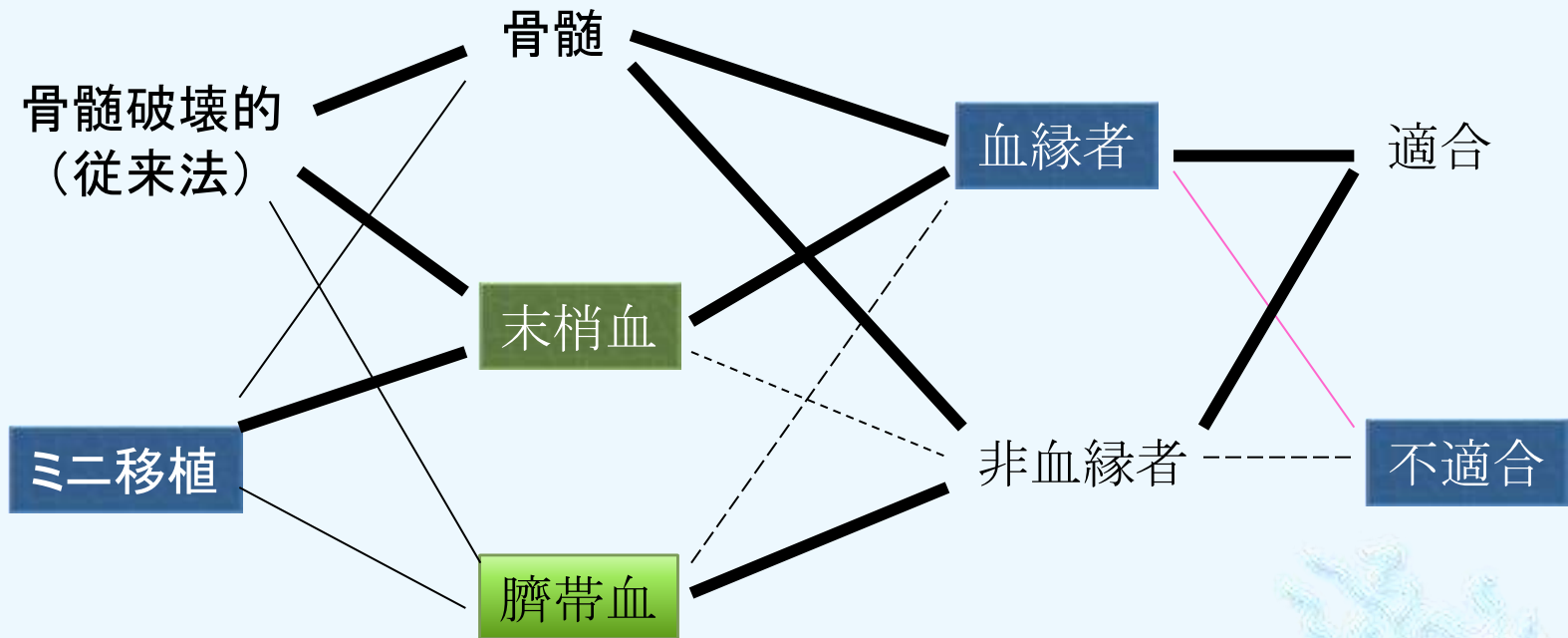
造血幹細胞移植(SCT)治療 移植方法の種類

前処置

幹細胞源

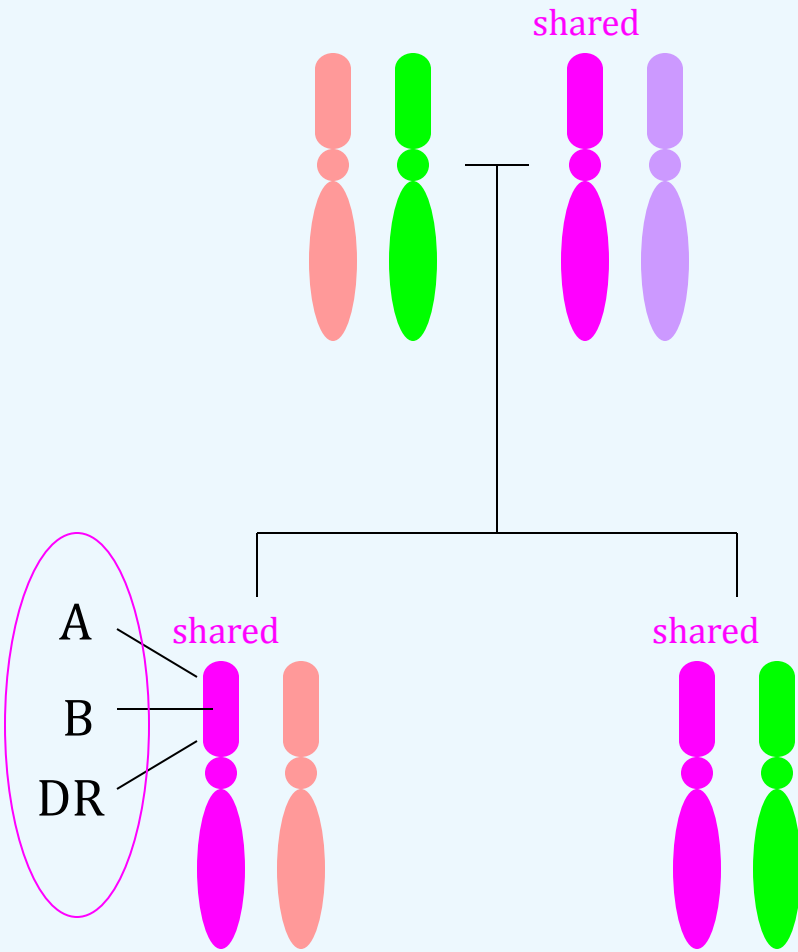
ドナー

HLA



$$2 \times 3 \times 2 \times 2 = 24通り$$

ハプロタイプ: HLA-A, B, DR の1セット、片親から1本ずつもらう



haploidentical donor: 1本のハプロタイプを共有し、もう1本は別のハプロタイプをもつドナー (親子間は100%、兄弟間は50%)

ハプロ移植: haploidentical donor からの移植

「以下、HLA-haploidentical を、HLA半合致と呼ぶことにする」

患者

ハプロドナー
となる同胞

(兵庫医大 血液内科)

Case : 75y.o. Female

PI: MDS diagnosis before 10 years

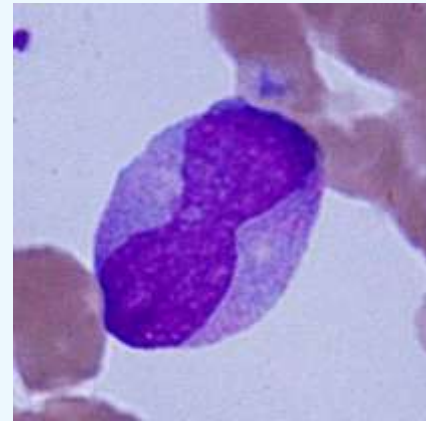
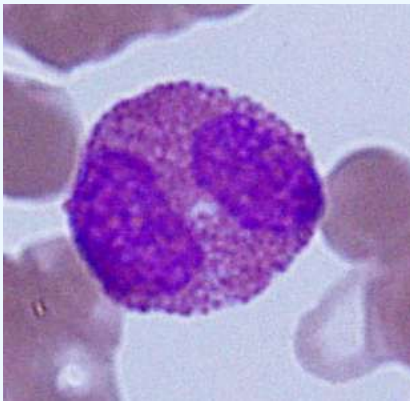
At an initial consultation

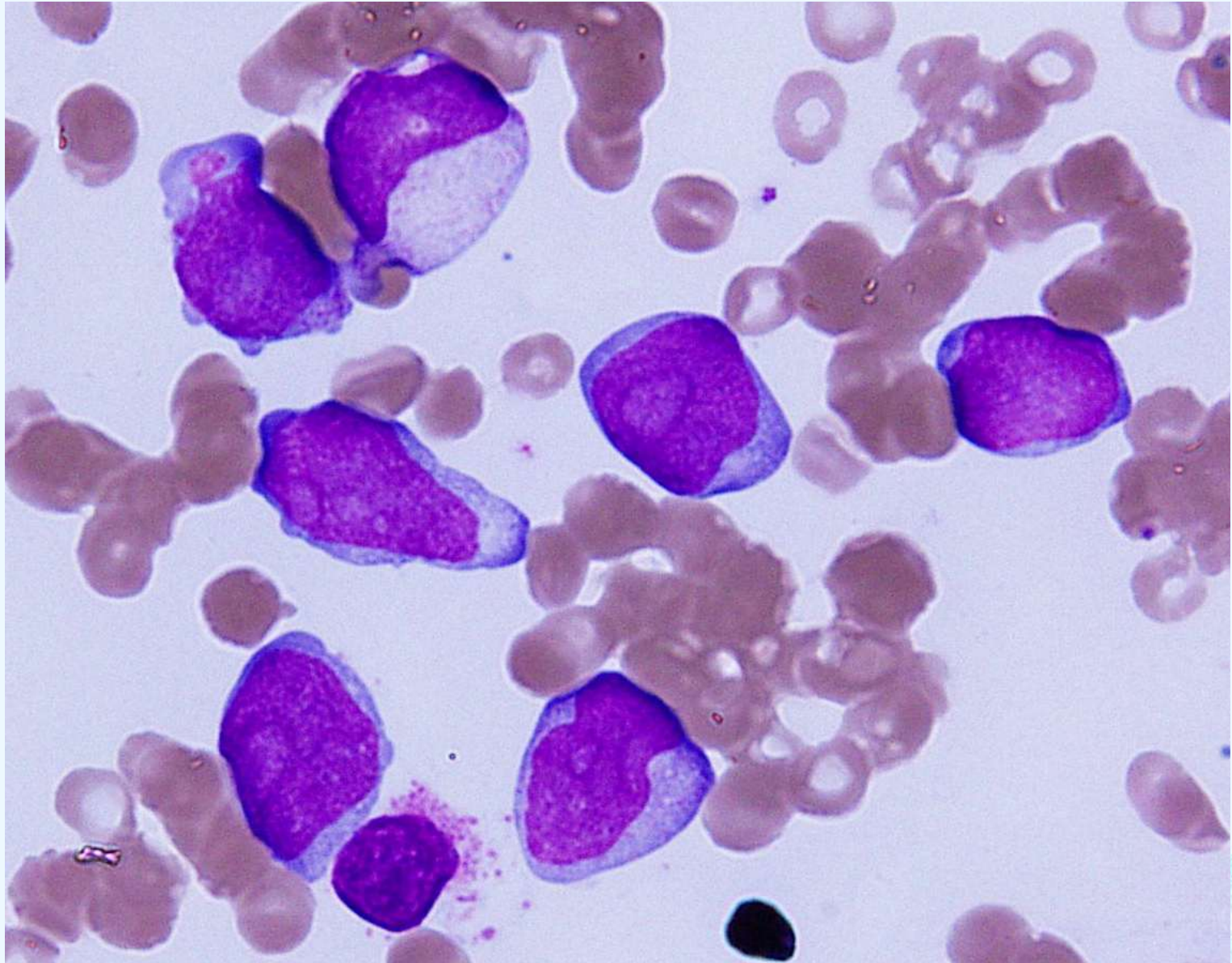
Peripheral blood : WBC : Hb : Platelet = 1000 : 9.1 : 4.5×10^4

Bone marrow : NCC 2.8, M/gk 0, M/E=4.9,

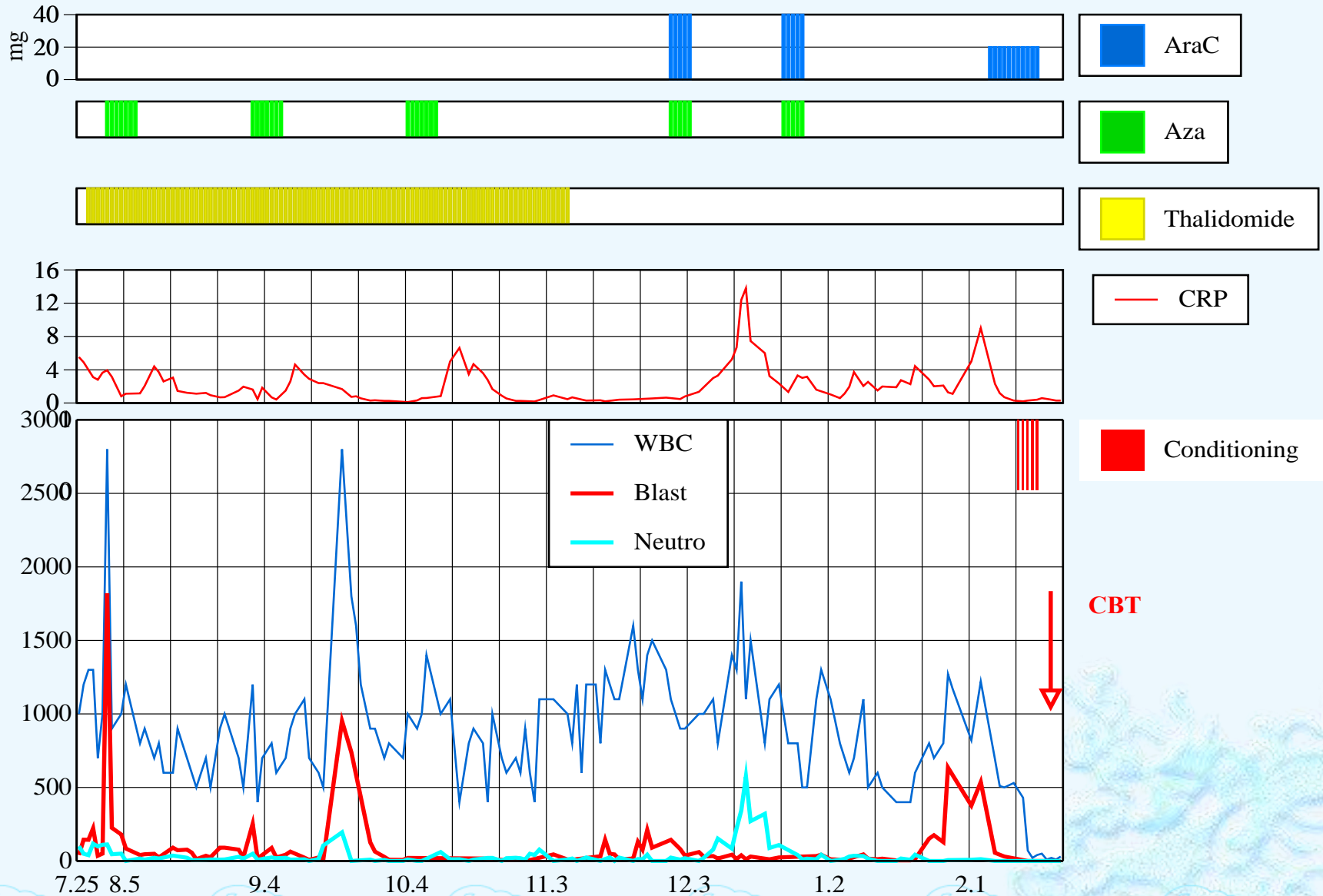
blast 49.9% > 20%

46, XY, +8





Thalidomide-AzaからCBTへ



CBT

まとめ

- 1. Best Supportive Care :** 輸血、抗免疫療法 (predonisolne, cyclospolineA)、Cytokine療法 (G-CSF, Erythropoietin)、感染症治療。
- 2. Thalidomide :** low risk MDSには有効。BSCに比べ良いQOLが得られる可能性がある。
- 3. Azacitidine:** high risk MDSに有効?、Thalidomideの additive/synergic effectが示唆される。
- 4. Evoluted AML:** 既存の治療薬による有効性はなく 幹細胞移植が唯一の治療戦術である。
 - 4-1. $\leq 70y$, Haplo-mini SCT.**
 - 4-2. $>70y$, Cord Blood T.**