

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

急性骨髄性白血病

2014年 第2版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

*Margaret R. O'Donnell, MD/Chair ‡ ξ
City of Hope Comprehensive Cancer
Center

Martin S. Tallman, MD/Vice-Chair ‡
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

Camille N. Abboud, MD ‡ † † ξ
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Jessica K. Altman, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Frederick R. Appelbaum, MD † † † ξ
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Daniel A. Arber, MD ≠
Stanford Cancer Institute

Eyal Attar, MD ‡ †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Uma Borate, MD ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Steven E. Coutre, MD ‡
Stanford Cancer Institute

Lloyd E. Damon, MD ‡ ξ
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Jeffrey Lancet, MD ‡ †
Moffitt Cancer Center

Lori J. Maness, MD ‡
Fred & Pamela Buffett Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Guido Marcucci, MD † †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Mary Ellen Martin, MD ‡ † † ξ
Fox Chase Cancer Center

Michael G. Martin, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee Health
Science Center

Joseph O. Moore, MD †
Duke Cancer Institute

Daniel A. Pollyea, MD, MS ‡ †
University of Colorado Cancer Center

Farhad Ravandi, MD ‡
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Paul J. Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

B. Douglas Smith, MD † †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Richard M. Stone, MD ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Stephen A. Strickland, MD ‡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Eunice S. Wang, MD ‡
Roswell Park Cancer Institute

Matthew Wieduwilt, MD, PhD ‡ ξ
UC San Diego Moores Cancer Center

NCCN
Kristina Gregory, RN, MSN
Courtney Smith, PhD, MT (ASCP)

‡ 血液学/血液腫瘍学
ξ 骨髄移植
† 内科学
† 腫瘍内科学
≠ 病理学
* 作成委員会メンバー

NCCN 急性骨髄性白血病委員会メンバー

ガイドライン更新の要約

急性白血病の評価と診断検査 (AML-1)

APL、寛解導入療法 (AML-2)

APL、地固め後療法 (AML-5)

APL、再発に対する治療 (AML-6)

AML、寛解導入療法 (60歳未満) (AML-7)

AML、標準量シタラビン療法後の導入後療法 (60歳未満) (AML-8)

AML、シタラビン大量療法後の導入後療法 (60歳未満) (AML-9)

AML、寛解後療法 (AML-10)

AML、寛解導入療法 (60歳以上) (AML-11)

AML、導入後療法 (60歳以上) (AML-12)

AML、寛解後療法 (60歳以上) (AML-13)

AML、サーベイランス (地固め療法終了後) (AML-14)

AML、救援療法 (AML-14)

検証済みの細胞遺伝学的所見および分子異常に基づくリスク分類 (AML-A)

CNS 白血病の評価および治療 (AML-B)

支持療法 (AML-C)

急性骨髄性白血病の治療効果判定規準 (AML-D)

治療中のモニタリング (AML-E)

救援化学療法におけるレジメンの選択肢 (AML-F)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本 NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2014

NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン 2014 年第 1 版から 2014 年第 2 版への変更の要約は以下の通りである：

AML-4 - 次のレジメンがカテゴリ-2A からカテゴリ-1 に変更された：ATRA 45mg/m² を分割で臨床的寛解まで + 亜ヒ酸 0.15mg/kg IV 骨髄寛解まで連日投与。

MS-1 - アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン 2013 年第 2 版から 2014 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

AML-1

急性白血病の評価

- 脚注「a」に次の文が追加された：AML の予後予測に影響を及ぼしうる他の分子異常の評価には、複合的な遺伝子検査パネルと配列決定法を利用できる（考察を参照）。

AML-2

- 脚注「k」に次の文が追加された：そのため大半の治療プロトコールでは、これらのリスク群は 1 つのカテゴリにまとめられている。
- 脚注「n」が次のように変更された：早急な（Day 10～14 の骨髄検体による）形態学および分子遺伝学的評価は不正確である可能性があり、血球数が最低値の時点での骨髄検査は推奨されない。寛解導入療法の終了時点では、骨髄検査で形態学的寛解が認められた場合でも分子遺伝学的に陽性のままである場合が多い。形態学的寛解を評価するための骨髄検査は、28 日目以前または血球数の回復前に施行してはならない。分子遺伝学的寛解の初回評価は地固め療法の終了後に行うべきである（AML-3 および AML-4 にも適用）。

AML-3

- 新しいレジメンが追加された：
 - ▶ 寛解導入療法：ATRA 45mg/m²（1～36 日目に分割投与）+ 年齢で調整したイダルビシン 6～12mg/m²、2、4、6、8 日目 + 亜ヒ酸 0.15mg/kg（9～26 日目、2 時間かけて点滴）^u
 - ▶ 地固め療法：ATRA 45mg/m² × 28 日間 + 亜ヒ酸 0.15mg/kg/日 × 28 日間（5 週間）× 1 サイクル、続いて ATRA 45mg/m² × 7 日間（2 週毎）× 3 + 亜ヒ酸 0.15mg/kg/日 × 5 日間（5 週間）× 1 サイクル^u
 - ▶ このレジメンは次の脚注「u」の参考文献を根拠としている：Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood 2012;120:1570-1580. この参考文献に関する記述が追加された：APL 分化症候群に対して、初診時白血球数に関係なく、10 日間以上にわたる prednisone 1mg/kg/日の予防投与が必要である。
- 脚注「x」が次のように変更された：中枢神経系予防の選択肢として、4～6 回の髄腔内化学療法（例えば、地固め療法のサイクル毎に 2 回投与）を考慮すること。

AML-4

- 脚注「aa」が次のように変更された：Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti G, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:111-121. 1 日目から寛解導入療法の終了まで prednisone 0.5mg/kg の予防投与。APL 分化症候群が発生した場合は、急性症状が消失するまで prednisone をデキサメタゾン 10mg、12 時間毎に変更し、その後以前と同じ用量で prednisone を再開する。

AML-6

寛解後療法

- ▶ 分岐点として「亜ヒ酸の投与歴なし、または亜ヒ酸を含む治療後の晩期（6 ヶ月以上）再発」、「ATRA または亜ヒ酸単剤（アントラサイクリン系薬剤なし）による治療後の早期（6 ヶ月未満）再発」および「亜ヒ酸/アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンによる治療後の早期（6 ヶ月未満）再発」が追加された。
- ▶ 「ATRA または亜ヒ酸単剤（アントラサイクリン系薬剤なし）による治療後の早期（6 ヶ月未満）再発」に対して次の推奨治療が追加された：ATRA 45mg/m²/日、経口 + イダルビシン 12mg/m²、2、4、6、8 日目 + 亜ヒ酸 0.15mg/kg/日、静注を血球数が回復し、骨髄検体で寛解が確認されるまで。
- ▶ 「亜ヒ酸の投与歴なし、または亜ヒ酸を含む治療後の晩期（6 ヶ月以上）再発」および「亜ヒ酸/アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンによる治療後の早期（6 ヶ月未満）再発」に対する以前の記載内容
- 第 2 寛解：「中枢神経系予防」の前の「強く考慮」が削除された。
- 脚注「jj」が追加された：60 歳以上の患者に対する用量調整：9mg/m²/日、静注（61～70 歳）または 6mg/m²/日、静注（70 歳以上）Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood 2012;120:1570-1580.

NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン 2013 年第 2 版から 2014 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

AML-8

- 脚注「oo」が削除された：60 歳未満の患者において、ダウノルビシン $45\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間と比べて $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間による完全寛解率および全生存割合の有意な上昇が ECOG から報告されている。Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259. 12~14 日目に残存病変が認められた場合は、追加投与するダウノルビシンの用量は $45\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間である。

AML-10

- 中間リスク
 - ▶ HiDAC の用量が $1.5\sim 3\text{g}$ から $1\sim 3\text{g}$ に変更された。
 - ▶ 治療選択肢として、HiDAC 1~2 サイクルとその後の HSCT が削除された。

AML-11

- 「予後良好の細胞遺伝学的/分子マーカー」が「予後不良でない細胞遺伝学的/分子遺伝学的マーカー」に変更された。
 - ▶ イダルビシンに「望ましい」が追加された。
 - ▶ ミトキサントロンのスケジュールが「 $\times 3$ 日間」と明記された。
 - ▶ 治療選択肢からクロファラビンが削除された。
 - ▶ 強度の低い治療法に「高齢患者または併存症を有する比較的不適格な患者で適切となりやすい」という文言が明記された。
- 治療関連 AML/先行 MDS または予後不良の細胞遺伝学的/分子遺伝学的マーカーあり。
 - ▶ イダルビシンに「望ましい」が追加された。
 - ▶ ミトキサントロンのスケジュールが「 $\times 3$ 日間」と明記された。
 - ▶ 治療選択肢からクロファラビンが削除された。
 - ▶ 強度の低い治療法に「以降の HSCT の適応がある化学療法に適格な患者で適切となりやすい」という文言が明記された。
- 脚注「mmm」に「進行までメチル化阻害薬の継続を考慮する。」という文言が追加された。

AML-12

- 残存芽球：治療選択肢として「HiDAC $1\sim 2\text{g}/\text{m}^2$ 」が追加された。
- 脚注「nnn」が追加された：寛解導入後に残存病変が少量である患者（例えば、MDS が先行した患者で芽球割合 $5\sim 7\%$ の MDS まで戻った場合）には、骨髄非破壊的 HSCT が適切となりうる。このアプローチは臨床試験の枠内で試みられるのが望ましい。

AML-14

- 脚注「sss」が追加された：AML 患者の早期再発に対するサーベイランスにおける分子遺伝学的なモニタリングの有用性を評価する研究が複数進められている（考察を参照）。

AML-C 2 of 2

- APL 分化症候群：次の文が追加された。ATRA+亜ヒ酸レジメンについては、1 日目から寛解導入終了まで prednisone $0.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の予防投与を行う。APL 分化症候群が発生した場合は、分化症候群の急性症状が消失するまで prednisone をデキサメタゾン 10mg 、12 時間毎に変更し、その後以前と同じ用量で prednisone を再開する。Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-121.

AML-E

- 寛解導入療法、2 行目の項目：生化学検査に「肝機能」が追加された。

AML-F

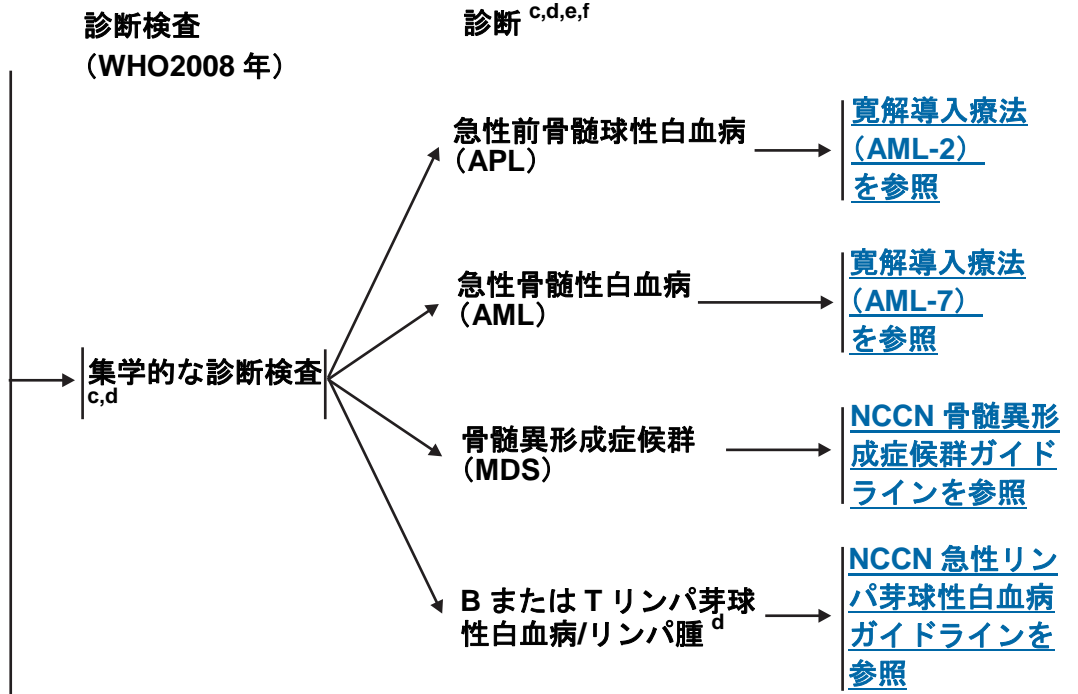
- クロファラビン+シタラビン+G-CSF がクロファラビン±シタラビン+G-CSF±イダルビシンに変更された。
- 参考文献が追加された：Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Clofarabine combination as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer* 2008;113:2090-2096.

急性白血病の評価

- 病歴と診察
- 血算、血小板数、白血球分画、生化学検査
- プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、フィブリノゲン
- 骨髄検査と細胞遺伝学的検査 (核型±FISH)
 - ▶ c-KIT、FLT3-ITD、NPM1 および CEBPA 変異の評価に用いる凍結保存検体^a
- 免疫表現型検査および細胞化学的検査
- 同胞または非血縁ドナーに対する HLA (ヒト白血球抗原) 型検査 (造血幹細胞移植 [HSCT] に対する重要な禁忌を有する患者は除く)
- 神経症状^bがある場合は CT/MRI
- 症状^bがみられる場合は腰椎穿刺 (症状がみられない場合はカテゴリー2B)
- 心疾患の病歴または症状がある患者と心毒性のある薬剤または胸部照射の曝露歴がある患者では心機能評価 (心エコーまたは MUGA スキャン)
- 最善の中心静脈路の確保

^a これらの分子異常は、患者群内での予後予測に重要であり (カテゴリー2A)、治療介入の選択における指標となる (カテゴリー2B) [\(AML-A を参照\)](#)。これらは、正常核型 (特に FLT3-ITD 変異、NPM1 変異) または core binding factor 白血病 (特に c-KIT 変異) の患者で有用である。AML の予後予測に影響を及ぼしうる他の分子異常の評価には、複合的な遺伝子検査パネルと配列決定法を利用できる (考察を参照)。自身の施設で検査を行えない場合は、十分な細胞遺伝学的データを入手した後、将来的に外部の基準検査室で使用するための最初の診断用検体の保存について病理医に相談すること。

^b 診断時に重大な神経学的症候がみられた患者には、髄膜病変、緑色腫、中枢神経系出血を検出するために適切な画像検査を施行すべきである。画像検査で腫瘤/病変が検出されなかった場合は、腰椎穿刺を施行すべきである。診断時の形態学的診断が M5 または M4、もしくは白血球数 > 100,000/μL の患者に対しては、初回寛解時に腰椎穿刺によるスクリーニングを考慮すべきである。 [CNS 白血病の評価および治療 \(AML-B\) を参照](#)。



^c WHO 分類では、骨髄中または末梢血中の芽球割合が 20% 以上の場合が急性白血病と定義されている。反復性の細胞遺伝学的異常 (例えば、t(15;17)、t(8;21)、t(16;16)、inv(16)) を有する患者は、芽球割合が 20% 未満でも AML と診断することができる。MDS が先行する AML (AML-MDS) は、先行する血液疾患のない AML と比べて、細胞傷害性薬剤による化学療法にしばしば抵抗性を示し、より緩徐な経過をとりやすい。高リスク MDS を対象としてデザインされた臨床試験の中には、AML-MDS 患者の登録を許容しているものもある。

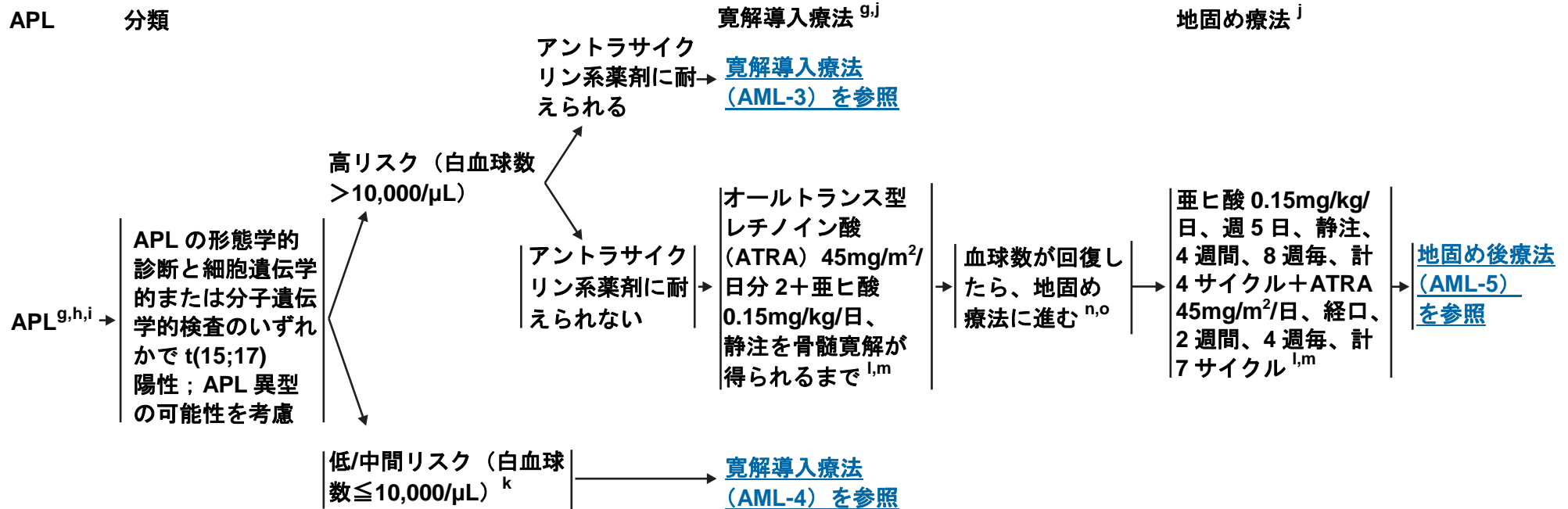
^d 混合表現型急性白血病 (mixed phenotype acute leukemia) (2008 年 WHO 分類) を含む血球系統が不明な急性白血病など、まれな症例に遭遇した場合は、経験豊富な血液病理医へのコンサルテーションが強く推奨される。

^e 若年成人は、より強力な寛解導入レジメンと移植を選択肢とする小児試験に適格となる可能性がある。AML 患者の管理は、臨床試験に参加できる可能性がより高くなる白血病の専門施設で行われることが望ましい。

^f 孤発性髄外病変 (骨髄肉腫) がある患者には全身療法を行うべきである。残存病変には、局所療法 (手術/放射線療法 [RT]) を用いることができる。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^g いくつかのグループから、非常に良好な成績を示した大規模試験が発表されている。しかしながら、期待される結果を得るには、レジメンのすべての要素を一貫して採用すべきであり、ある試験の寛解導入レジメンを別の試験の地固め療法と組み合わせてはならない。

^h 治療関連 APL は de novo APL と同じように治療する。

ⁱ 臨床的かつ病理学的に APL の特徴を有する患者では、遺伝学的な確定診断を待たずに、APL が最初に疑われた時点で ATRA を開始すること。ATRA の早期開始により、致死的な出血性合併症を予防できる可能性がある。細胞遺伝学および分子遺伝学検査で APL の確定診断が得られなかった場合は、ATRA を中止して、AML の治療を継続すること。

^j APL 分化症候群および凝固障害に対するモニタリングを行うこと。[支持療法 \(AML-C 2 of 2\) を参照。](#)

^k 新しいデータから、低リスク患者と中間リスク患者とでは転帰が同程度になると示唆されている。そのため大半の治療プロトコールでは、これらのリスク群は 1 つのカテゴリーにまとめられている。

^l Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(15):5328-35.

^m Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 2009;27:504-510.

ⁿ [支持療法 \(AML-C 2 of 2\)](#) の亜ヒ酸の毒性に対するモニタリングを参照のこと。

^o 早急な (Day 10~14 の骨髄検体による) 形態学および分子遺伝学的評価は不正確である可能性があり、血球数が最低値の時点での骨髄検査は推奨されない。寛解導入療法の終了時点では、骨髄検査で形態学的寛解が認められた場合でも分子遺伝学的に陽性のままであることが多い。形態学的寛解を評価するための骨髄検査は、28 日目以前または血球数の回復前に施行してはならない。分子遺伝学的寛解の初回評価は地固め療法の終了後に行うべきである。

^o 早期死亡は、出血、APL 分化症候群または感染症に関連して発生する。疾患の持続はまれである。初回再発 [\(AML-6\) を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

寛解導入療法 (高リスク) ^{g,j,p}

ATRA^q45mg/m²、臨床的寛解まで分割投与+ダウノルビシン 50mg/m²×4日間+シタラビン 200mg/m²×7日間^r

血球数が回復したら^{n,v}、
腰椎穿刺を施行し、
地固め療法に進む^o

地固め療法^w

亜ヒ酸^m0.15mg/kg/日×5日間、5週間×2サイクル、続いて ATRA 45mg/m²×7日間+ダウノルビシン 50mg/m²×3日間×2サイクル^{r,x}

地固め後療法
(AML-5)
を参照

または
ATRA^q 45mg/m²、臨床的寛解まで分割投与+ダウノルビシン 60mg/m²×3日間+シタラビン 200mg/m²×7日間^s

血球数が回復したら^{n,v}、
腰椎穿刺を施行し、
地固め療法に進む^o

ダウノルビシン 60mg/m²×3日間+シタラビン 200mg/m²×7日間×1サイクル、続いてシタラビン 2g/m² (50歳未満) または 1.5g/m² (50~60歳)、12時間毎×5日^{y,z}+ダウノルビシン 45mg/m²×3日間×1サイクル、髄腔内化学療法 5回 (カテゴリー-1)

地固め後療法
(AML-5)
を参照

または
ATRA^q 45mg/m²、臨床的寛解まで分割投与+イダルビシン 12mg/m²、2、4、6、8日目^t

血球数が回復したら^{n,v}、
腰椎穿刺を施行し、
地固め療法に進む^o

ATRA 45mg/m²×15日間+イダルビシン 5mg/m²およびシタラビン 1g/m²×4日間×1サイクル、続いて ATRA×15日間+ミトキサントロン 10mg/m²/日×5日間×1サイクル、続いて ATRA×15日間+イダルビシン 12mg/m²×1回+シタラビン 150mg/m²/8時間×4日間×1サイクル^{t,x}

地固め後療法
(AML-5)
を参照

または
ATRA 45mg/m² (1~36日目に分割投与) 十年齢で調整したイダルビシン 6~12mg/m²、2、4、6、8日目+亜ヒ酸 0.15mg/kg (9~26日目、2時間かけて点滴)^u

血球数が回復したら^{n,v}、
腰椎穿刺を施行し、
地固め療法に進む^o

ATRA 45mg/m²×28日間+亜ヒ酸 0.15mg/kg/日×28日間 (5週間) ×1サイクル、続いて ATRA 45mg/m²×7日間 (2週毎) ×3+亜ヒ酸 0.15mg/kg/日×5日間 (5週間) ×1サイクル^u

地固め後療法
(AML-5)
を参照

臨床試験

^g いくつかのグループから、非常に良好な成績を示した大規模試験が発表されている。しかしながら、期待される結果を得るには、レジメンのすべての要素を一貫して採用すべきであり、ある試験の寛解導入レジメンを別の試験の地固め療法と組み合わせるべきではない。

^j APL 分化症候群および凝固障害に対するモニタリングを行うこと。支持療法 (AML-C 2 of 2) を参照。

^m 支持療法 (AML-C 2 of 2) の亜ヒ酸の毒性に対するモニタリングを参照のこと。

ⁿ 早急な (Day 10~14 の骨髄検体による) 形態学および分子遺伝学的評価は不正確である可能性があり、血球数が最低値の時点での骨髄検査は推奨されない。寛解導入療法の終了時点では、骨髄検査で形態学的寛解が認められた場合でも分子遺伝学的に陽性のままである場合が多い。形態学的寛解を評価するための骨髄検査は、28日目以前または血球数の回復前に施行してはならない。分子遺伝学的寛解の初回評価は地固め療法の終了後に行うべきである。

^o 早期死亡は、出血、APL 分化症候群または感染症に関連して発生する。疾患の持続はまれである。初回再発 (AML-6) を参照。

^p 白血球数高値 (>10,000) がみられる患者には、APL 分化症候群に対するデキサメタゾンの予防投与を考慮すること。

^q 研究データから、小児および青年患者では臨床的寛解まで低用量 ATRA (25mg/m² の分割投与) が有用であると示唆されている。

^r Powell BL, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010;116:3751-3757.

^s Ades LA, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008;111:1078-1086.

^t Sanz MA, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high risk patients: further improvements in treatment outcomes. Blood 2010;115:5137-5146.

^u Iland HJ, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood 2012;120:1570-1580. APL 分化症候群に対して、初診時白血球数に関係なく、10日間以上にわたる prednisone 1mg/kg/日の予防投与が必要である。

^v Breccia M, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. Br J Haematol 2003;120:266-270.

^w いずれのレジメンにも、心毒性を有する薬剤が高い累積投与量に含まれている。アントラサイクリン系薬剤/ミトキサントロンを含むレジメンでは、各コースの開始前に心機能の評価を行うべきである。

^x 中枢神経系予防の選択肢として、4~6回の髄腔内化学療法 (例えば、地固め療法のサイクル毎に2回投与) を考慮すること。

^y 当初のレジメンでは、2回目の地固め療法として大量シタラビンが含まれていたが、特に髄腔内化学療法を受けていない患者においては、中枢神経系予防のために早期のシタラビン大量療法を推奨する研究者もいる。

^z 高齢患者と腎機能障害のある患者には、シタラビンの用量調整が必要になる場合がある。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

寛解導入療法（低/中間リスク）^{g,i,p}

ATRA 45mg/m²を分割で臨床的寛解まで+亜ヒ酸 0.15mg/kg/日、静注を骨髄寛解まで^{aa} (カテゴリー1)

または

ATRA^q 45mg/m²を分割で臨床的寛解まで+ダウノルピシン 50mg/m²×4日間+シタラビン 200mg/m²×7日間^{r,bb}

または

ATRA^q 45mg/m²を分割で臨床的寛解まで+ダウノルピシン 60mg/m²×3日間+シタラビン 200mg/m²×7日間^{s,bb} (カテゴリー1)

または

ATRA^q 45mg/m²を分割で臨床的寛解まで+イダルビシン 12mg/m²、2、4、6、8日目^{t,bb} (カテゴリー1)

または

臨床試験

^g いくつかのグループから、非常に良好な成績を示した大規模試験が発表されている。しかしながら、期待される結果を得るには、レジメンのすべての要素を一貫して採用すべきであり、ある試験の寛解導入レジメンを別の試験の地固め療法と組み合わせるべきではない。

^j APL分化症候群および凝固障害に対するモニタリングを行うこと。[支持療法 \(AML-C 2 of 2\)](#) を参照。

^m [支持療法 \(AML-C 2 of 2\)](#) の亜ヒ酸の毒性に対するモニタリングを参照のこと。

ⁿ 早急な (Day 10~14の骨髄検体による) 形態学および分子遺伝学的評価は不正確である可能性があり、血球数が最低値の時点での骨髄検査は推奨されない。寛解導入療法の終了時点では、骨髄検査で形態学的寛解が認められた場合でも分子遺伝学的に陽性のみである場合が多い。形態学的寛解を評価するための骨髄検査は、28日目以前または血球数の回復前に施行してはならない。分子遺伝学的寛解の初回評価は地固め療法の終了後に行うべきである。

^o 早期死亡は、出血、APL分化症候群または感染症に関連して発生する。疾患の持続はまれである。初回再発 [\(AML-6\)](#) を参照。

^p 白血球数高値 (>10,000) がみられる患者には、APL分化症候群に対するデキサメタゾンの予防投与を考慮すること。

^q 研究データから、小児および青年患者では臨床的寛解まで低用量 ATRA (25mg/m²の分割投与が有用であると示唆されている。

^r Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. Blood 2010;116:3751-3757.

地固め療法^w

亜ヒ酸^m 0.15mg/kg/日、静注、週5日、4週間、8週間、計4サイクル+ATRA 45mg/m²/日を4週毎に2週間、計7サイクル^{aa} (カテゴリー1)

亜ヒ酸^m 0.15mg/kg/日×5日間、5週間×2サイクル、続いて ATRA 45mg/m²×7日間+ダウノルピシン 50mg/m²×3日間×2サイクル^r

ダウノルピシン 60mg/m²×3日間+シタラビン 200mg/m²×7日間×1サイクル、続いてシタラビン 1g/m²、12時間毎×4日間+ダウノルピシン 45mg/m²×3日間×1サイクル^s (カテゴリー1)

ATRA 45mg/m²×15日間+イダルビシン 5mg/m²×4日間×1サイクル、続いて ATRA×15日間+ミトキサントロン 10mg/m²/日×5日間×1サイクル、続いて ATRA×15日間+イダルビシン 12mg/m²×1回×1サイクル (カテゴリー1)^{cc}

[地固め後療法 \(AML-5\) を参照](#)

[地固め後療法 \(AML-5\) を参照](#)

[地固め後療法 \(AML-5\) を参照](#)

[地固め後療法 \(AML-5\) を参照](#)

^s Ades LA, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008;111:1078-1086.

^t Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high risk patients: further improvements in treatment outcomes. Blood 2010;115:5137-5146.

^w いずれのレジメンにも、心毒性を有する薬剤が高い累積投与量で含まれている。アントラサイクリン系薬剤/ミトキサントロンを含むレジメンでは、各コースの開始前に心機能の評価を行うべきである。

^{aa} Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti G, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:111-121. 1日目から寛解導入療法の終了まで prednisone 0.5mg/kgの予防投与。APL分化症候群が発生した場合は、急性症状が消失するまで prednisone をデキサメタゾン 10mg、12時間毎に変更し、その後以前と同じ用量 prednisone を再開する。

^{bb} 寛解導入療法のコース中に白血球数の急激な上昇やその他の高リスクの特徴がみられた患者については、[AML-3](#)の地固め療法を参照。

^{cc} Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adult patients younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 2010;116:3171-3179.

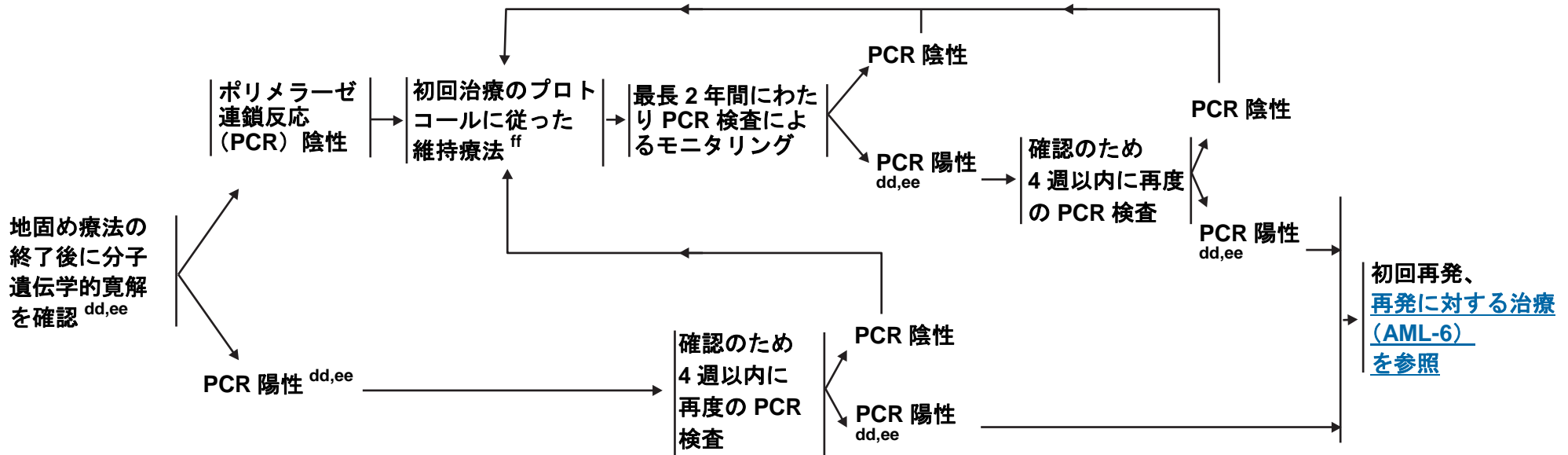
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

APL

地固め後療法

モニタリング



^{dd} 地固め療法完了時の骨髄検体で PCR 検査を施行して、分子遺伝学的寛解を確認すべきである。骨髄検体を用いた PCR モニタリングの方がより感度が高く、早期に再発徴候を検出できるが、その後の PCR モニタリングは末梢血で実施してもよい。以前の診療ガイドラインでは、分子遺伝学的再発の検出に2年間にわたる3ヵ月毎の骨髄 PCR モニタリングが推奨されていた。本ガイドラインでは、高リスク患者（60歳以上の患者や地固め療法を長期間中断した患者など）と維持療法に耐えられない患者に対して、この方針を引き続き推奨している。地固め療法の完了時点で分子遺伝学的寛解状態にある低リスク患者では再発リスクが低いということが臨床経験から示されており、臨床試験以外ではモニタリングが不要な場合もある。

^{ee} PCR 陽性を確認するため、2~4週間以内に2回目の骨髄検査を信頼性の高い検査室で行うべきである。2回目の検査で陽性となり分子遺伝学的再発が確認された場合は、初回再発として治療すること（[AML-6](#)）。2回目の検査が陰性の場合、陰性の状態が持続していることを確認するため、頻回のモニタリング（3ヵ月毎に2年間）が強く推奨される。PCR 検査を実施する検査室は、陽性の感度水準（大半の検査室で 10^{-4} ）を明示すべきであり、検査は同じ感度水準を維持できるよう同じ検査室で実施すべきである。結果が明確でない場合は、分子遺伝学的診断検査の経験が豊富な医師へのコンサルテーションを考慮すること。

^{ff} 維持療法の有益性を示した試験の大多数は、ATRA、亜ヒ酸、シタラビンが地固め療法に使用されるようになる前に実施されたものである。維持化学療法の役割は依然として不明であり、特に地固め療法の終了時点で分子遺伝学的寛解が得られた低リスク患者ではとりわけ不明である。
Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. Blood 2011;117:4716-4725.

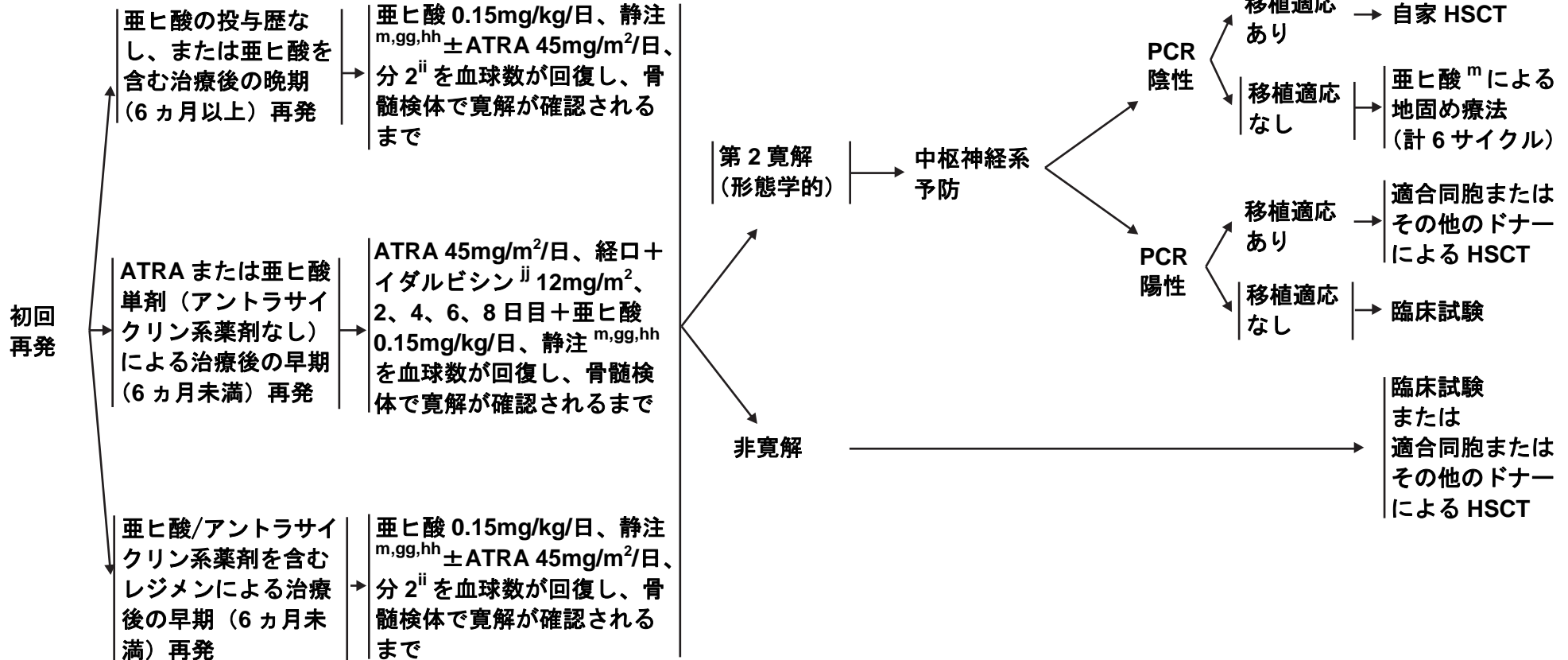
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

APL

再発に対する治療

追加治療



^m 支持療法 (AML-C 2 of 2) の亜ヒ酸の毒性に対するモニタリングを参照のこと。

^{gg} 2サイクル終了時に分子遺伝学的寛解が得られない場合は、適合同胞または他のドナーによる HSCT か臨床試験への参加を考慮すること。偽陽性を回避するため、亜ヒ酸の投与終了から少なくとも2~3週間の期間を置いて検査を行うことが推奨される。

^{hh} 初回寛解導入療法/地固め療法で亜ヒ酸が投与された患者の転帰は不明確である。

ⁱⁱ ATRA を追加しても亜ヒ酸単独の場合を超える有益性は得られないことを示唆する小規模ランダム化試験がある。Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21:2326-2334.

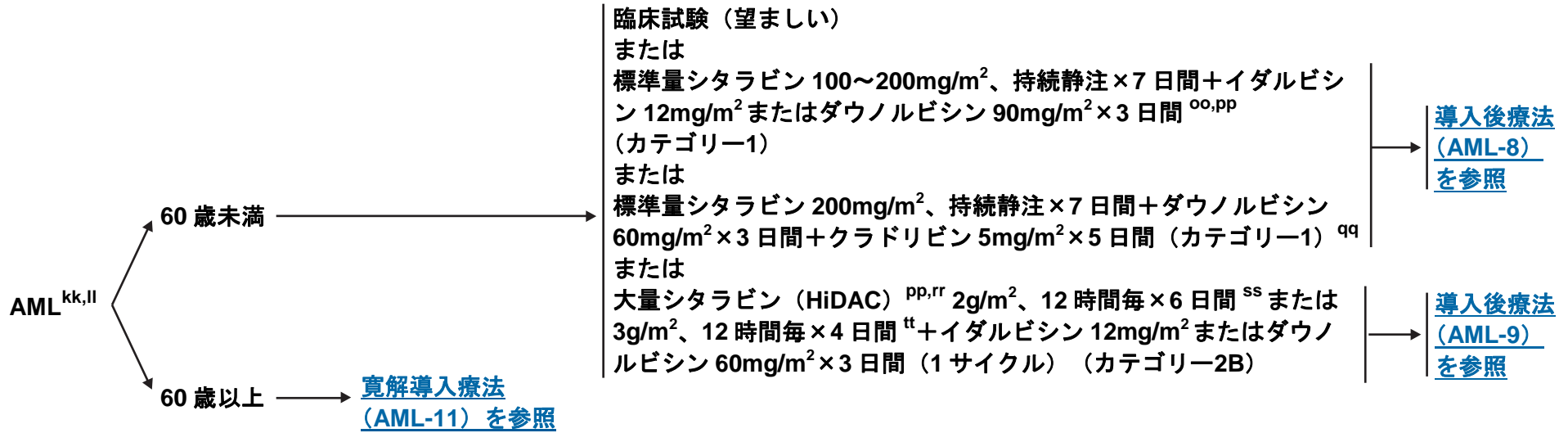
^{jj} 60歳以上の患者に対する用量調整: 9mg/m²/日、静注 (61~70歳) または 6mg/m²/日、静注 (70歳以上)。Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood 2012;120:1570-1580.

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

分類

寛解導入療法^{mm,nn}



^{kk} 芽球数>50,000/μLの患者では、腫瘍崩壊症候群と leukostasis による臓器機能不全のリスクが高くなる。白血球数を迅速に低下させる方法としては、アフェレーシスやヒドロキシカルバミドなどが挙げられる。根治的療法を速やかに開始することが不可欠である。

^{ll} 年齢に加えて、Performance Status および併存症の状態が不良であることも、標準的寛解導入療法に対する耐容能に影響を及ぼす因子である。

^{mm} 支持療法（AML-C 1 of 2）を参照。

ⁿⁿ 治療中のモニタリング（AML-E）を参照。

^{oo} 60歳未満の患者において、ダウノルビシン 45mg/m²×3日間と比べて 90mg/m²×3日間による完全寛解率および全生存割合の有意な上昇が ECOG から報告されている。Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259. 12~14日目に残存病変が認められた場合は、追加投与するダウノルビシンの用量は 45mg/m²×3日間である。

^{pp} 心機能障害がある患者に対しては、アントラサイクリン系以外の薬剤（フルダラビンや topotecan など）とシタラビンを併用する他のレジメンが発表されている。

^{qq} Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol 2012;30:2441-2448.

^{rr} 臨床試験以外での導入寛解療法としてのシタラビン大量療法については、現在も論議が続いている。標準量シタラビンと大量シタラビンでの寛解率は同じであるが、2つの試験により、シタラビン大量療法 1 サイクル終了後の方が骨髄芽球の消失が迅速であること、シタラビン大量療法を受けた 50歳以下の患者に無病生存期間の改善がみられることが示されている（カテゴリー2B）。Kern W and Estey EH. High-dose cytarabine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: review of three randomized trials. Cancer 2006;107:116-124. 大量シタラビンに 60mg を超えるダウノルビシンまたは 12mg のイダルビシンを併用したデータは得られていない。

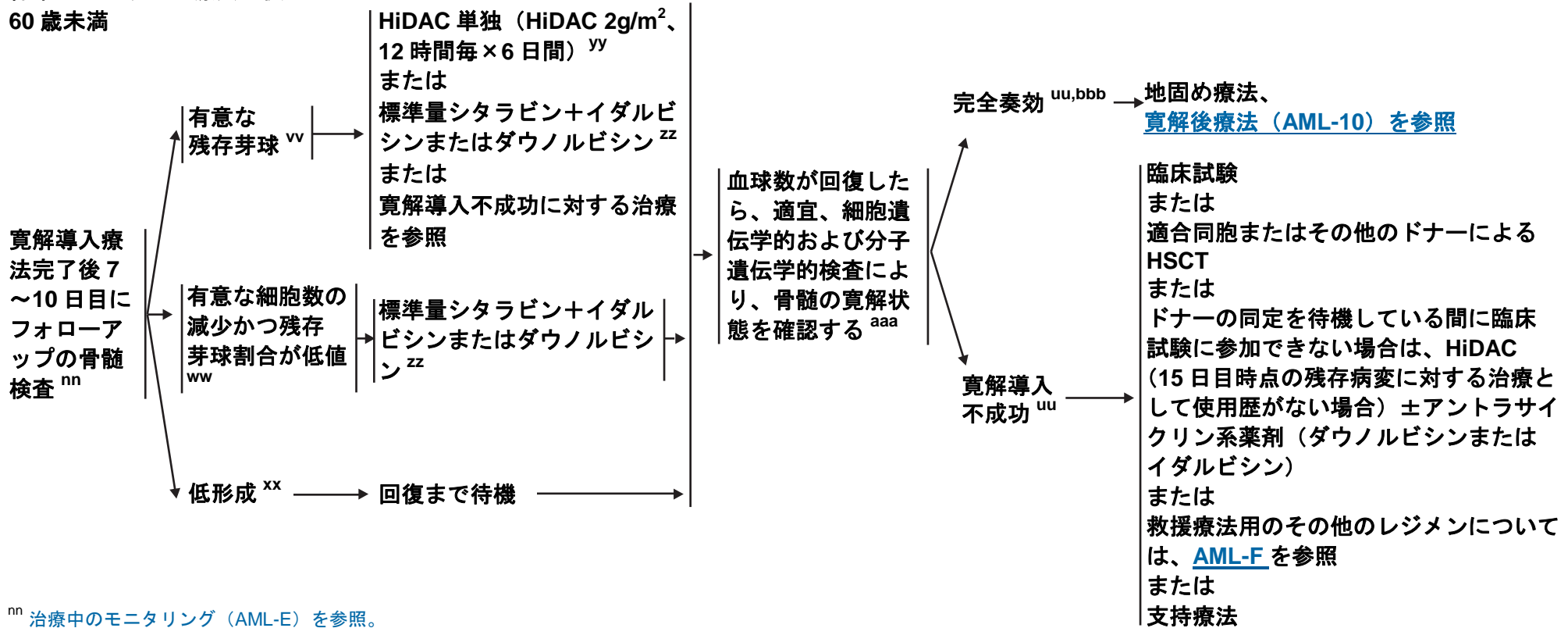
^{ss} Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood 1996;88:2841-2851.

^{tt} Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996;87:1710-1717.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

AML に対する導入後療法
標準量シタラビン療法の後
60 歳未満



ⁿⁿ 治療中のモニタリング (AML-E) を参照。

^{uu} 急性骨髄性白血病の治療効果判定規準 (AML-D) を参照。

^{vv} 適切な同胞ドナーを確保できていないが同種 HSCT の適応がある場合は、その他のドナー (非血縁ドナーまたは臍帯血) の検索を開始すること。

^{ww} 不明確な場合は、治療を開始する前に、5～7 日以内の再度の骨髄生検を考慮すること。

^{xx} 低形成とは、細胞密度 10～20%未満かつ残存芽球 5～10%未満の場合と定義する。

^{yy} 再寛解導入療法については、中等量または大量シタラビンの優越性を示したデータは得られていない。

^{zz} 標準量シタラビン+ダウノルビシン+クラドリピンによる寛解導入療法の終了後に残存芽球が認められる患者には、同じ寛解導入レジメンによる 2 サイクル目の治療を行うことができる。Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol 2012;30:2441-2448.

^{aaa} 微小残存病変の検出における免疫表現型検査の役割については、現在評価が進められている。

^{bbb} 髄膜浸潤のリスクが高い患者 (初回白血球数>100,000/μL または組織所見が単球系) には、完全奏効が得られ次第、腰椎穿刺による中枢神経系の評価を考慮すべきである。

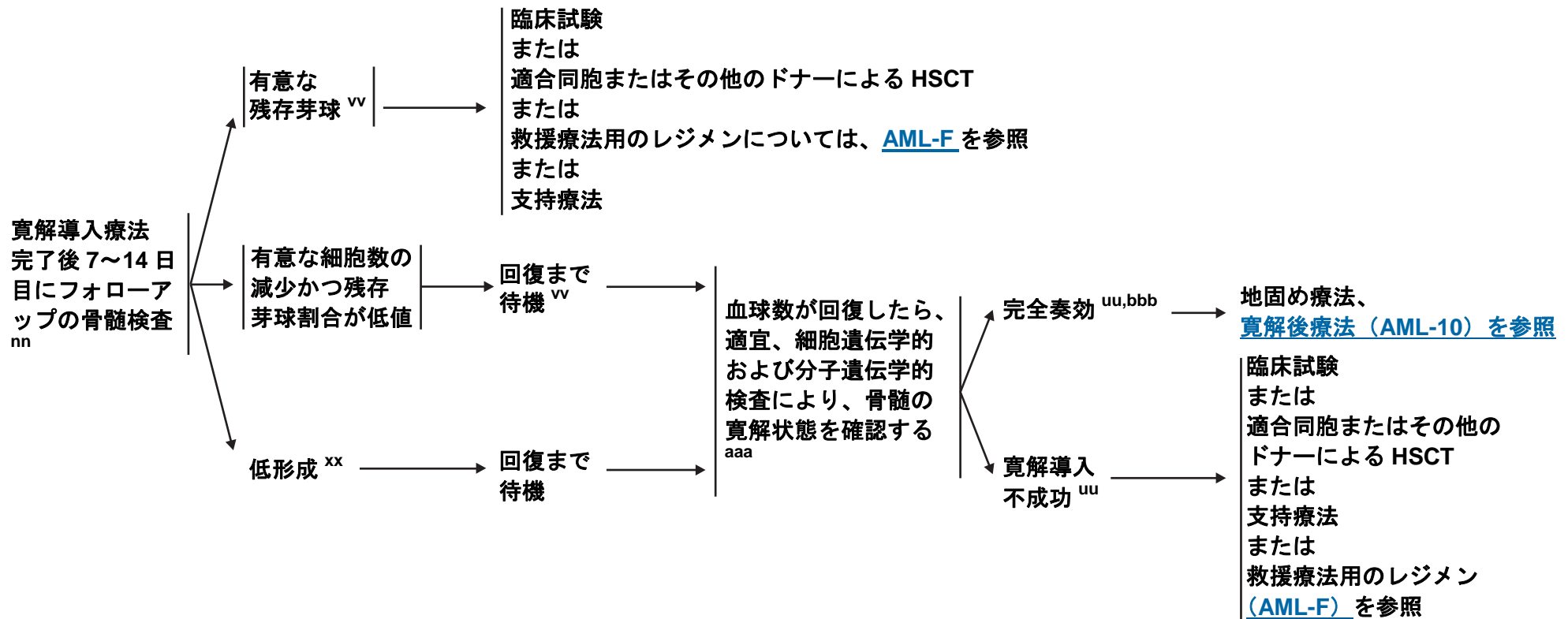
CNS 白血病の評価および治療 (AML-B) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

シタラビン大量療法後の AML
に対する導入後療法

60 歳未満



ⁿⁿ 治療中のモニタリング (AML-E) を参照。

^{uu} 急性骨髄性白血病の治療効果判定規準 (AML-D) を参照。

^{vv} 適切な同胞ドナーを確保できていないが同種 HSCT の適応がある場合は、その他のドナー (非血縁ドナーまたは臍帯血) の検索を開始すること。

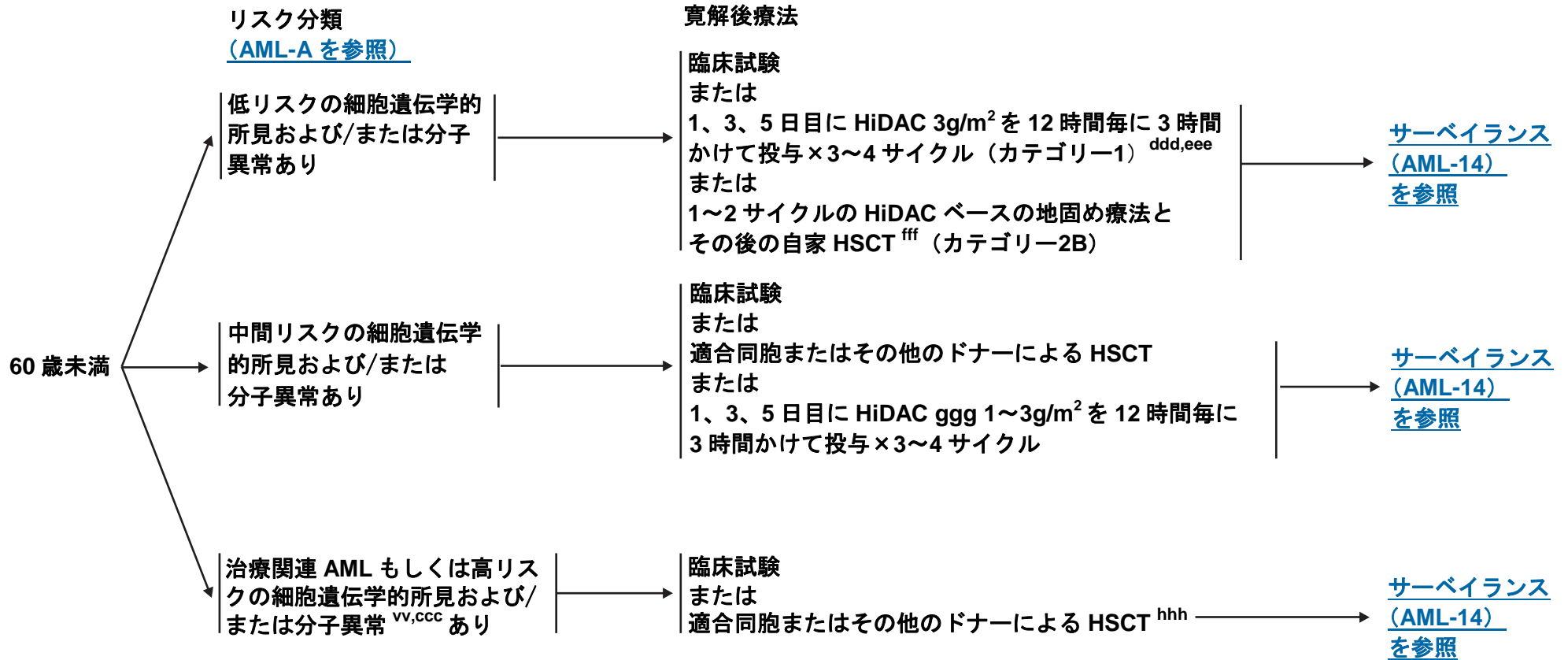
^{xx} 低形成とは、細胞密度 10~20%未満かつ残存芽球 5~10%未満の場合と定義する。

^{aaa} 微小残存病変の検出における免疫表現型検査の役割については、現在評価が進められている。

^{bbb} 髄膜浸潤のリスクが高い患者 (初回白血球数 > 100,000/μL または組織所見が単球系) には、完全奏効が得られ次第、腰椎穿刺による中枢神経系の評価を考慮すべきである。CNS 白血病の評価および治療 (AML-B) を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^{vv} 適切な同胞ドナーを確保できていないが同種 HSCT の適応がある場合は、その他のドナー（非血縁ドナーまたは臍帯血）の検索を開始すること。

^{ccc} FLT3-ITD 変異は、正常核型の患者における高リスクの特徴としても注目を集めてきている。このような患者には、可能であれば臨床試験への参加を考慮すべきである。他に予後不良の特徴がみられず、FLT3-ITD 変異のみを認める患者に対する同種移植については、議論がある。

^{ddd} Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331:896-903.

^{eee} 寛解後療法におけるシタラビンの用量については、代替案の報告がある ([考察を参照](#))。Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2011;364:1027-1036.

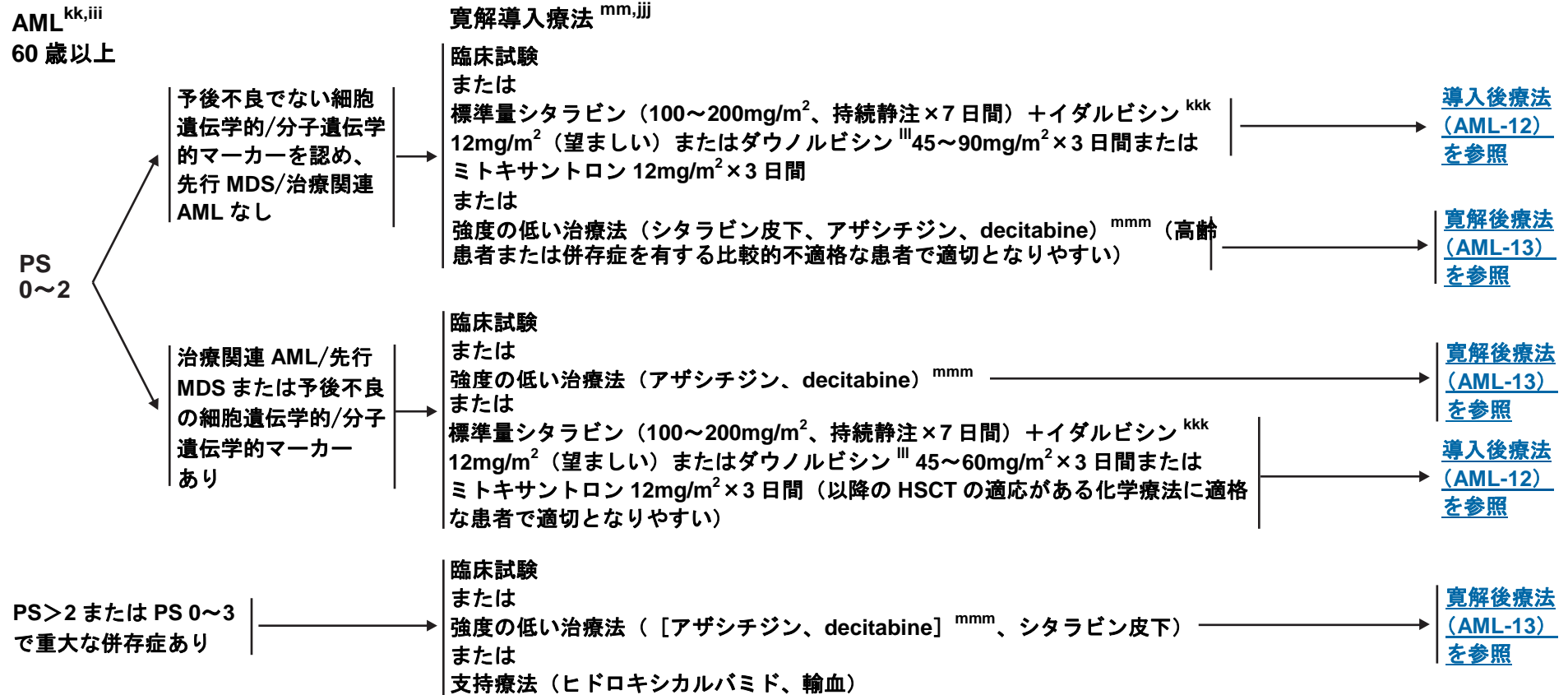
^{fff} 予後良好の細胞遺伝学的所見を認める患者では、どちらの選択肢（用量強度を高めた地固め療法を複数サイクル行う場合と用量強度を高めた地固め療法 1 サイクルに続いて自家 HSCT を施行する場合）でも良好な生存期間が得られる可能性があるが、毒性には有意な差がみられる。地固め療法の選択時には、患者の年齢と併存症のほか、妊孕性や救済療法の選択肢などの問題も考慮すべきである。

^{ggg} 中間リスクの患者群では HiDAC が低用量シタラビンより優れているというエビデンスはない。

^{hhh} 寛解維持のため、ドナー検索を進めている間に少なくとも 1 サイクルの大量シタラビンによる地固め療法が必要となる可能性がある。ドナー（同胞またはその他）を確保できている場合は、寛解が得られ次第そのまま移植に進んでもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^{kk} 芽球数>50,000/μLの患者では、腫瘍崩壊症候群とleukostasisによる臓器機能不全のリスクが高くなる。白血球数を迅速に低下させる方法としては、アフエレーシスやヒドロキシカルバミドなどが挙げられる。根治的療法を速やかに開始することが不可欠である。

^{mm} 支持療法 (AML-C 1 of 2) を参照。

ⁱⁱⁱ AMLの高齢患者における標準的寛解導入療法後の完全奏効および早期死亡の確率を評価するスコアリングツールがウェブ上から利用可能である：<http://www.aml-score.org/> Krug U, Rollig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet 2010;376:2000-2008.

^{jjj} 重大な併存症を有する75歳以上の患者では、通常、従来の化学療法は有益とならない。しかし、予後良好または正常な核型を有し、かつ重大な併存症がないまれな患者では、化学療法が有益となる可能性がある。

^{kkk} イダルビシンによる治療では、最高80mg/m²までの大量ダウノルビシンと比べて、完全奏効割合が高く、1コース終了後の完全奏効例が多くなる (Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28:808-814)。

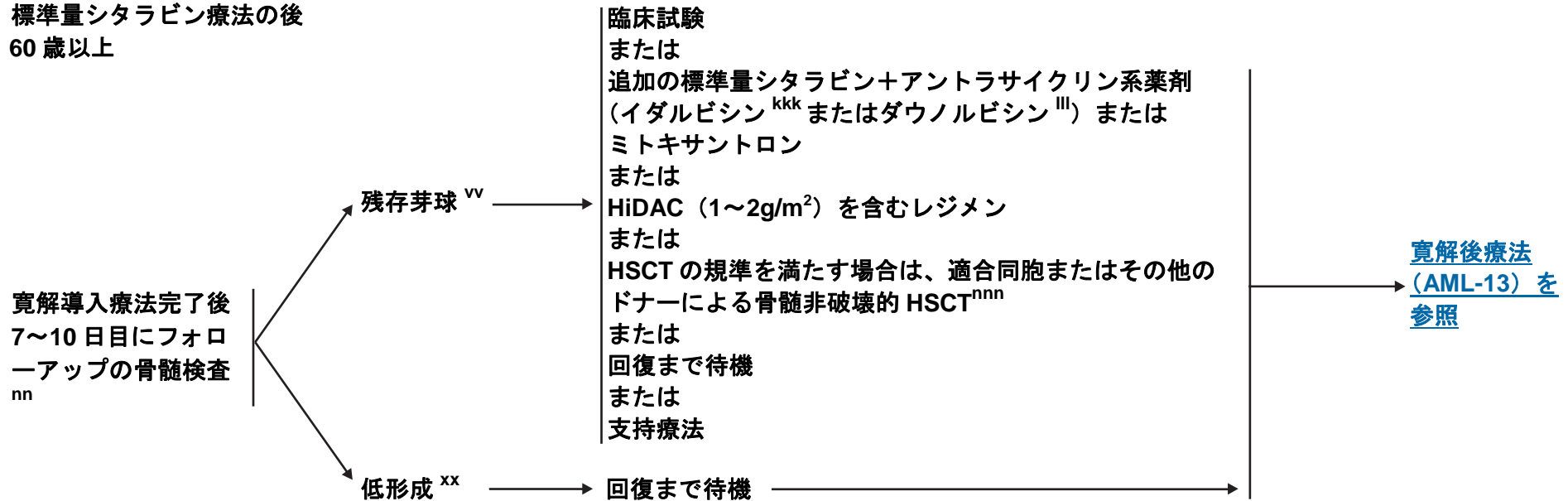
ⁱⁱⁱ ダウノルビシン90mg/m²が投与された60~65歳患者における完全奏効割合と2年全生存割合は、イダルビシン12mg/m²による成績と同等であり、65歳以上の患者では大量ダウノルビシンは有益とならなかった (Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361:1235-1248)。

^{mmm} メチル化阻害薬 (アザシチジン、decitabine) 3~4サイクル終了前の時点では、治療効果が明らかでない場合もある。臨床試験中の新規薬剤でも同様な反応の遅延がみられる可能性が高いが、エンドポイントは試験実施計画書により規定される。進行までメチル化阻害薬の継続を考慮する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

AML の導入後療法
標準量シタラビン療法の後
60 歳以上



ⁿⁿ [治療中のモニタリング \(AML-E\) を参照。](#)

^{vv} 適切な同胞ドナーを確保できていないが同種 HSCT の適応がある場合は、その他のドナー（非血縁ドナーまたは臍帯血）の検索を開始すること。

^{xx} 低形成とは、細胞密度 10~20%未満かつ残存芽球 5~10%未満の場合と定義する。

^{kkk} イダルビシンによる治療では、最高 80mg/m²までの大量ダウノルビシンと比べて、完全奏効割合が高く、1 コース終了後の完全奏効例が多くなる（Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28:808-814）。

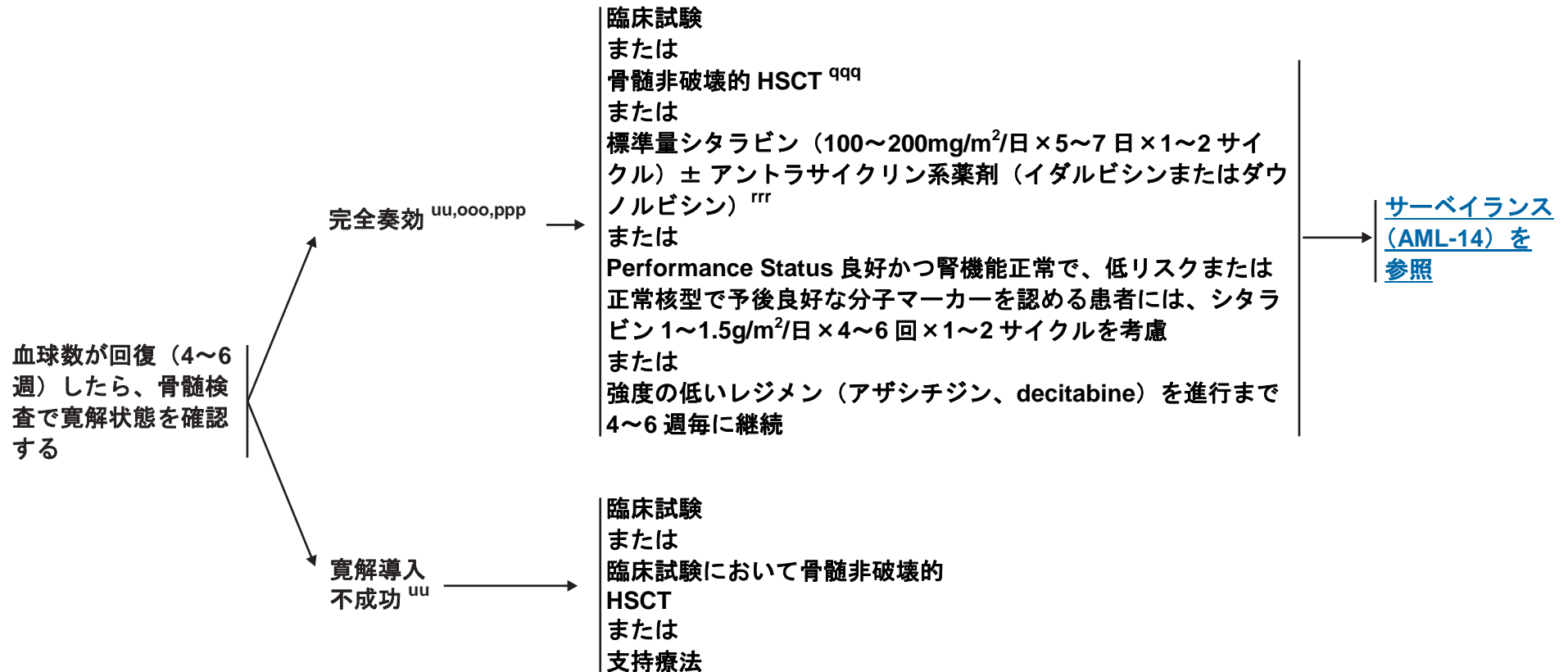
^{III} ダウノルビシン 90mg/m² が投与された 60~65 歳患者における完全奏効割合と 2 年全生存割合は、イダルビシン 12mg/m² による成績と同等であり、65 歳以上の患者では大量ダウノルビシンは有益とならなかった（Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1235-1248）。

ⁿⁿⁿ 寛解導入後に残存病変が少量である患者（例えば、MDS が先行した患者で芽球割合 5~7% の MDS まで戻った場合）には、骨髄非破壊的 HSCT が適切となりうる。このアプローチは臨床試験の枠内で試みられるのが望ましい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

AML に対する寛解後療法
60 歳以上



^{uu} 急性骨髄性白血病の治療効果判定規準（AML-D）を参照。

^{ooo} 初診時白血球数 > 100,000/μL または組織所見が単球系の場合は、寛解状態の患者に腰椎穿刺によるスクリーニングを実施してもよい。[CNS 白血病の評価および治療（AML-B）を参照。](#)

^{ppp} 同種移植の適応となる可能性が高い患者では、HLA 型検査を考慮する。

^{qqq} 造血幹細胞移植の適応となる可能性が高く、ドナーが確保されている患者には、第 1 寛解期に移植を施行すべきである。

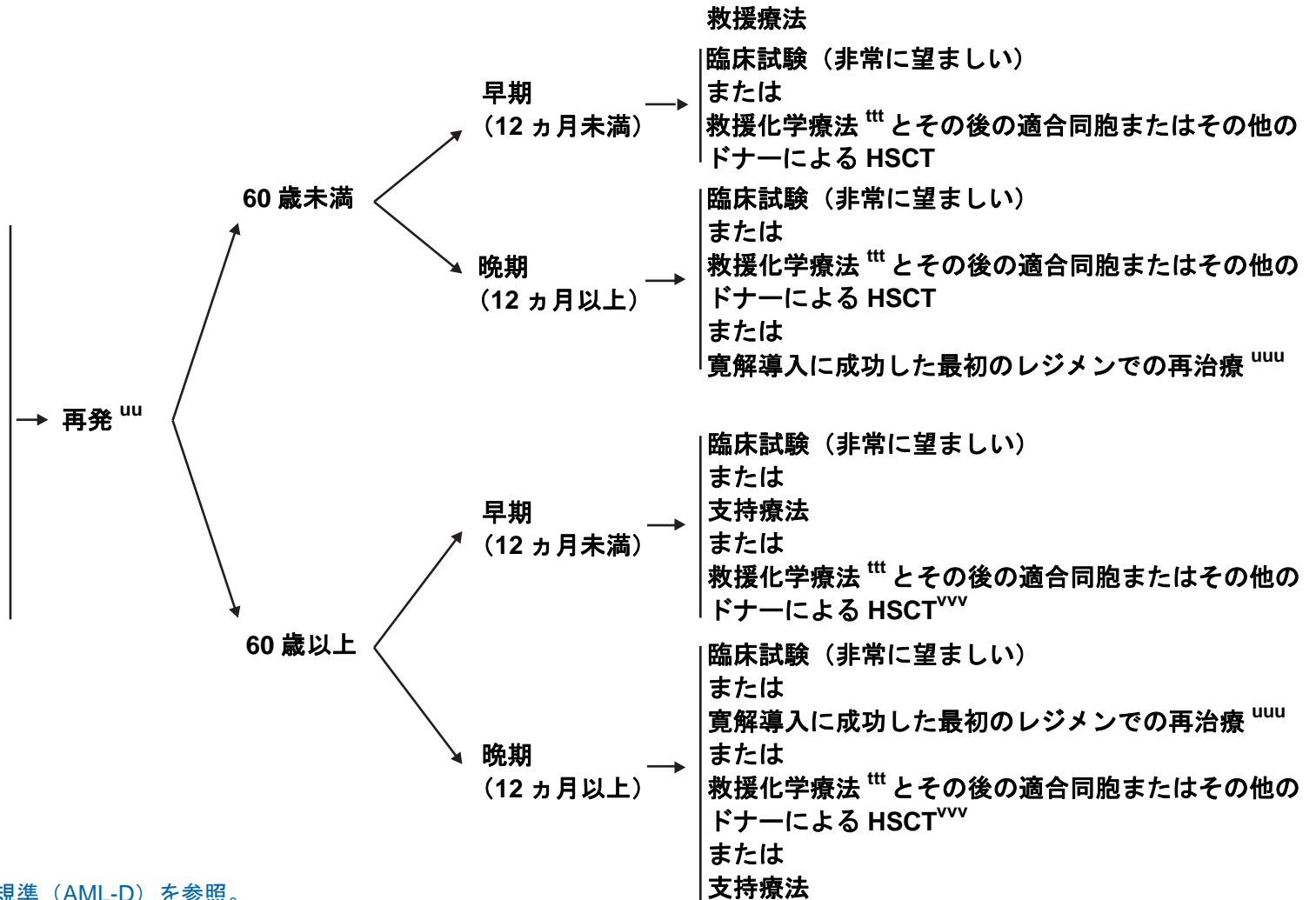
^{rrr} 高齢患者では、別の選択肢として外来での地固め療法による極めて良好な成績が報告されている。Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood 2007;109(12):5129-5135.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス^{SSS}
(地固め療法の完了後)

- 血算、血小板数を2年間は1~3ヵ月毎、その後は5年まで3~6ヵ月毎
- 末梢血塗抹が異常となるか血球減少が発生した場合のみ骨髄穿刺
- 移植適応のある患者で同胞ドナーが同定されていない場合は、初回再発時に他の治療の開始と同時にその他のドナーの検索(臍帯血を含む)を開始すべきである。



^{uu} 急性骨髄性白血病の治療効果判定規準 (AML-D) を参照。

^{SSS} AML 患者の早期再発に対するサーベイランスにおける分子遺伝学的なモニタリングの有用性を評価する研究が複数進められている (考察を参照)。

^{ttt} 救済化学療法におけるレジメンの選択肢 (AML-F) を参照。

^{uuu} 第1寛解期間が長期などの特定の状況では、初回の寛解導入療法による再寛解導入が適切となりうる。2回目の完全奏効が得られた場合は、同種 HSCT による地固め療法を考慮すべきである。

^{vvv} 移植については、臨床試験の枠内か寛解が得られた場合にのみ考慮すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

検証済みの細胞遺伝学的所見および分子異常に基づくリスク分類¹

リスク分類	細胞遺伝学的所見	分子異常
低リスク (better-risk)	inv(16) ^{2,3} または t(16;16) ² t(8;21) ² t(15;17)	細胞遺伝学的に正常： NPM1 変異を認めるが、FLT3-ITD を認めない か孤発性で両アレルの CEBPA 変異を認める
中間リスク (intermediate-risk)	細胞遺伝学検査正常 +8 単独 t(9;11) 定義されていない他の異常	t(8;21)、inv(16)、t(16;16)： c-KIT ⁵ 変異陽性
高リスク (poor-risk)	複雑核型 (クローナルな染色体異常を 3 つ以上認める場合) monosomal karyotype -5、5q-、-7、7q- 11q23：t(9;11)以外 inv(3)、t(3;3) t(6;9) t(9;22) ⁴	細胞遺伝学的に正常： FLT3-ITD 変異陽性 ⁶

¹ この表に掲載された分子異常は、妥当性確認済みの分析法が標準化された民間検査機関で利用できるものが反映されている。この分野は急速な進歩を続けているため、リスク層別化には、研究データの継続的な評価に基づき修正を加えていくべきである。上記以外にも予後予測上意義のある新規の遺伝子変異が複数同定されている。

² これらの所見に加えて他の細胞遺伝学的異常がみられる場合も、低リスクの判定が変わることはない。

³ Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML study group (AML5SG). Blood 2013;121:170-177.

⁴ Philadelphia 染色体陽性 AML の t(9;22)については、チロシンキナーゼ阻害薬を追加して、CML の骨髄性急性転化と同様に管理する。

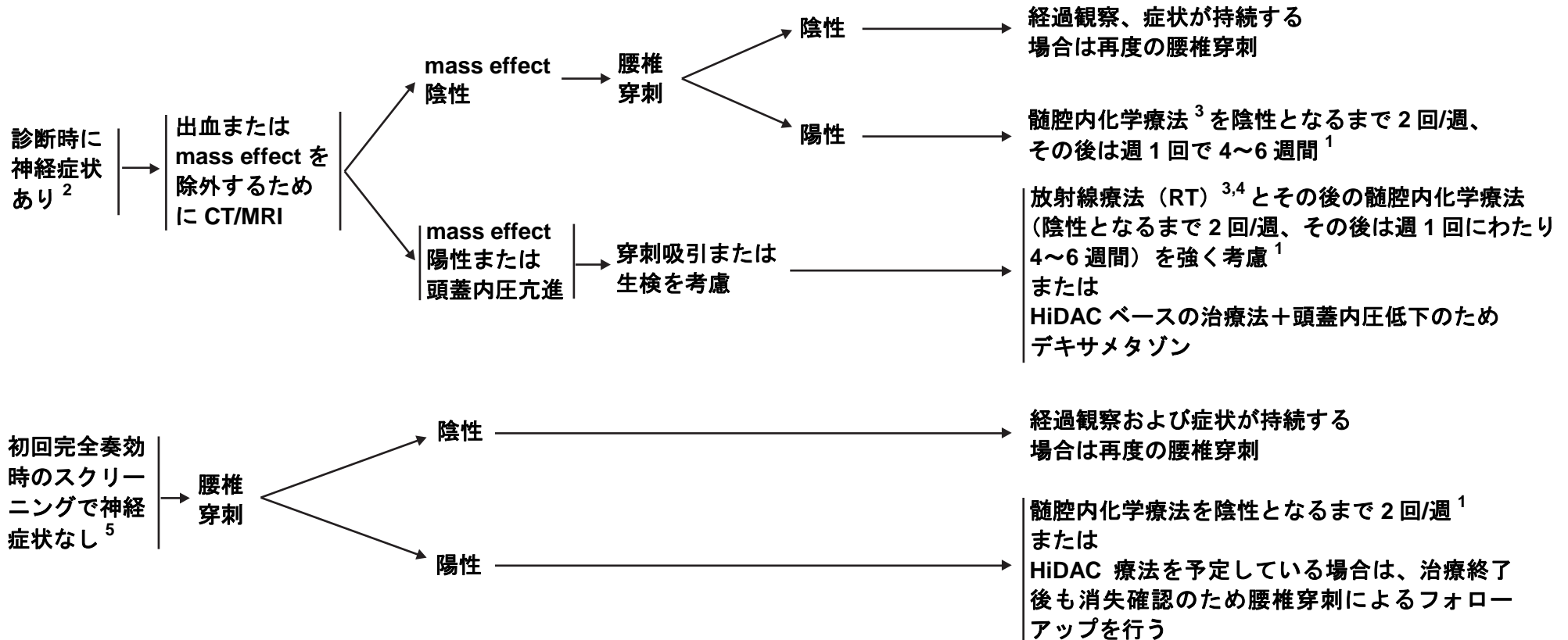
⁵ t(8;21)および inv(16) (影響は小さいが) を有する患者では c-KIT 変異の存在が再発リスクを高めるということが、新たなデータから明らかにされている。このような患者には、可能であれば臨床試験への参加を考慮すべきである。

⁶ 正常核型の患者では、FLT3-ITD 変異により転帰が有意に不良になると考えられ、これらの患者には、可能であれば臨床試験への参加を考慮すべきである。FLT3-TKD 変異が同程度に予後を悪化させるか否かについては、議論が続いている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

CNS 白血病の評価および治療¹



¹ 更なる CNS サーベイランスは各施設の診療方針に従う。

² 診断時に重大な神経学的症候がみられた患者には、髄膜病変、緑色腫、中枢神経系出血を検出するために適切な画像検査を施行すべきである。画像検査で腫瘍、病変、出血が検出されなかった場合は、腰椎穿刺を施行すべきである。

³ 寛解導入療法を同時に開始すべきである。ただし、シタラビンは血液脳関門を通過するため、シタラビン大量療法を受けている患者には、寛解導入が完了するまで髄腔内療法を遅らせることができる。

⁴ 中枢神経系に対する放射線療法をシタラビン大量療法、メトトレキサート髄注またはリポソーマル・シタラビン髄注と併用すると、神経毒性のリスクが増大する可能性がある。

⁵ 診断時の形態学的診断が M4 または M5、混合表現型急性白血病、もしくは白血球数 > 100,000/μL の患者には、初回寛解時に腰椎穿刺によるスクリーニングを考慮すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法 (1 of 2)

施設間で違いはあるものの、AML 患者の管理を考慮する上では以下に挙げる事項が重要である。

全般的事項

●血液製剤：

- ▶ 輸血には白血球除去製剤を使用する。
- ▶ 免疫抑制療法（フルダラビン、HSCT）を受ける患者には放射線照射済みの血液製剤を使用する。
- ▶ 輸血閾値：赤血球輸血の場合、Hgb \leq 8g/dL、施設毎のガイドライン、貧血症状；血小板輸血の場合、血小板数 $<$ 10,000/ μ L または何らかの出血徴候¹。

▶ HSCT の適応となりうる患者には、サイトメガロウイルス（CMV）のスクリーニングを考慮してもよい。

●腫瘍崩壊症候群の予防：利尿薬使用下での水分補給、尿アルカリ化（リン高値の場合は禁忌）およびアロプリノールまたはラスブリカーゼ。急激な芽球数増加、尿酸高値または腎機能障害の徴候を認める患者では、最初の治療としてラスブリカーゼを考慮すべきである。

●HiDAC 療法を受ける患者（特に腎機能障害のある患者）では、小脳毒性のリスクがある。シタラビンの毎回の投与前には、発語眼振、不明瞭、測定障害などに対する神経学的評価を行うべきである。

▶ 腫瘍の崩壊により急激にクレアチニン値が上昇している患者では、クレアチニン値が正常化するまで HiDAC を中止すべきである。

▶ 小脳毒性が発生した場合は、シタラビンを中止すべきである。それ以降の治療サイクルでは、HiDAC の再開を試みてはならない（Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol 1997;15(2):833-839）。

●HiDAC を受けている患者には、シタラビンの投与終了から 24 時間後まで 1 日 4 回、両眼に対して生理食塩水またはステロイド剤の点眼を行うべきである。

●寛解後療法に対する支持療法の一部として増殖因子製剤を考慮してもよい。ただし、増殖因子製剤の使用は骨髄検査の解釈を困難とする可能性がある。骨髄検体を評価して寛解状態を確認する前の最低 7 日間は、GM-CSF および G-CSF の投与は中止すべきである。

●抗生物質の使用と選択に関しては、優勢な微生物とその薬剤耐性パターンに基づき、各施設で決定すべきである。Posaconazole はフルコナゾールと比べて有意に真菌感染症を減少させる²。ポリコナゾール、エキノキャンディン系、アムホテリシン B などの他のアゾール系薬剤によっても、同等の結果が得られる可能性がある。

¹ 同種免疫反応が陽性の患者には、クロスマッチ適合の血液製剤か HLA 型の適合した血液製剤を投与すべきである。

² Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-359.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法
(AML-C 2 of 2) を参照

支持療法 (2 of 2)

APL

- 臨床的凝固障害および顕性出血：
 - ▶ 臨床的凝固障害および顕性出血の管理：血小板数を 50,000/ μ L 以上で維持するために積極的な血小板輸血；フィブリノゲンを 150mg/dL 以上、PT および PTT をほぼ正常値に維持するためにクリオプレシピテートおよび新鮮凍結血漿によるフィブリノゲンの補充。凝固障害が解消されるまで毎日モニタリングすること。
 - ▶ 出血がコントロールされるまでは中心静脈カテーテルを留置してはならない。
- 白血病の生物学的特徴に差があるため、白血球数が高値の APL 患者に対するルーチンの管理には白血球アフェレーシスは推奨されない。ただし、他の方法で反応が得られない生命を脅かす leukostasis がある症例には、白血球アフェレーシスを慎重に考慮してもよい。
- APL 分化症候群：
 - ▶ APL 分化症候群（通常は初回診断時または再発時に発熱がみられ、しばしば 10,000/ μ L を超える白血球数高値を伴う；息切れ；低酸素血症；胸水または心嚢水）の可能性を強く疑い続けること。過度の容量負荷および肺の状態に対する綿密なモニタリングの適応となる。呼吸器障害の症候（低酸素症、肺浸潤、心嚢水、胸水など）が最初に認められた時点で、デキサメタゾン（10mg 1 日 2 回、3~5 日間、2 週間で漸減）を開始すること。低酸素症が消失するまで ATRA の中断を考慮すること。
 - ▶ ATRA+亜ヒ酸レジメンについては、1 日目から寛解導入終了まで prednisone 0.5mg/kg/日の予防投与を行う。APL 分化症候群が発生した場合は、分化症候群の急性症状が消失するまで prednisone をデキサメタゾン 10mg、12 時間毎に変更し、その後以前と同じ用量で prednisone を再開する。Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:111-121.
- 亜ヒ酸に関するモニタリング¹
 - ▶ 投与開始前
 - ◇ QTc 間隔延長を評価するための心電図検査 (ECG)
 - ◇ 血清電解質 (Ca, K, Mg) およびクレアチニン
 - ▶ 治療期間中
 - ◇ K 濃度を 4mEq/dL 以上で維持
 - ◇ Mg 値濃度を 1.8mg/dL 以上で維持
 - ◇ QTc 間隔 > 500ms の患者には再評価（寛解導入療法中は週 1 回、寛解後療法は各コースの開始前）
- 骨髄増殖因子製剤を使用してはならない。

¹ 亜ヒ酸の添付文書 (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=22624>)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

急性骨髄性白血病の治療効果判定規準¹

- 形態学的に白血病がない状態
 - ▶ 骨片を含んだ骨髄穿刺検体において骨髄芽球<5%
 - ▶ アウエル小体陽性の芽球を認めない、あるいは髄外病変の持続がみられない
- 白血病の残存が疑われる場合は、1週間以内に骨髄穿刺/生検を再度施行すべきである。
- 穿刺検体中に骨髄破片が含まれていない場合は、骨髄生検を施行すべきである。
- 完全寛解
 - ▶ 形態学的 CR：輸血依存性がない
 - ◇ 好中球数>1000/μL
 - ◇ 血小板数≥100,000/μL
 - ◇ 髄外病変の残存徴候を認めない
 - ▶ 細胞遺伝学的完全奏効：細胞遺伝学的検査で正常（以前の細胞遺伝学検査で異常を認めていた場合）
 - ▶ 分子遺伝学的完全奏効：分子遺伝学的検査で陰性²
 - ▶ CRi：臨床試験（特に高齢患者や骨髄異形成の先行がある患者に焦点を置いた試験）の中には、完全奏効に準じたカテゴリーを CRi として採用しているものがある。これは、骨髄芽球<5%、かつ好中球数>1000/μL または血小板数≥100,000/μL のいずれか、かつ輸血依存性はないが血球減少（通常が血小板減少）が持続する状態と定義されている。
- 部分寛解³
 - ▶ 骨髄穿刺で骨髄芽球が 50%以上減少して 5~25%となり、かつ上記のように血球数が正常化した場合。
- 完全奏効が得られなかった患者は、治療不成功とみなされる。
- 完全奏効後の再発とは、末梢血中に白血病芽球が再出現した場合、他の原因（例、地固め療法後の骨髄再生）によらず骨髄芽球が 5%を超える場合、もしくは髄外再発を来した場合と定義される。

¹ Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-4649.

² 現在では、これが臨床的に重要となるのは APL と Ph 陽性白血病のみである。

³ 部分寛解は一般に、新規薬剤の有効性を評価する際（通常は第 I 相試験）にのみ有用であり、標準療法の治療目標と考えるべきではない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNIはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

治療中のモニタリング

寛解導入療法：

- 連日の血算（白血球分画を化学療法の施行中は連日、白血球数 $>500/\mu\text{L}$ への回復後は分画の正常化または白血病の持続が確認されるまで隔日）；血小板数は入院中、血小板輸血への依存性がみられなくなるまで連日測定する。
- 生化学検査（電解質、肝機能、血中尿素窒素 [BUN]、クレアチニン、尿酸、 PO_4 を含める）を治療中は少なくとも1日1回、腫瘍崩壊症候群のリスクが消失するまで繰り返す。腎毒性を有する薬剤を使用している患者には、入院期間中、綿密なモニタリングが必要である。
- 肝機能検査 1～2回/週
- 凝固検査 1～2回/週
- 骨髄低形成を確認するため、シタラピンをベースとする寛解導入療法の終了から7～10日目に骨髄穿刺/生検を行う。低形成が認められないか不明確な場合、白血病の持続を明確にするため、7～14日以内に生検を再度施行すること。低形成が認められた場合は、寛解を確認するため、血液学的な回復時に生検を再度施行すること。細胞遺伝学的所見が当初陽性であった場合は、寛解確認の一環として細胞遺伝学的検査を行うこと。

寛解後療法：

- 化学療法の施行中は血算、血小板数を2回/週
- 化学療法の施行中は生化学検査、電解質を連日
- 化学療法終了後は外来でのモニタリング：血算、血小板数、白血球分画、電解質を回復まで2～3回/週
- 末梢血での血球数が異常の場合と5週間以内に血球数の回復がみられない場合のみ骨髄検査
- 高リスクの特徴（予後不良の細胞遺伝学的所見、治療関連AML、MDSの先行、完全奏効におそらく2回以上の寛解導入療法が必要など）がみられる患者では、再発リスクが高く、[AML-10](#)で示したように早期から非血縁ドナーの検索を考慮してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNIはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

救済化学療法におけるレジメンの選択肢¹

- クラドリビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) ±ミトキサントロンまたはイダルビシン^{1,2}
- 大量シタラビン (投与歴がない場合) ±アントラサイクリン系薬剤
- フルダラビン+シタラビン+ G-CSF±イダルビシン^{3,4}
- エトポシド+シタラビン±ミトキサントロン⁵
- クロファラビン±シタラビン+ G-CSF±イダルビシン^{6,7}

これらは積極的なレジメンであり、そのような治療に耐えられる患者が適切な対象である。それ以外の患者に対する比較的低侵襲の治療選択肢としては、低用量シタラビンやメチル化阻害薬 (アザシチジン、decitabine) などが挙げられる。

¹ Martin MG, Welch JS, Augustin K, et al. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9(4):298-301.

² Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. Eur J Haematol 2008;80(2):115-126.

³ Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. Am J Hematol 1998;58:105-109.

⁴ Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1997;99(4):939-944.

⁵ Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1991;9(7):1210-1214.

⁶ Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2011;155:182-189.

⁷ Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. Cancer 2008;113:2090-2096.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要	MS-2
初回評価	MS-3
精査	MS-3
診断	MS-4
細胞遺伝学的所見とリスク層別化	MS-5
分子マーカーとリスク層別化	MS-6
AML 治療の原則	MS-11
急性前骨髄球性白血病の管理	MS-11

APL 患者に対する寛解導入療法	MS-12
APL 患者に対する地固め療法	MS-15
APL 患者に対する地固め後療法または維持療法	MS-18
再発 APL の管理	MS-20
APL 患者に対する支持療法	MS-21

AML の管理

60 歳未満の患者における AML の管理	MS-23
60 歳以上の患者における AML の管理	MS-31
微小残存病変 (MRD) モニタリングの役割	MS-39
AML に対する寛解後のサーベイランスおよび救援療法	MS-42
AML 患者に対する支持療法	MS-43
中枢神経系白血病の評価および治療	MS-44

参考文献

MS-46

概要

急性骨髄性白血病（AML）は、末梢血、骨髄、その他の組織での骨髄芽球のクローン性増殖を特徴とする多様性に富む血液悪性腫瘍である。AML は成人の急性白血病のうち最も多くみられる病型で、米国では白血病による年間死亡数のうち最大数を占める。2014 年には、18,860 人が AML と診断され 10,460 人が本疾患により死亡すると推定されている¹。2013 年の統計と比べると新規症例は 5,000 例以上増加すると予測されているが、推定される死亡数の増加は 260 例とわずかである²。診断時年齢の中央値は 66 歳で、54%の患者が 65 歳以上で診断される（約 3 分の 1 は 75 歳以上で診断される）³。そのため、人口の高齢化に伴い、AML の発生率は（骨髄異形成とともに）上昇していくと考えられる。骨髄異形成症候群（MDS）と AML のリスクを増大させることが確認されている環境因子としては、石油化学物質、溶剤（ベンゼンなど）、殺虫剤、電離放射線への長期曝露が挙げられる⁴。さらに、小児期および若年成人期に発症した生存者において治療に関連した MDS および急性白血病の発生率が上昇していることも、同様に憂慮すべき事態である。治療関連骨髄性白血病（二次性 MDS/AML）は、固形腫瘍または血液悪性腫瘍に対して細胞傷害性薬剤による治療を受けた患者の一部でみられる癌治療の続発症として広く認識されている。治療関連 MDS/AML の正確な発生率は不明であり、それぞれの腫瘍に用いられる治療法の種類によっても異なる。最近の報告では、治療関連 MDS/AML は MDS/AML 患者全体の 5~20%を占めるとされている⁵⁻⁷。治療関連 MDS/AML の発生率は、乳癌、婦人科腫瘍、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫とホジキンリンパ腫の両方）などの腫瘍患者で比較的高く、このような腫瘍の治療で一般的に使用される細胞傷害性薬剤の白血病誘発作用が高いことが主要な原因となっている⁷⁻¹⁰。治療関連

MDS/AML の発生と関連することが確認されている細胞傷害性薬剤カテゴリーは、アルキル化薬（シクロホスファミド、メルファランなど）とトポイソメラーゼ阻害薬（例えば、エトポシド、doxorubicin、ミトキサントロン）の 2 つである^{5,8,9}。プリンアナログであるフルダラビンなどの代謝拮抗薬による治療についても、リンパ球増殖性疾患患者における治療関連 MDS/AML との関連が認められており、特にアルキル化薬と併用された場合に顕著となる^{11,12}。放射線療法、特に自家造血幹細胞移植の前に受ける骨髄破壊の前処置（例えば、全身放射線照射または放射線免疫療法）としての放射線療法もまた、治療関連 MDS/AML のリスクを増大させる可能性がある^{13,14}。治療関連 MDS/AML の経過は一般に進行性であり、*de novo* MDS/AML と比べると、従来の細胞傷害性薬剤療法に対して抵抗性である⁹。重要なことに、治療関連 MDS/AML 患者の転帰は、治療関連性の急性前骨髄球性白血病（APL）患者^{7,16}と予後良好な core binding factor（CBF）白血病患者を除くと、*de novo* 症例と比べて（無再発生存期間 [RFS] と全生存期間 [OS] のどちらにおいても）有意に不良であることが示されている^{8,15}。治療関連 AML 患者集団では、予後不良な細胞遺伝学的所見を認める患者の割合が高い傾向がみられる。たとえ予後良好な核型を有する患者であっても、治療関連 AML の患者は不良な経過をたどることが多い。

NCCN 腫瘍学診療ガイドライン（NCCN GUIDELINE®）AML 委員会は、毎年会合を開いて成人 AML の診断および治療に関する推奨を更新している。これらの推奨は、最近発表された臨床試験のうち、治療に大きな改善をもたらしたものの、または予後因子として重要と考えられる生物学的因子について新たな情報をもたらしたものをレビューした結果に基づいている。近年に得られた改善のほとんどは APL 患者の治

療に関するもので、APL はその生物学的特性から有効な治療法を説明するモデルケースとなっている。

初回評価

AML の初回評価には 2 つの目的がある。第 1 の目的は、毒性物質の曝露歴、骨髄異形成の先行、核型または分子異常など、化学療法に対する反応性や再発リスクに影響を及ぼす予後因子に基づいて、疾患経過の特徴を把握することである。第 2 の目的は、化学療法に対する個人の耐容性に影響を及ぼしうる併存症の評価を含めて、患者毎の因子に注目することである。治療方針を決定する際には、疾患に特異的な因子と患者個人の因子の両方を考慮に入れて判断する。

精査

急性白血病が疑われる場合は、評価および初回精査として、まず包括的な病歴聴取と身体診察を行う。臨床検査として、血液生化学検査と血小板数および白血球分画を含めた血算を施行する。そして AML の確定診断には、骨髄検体での細胞遺伝学的検査（核型；蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション [FISH] 法を用いる場合もある）が必要である。いくつかの分子マーカー（例えば、*FLT3*、*NPM1*、*CEBPA*、*c-KIT*）の評価は、リスク評価および予後予測に重要で、治療方針決定の指針となりうる。最近の研究で、いくつかの分子異常が AML 患者の予後に及ぼす影響が報告されている（「分子マーカーとリスク層別化」を参照）。治療施設で分子遺伝学的検査が実施できない場合には、将来的に外部の専門検査機関で評価を受けられるように、診断時に骨髄検体を凍結保存しておくべきである。

中枢神経系（CNS）白血病を含めた髄外進展については、AML 患者ではまれである。初診時から有意な CNS 症候がみられる患者には、頭蓋内出血、髄膜疾患、脳または脊髄の腫瘍性病変を検出するため、X 線撮影や CT、MRI などの適切な画像検査にて評価を行うべきである。一方、症状が長期間持続していて、出血および腫瘍/病変がすでに除外されている場合は、凝固異常を是正して十分な血小板輸血が可能となった時点で、診断目的（ときに治療も兼ねる）での腰椎穿刺を行うべきである。AML 患者において、診断時にルーチンのスクリーニング検査として腰椎穿刺を行う必要はない。ただし、単球系分化（M4 または M5）を認める患者や初診時白血球数が高値（ $>100,000/\mu\text{L}$ ）の患者など、CNS 浸潤のリスクが高い患者では、寛解状態の確認の一環として診断目的の腰椎穿刺を考慮すべきである。孤立性の髄外病変（しばしば骨髄肉腫 [myeloid sarcoma]、顆粒球肉腫、緑色腫と呼ばれる）がみられ、明らかな骨髄病変が認められない患者でも、初回治療は全身化学療法による寛解導入療法をベースとするべきである。緊急な状況では、全身化学療法に放射線療法または外科的切除を追加してもよいが、これらの治療法については、たとえ必要であるとしても、過度の毒性を回避できる水準に血球数が回復するまで延期するのが望ましい。

白血病患者の初診時には、かなりの頻度で凝固障害がみられるため、初回評価/精査の一部として、また何らかの侵襲的処置の施行前にも、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノゲン活性の評価による凝固障害のスクリーニングを行うことが標準の診療となっている。心機能評価（例えば、心エコーまたはマルチゲート [multiple-gated acquisition : MUGA] スキャン）の必要性は、心疾患の既往がある患者や心毒性のある薬剤または胸部放射線療法による治療歴を有する患者など、患者側の危険因子に応じて判断すべきであ

る。同種造血幹細胞移植（HSCT）が考慮される、すべての新規診断 AML 患者では、HLA（ヒト白血球抗原）型検査を施行すべきである。低リスクの細胞遺伝学的所見を認めない 60 歳未満の患者には、家族の HLA 型検査が推奨される。高リスクの核型または分子異常を有する 60 歳未満の患者では、組織適合検査の対象者を拡大して、非血縁ドナーを検索すべきである。高リスク群では、寛解導入療法からの回復中にドナー検索を開始すべきであり、寛解達成まで待つべきではない。また多くの施設では、同種 HSCT での血小板ドナーの選択に HLA 型検査が用いられている。

診断

当初、AML の分類体系は French American British (FAB) 分類により規定されていたが、これは細胞化学的染色と形態学的評価により、AML を急性リンパ芽球性白血病（ALL）と区別し、骨髄系および単球系分化の程度に基づき疾患単位を分類している。1999 年には、治療戦略を規定する予後による層別化を改良するべく、細胞遺伝学的特徴と異形成の所見を取り入れた新しい分類システムが WHO によって提唱された¹⁷。FAB 分類から WHO 分類への移行に際して、高リスクの MDS と AML を規定する芽球割合の閾値が引き下げられた。すなわち、FAB 分類（1976 年）では高リスクの MDS および AML の閾値は芽球割合 30%と規定されていたが、WHO 分類では AML の診断閾値が芽球割合 20%まで引き下げられた。この変更は、FAB 分類の MDS サブグループのうち芽球割合 20~30%の場合と定義される「移行期の芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB-T）」の生物学的挙動、予後は芽球割合が 30%を超える場合と同様であるという知見に基づくものであった。WHO 分類ではさらに、造血異常に加えて t(15;17)、t(8;21)および inv(16)または t(16;16)という特徴的なクローン性の構造的細胞遺伝学

的異常がみられる患者では、骨髄芽球割合を問わず AML と診断できるとされている。

2003 年には、International Working Group for the Diagnosis and Standardization of Response Criteria により、AML の診断時における標準的な方法として、形態学的な異形成を含めた、細胞化学的所見および免疫表現型による WHO の規準が採用された¹⁸。ただし、異形成は高リスクの細胞遺伝学的所見としばしば関連するため、異形成が独立した危険因子であることを示したエビデンスはない。

2008 年には、WHO が AML の診断および効果判定規準を改定し、相互転座/逆位による付加的な反復遺伝子異常と、予後に影響することが認められた一部の分子マーカーに関する暫定的な新カテゴリーが追加された¹⁹。さらに、反復遺伝子異常を伴う AML のカテゴリーが、以前から認められていた t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13.1;q22) または t(16;16)(p13.1;q22) および t(15;17)(q22;q12)（APL）に加えて、t(9;11)(p22;q23)、t(6;9)(p23;q34)、inv(3)(q21;q26.2) または inv(3;3)(q21;q26.2)ならびに t(1;22)(p13;q13)が含まれるように拡大された。その他の暫定疾患単位としては、NPM1 または CEBPA 遺伝子変異などの分子異常を有する AML が挙げられている（これらの遺伝学的病態については後述する）¹⁹。

AML の正確な分類には、2008 年の WHO 分類に従って集学的な診断検査（分子遺伝学的な分析に加えて免疫組織化学検査または細胞化学的検査もしくはその両方）が必要である。NCCN AML 委員会は、各施設の病理部門の判断で補完的な診断技術を使用することを提言する。白血病細胞上に骨髄系とリンパ系の両系統の抗原発現を認める症例もある。細胞系統が不明瞭な急性白血病（2008 年の WHO 分類による混合

表現型急性白血病 [mixed phenotype acute leukemia] を含む) などのまれな症例では、経験豊富な血液病理医にコンサルトすべきである。診断時に認められる分化抗原の異常発現を利用することで、従来の形態学的評価では正常に見えるフォローアップ検体においてもフローサイトメトリーにより残存芽球を追跡できる可能性がある。成人 AML の微小残存病変 (minimal residual disease [MRD]) のモニタリングに免疫表現型と分子マーカーを使用することは、APL 患者を除いてまだ寛解後のモニタリング戦略に取り入れられていない。しかしながら、進行中の研究では、すべての AML 患者に対して MRD モニタリングを第一に行う方向で進められている (「MRD モニタリングの役割」を参照)。

細胞遺伝学的所見とリスク層別化

De novo AML 患者の治療開始時点では細胞遺伝学的な情報は不明のことが多いが、核型は寛解率、再発リスク、OS を予測する最も重要な予後因子である。本ガイドラインで採用した細胞遺伝学的リスクカテゴリーは、主要なグループ共同試験による大規模データベースの解析結果に主に基づいたものである (AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学的所見および分子異常に基づくリスク分類」を参照)²⁰⁻²²。United Kingdom Medical Research Council (UK MRC) AML 10 試験に登録された小児および成人 AML 患者 (N=1612) のデータ解析では、細胞遺伝学的所見に基づく低リスク群、中間リスク群、高リスク群の 5 年生存割合はそれぞれ 65%、41%、14%であった²¹。SWOG/ECOG 共同の第 III 相試験に登録された成人患者 (N=609) で得られたデータのレビューでは、細胞遺伝学的所見に基づく低リスク群、中間リスク群、高リスク群の 5 年生存割合はそれぞれ 55%、38%、11%であった²²。同様に、CALGB プロトコールの治療を受けた成人 AML 患者 (N=1213) の

後方視的レビューでは、細胞遺伝学的所見に基づく低リスク群、中間リスク群、高リスク群の 5 年生存割合はそれぞれ 55%、24%、5%であった²⁰。これら予後良好群、予後中間群、予後不良群の 5 年生存割合については、AML 11 試験の結果も同様で、それぞれ 34%、13%、2%であった。この最後の研究の対象集団には高齢者が含まれていたため、他の結果より全群で生存割合が低かったと考えられる。

高頻度の異常について核型分析法と FISH 法による細胞遺伝学的分析を行うため、診断時に十分な骨髄または末梢血検体を採取することの重要性は、いくら強調してもしすぎることはない。頻度の高い細胞遺伝学的異常に対する FISH 検査によって、予後良好群か予後不良群かを同定するスクリーニングを迅速に行うことが可能となるが、リスクに寄与する遺伝学的因子の全体像を明らかにするには更なる検査が必要である (「分子マーカーとリスク層別化」を参照)。

この 5 年間で、AML における常染色体モノソミーの存在は高度の予後不良因子として注目されるようになった²³⁻²⁵。3 つの大規模研究で得られたデータから、予後不良な細胞遺伝学的予測因子のサブセットとして、monosomal karyotype (2 つ以上の常染色体モノソミー、または 1 つのモノソミーと別の構造的異常を認める場合と定義) が同定されている。複雑核型 (3 つ以上のクローナルな細胞遺伝学的異常を認める場合) と 5 モノソミーおよび 7 モノソミーは、高リスク/予後不良の細胞遺伝学的所見に分類されるが、monosomal karyotype の存在は高リスク群の中でも更なる予後の悪化につながるという知見が得られている。この高リスクのサブグループが同定された最初の研究は HOVON であった。オランダ、ベルギー、スイスの共同研究グループが実施した共同研究 (HOVON/SAKK) において、60 歳以下の AML 患者 (N=1,975) を対象として細胞遺伝学的所見と OS との相関が検討された。4

年 OS 割合は monosomal karyotype の患者で 4%であったのに対し、複雑核型 (monosomal karyotype はなし) の患者では 26%であった²³。

これらの知見は、複数の大規模グループ共同研究で実施されたその後の解析でも確認された。SWOG プロトコールで治療を受けた患者 (N = 1,344 ; 16~88 歳) のデータ解析では、13%の患者に monosomal karyotype が認められ、そのほぼすべて (98%) が細胞遺伝学的に予後不良のカテゴリーに含まれていた²⁴。Monosomal karyotype の発生率は年齢とともに上昇し、30 歳以下の 4%に対して 60 歳以上では 20%に及ぶ。細胞遺伝学的に予後不良の患者における 4 年 OS 割合は、monosomal karyotype のある患者群で 3%、monosomal karyotype 以外の患者群で 13%であった。7 モノソミーのある患者では、monosomal karyotype は転帰に影響しないようであったが (4 年 OS 割合 0~3%)、inv(3)/t(3;3)および t(6;9)を有し monosomal karyotype を認めない患者の 4 年 OS 割合は、それぞれ 0%と 9%であった²⁴。GOELAMS 試験で治療を受けた細胞遺伝学的に予後不良の高齢患者 (60 歳以上、N = 186) において monosomal karyotype が予後に及ぼす影響を評価した最近の後方視的研究では、monosomal karyotype を有する患者の 2 年 OS 割合が monosomal karyotype 以外の患者より有意に低く (7%対 22% ; $P < 0.0001$)、複雑核型を有する患者群の中でも同様の結果が観察された²⁵。

このような研究結果から、monosomal karyotype が他の細胞遺伝学的予後不良因子と独立しており、非常に不良な予後を示唆する因子であることが示された。本 NCCN ガイドラインでは、monosomal karyotype を細胞遺伝学的所見に基づく AML の高リスクカテゴリーに含めている (AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学的所見および分子異常に基づくリスク分類」を参照)。

分子マーカーとリスク層別化

中間リスクの細胞遺伝学的カテゴリーは、観察可能な構造異常を伴わない正常核型と予後不良または予後良好のいずれともみなせない構造変化を伴う核型の両方を包含するため、AML で最も不均一なグループとなっている。大規模なグループ共同研究で得られたデータの後方視的解析によると、*de novo* AML 患者の 40~50%が、生存期間で中間リスクの正常核型であった^{20,21}。しかしながら、正常核型 AML (NK-AML) の患者においても臨床転帰は不均一である。

予後に影響する遺伝子変異を同定する分子プロファイリングの性能が向上を続けている。そのため、基本的な細胞遺伝学的分析に加えて、新規の分子マーカーが予後分類の向上に有用であり、とりわけ正常核型の患者で特に有用である。そのようなマーカーとしては、*FLT3* (FMS-like tyrosine kinase 3)、*c-KIT*、ヌクレオフォスミン (*NPM1*)、*CEBPA* 遺伝子の変異などがある²⁶⁻³⁷。これらの分子マーカーの検査は民間の専門検査室や専門センターで一般的になりつつある。そのため、将来的に分子遺伝学的な診断検査を行えるように診断時の骨髄検体の一部を凍結保存しておくことが重要であり、特に正常核型の患者では非常に重要である。

AML 患者において予後に影響する高頻度の分子異常は、核小体内の shuttle protein をコードする *NPM1* 遺伝子の変異 (28~35%)^{36,38,39} と造血に関与するチロシンキナーゼ受容体をコードする *FLT3* 遺伝子の変異 (患者の 37~46%) の 2 つである^{30,39,40}。*NPM1* 変異は NK-AML との関連が示されており、報告されている頻度は 48~53%である^{28,34,40}。細胞質に局在する *NPM1* 変異のみの患者では、NK-AML で野生型 *NPM1* の患者と比べて完全奏効 (CR) 割合が高く、無イベント生存

(EFS) 割合および OS 割合も良好であり、細胞遺伝学的に予後良好の患者 (CBF AML など) と同程度の転帰が得られる^{28,29,34,36,37}。AML 患者における *FLT3* 遺伝子の活性化変異には主要なクラスが 2 つ同定されており、それらは internal tandem duplication (ITD) とチロシンキナーゼドメイン (TKD) の点突然変異である⁴¹⁻⁴⁶。*FLT3*-ITD は約 30% の症例に発生し、約 10% に生じる *FLT3*-TKD 変異より多くみられる^{26,30,40,45-49}。*FLT3*-ITD は AML 患者の予後に好ましくない影響を与えることが多数の研究で示されており、*FLT3* が野生型の患者と比較すると寛解期間が短く (例えば、CR 例の無病生存期間 [DFS] の短縮)、生存割合も不良となる^{26,30,42,43,45,47,48,50}。*FLT3*-ITD を有する NK-AML 患者における診断時からの OS 中央値は 6~12 カ月であった^{26,30,45,48}。

興味深いことに、NK-AML 患者を対象とした研究において、一方のアレルに野生型 *FLT3* を有する *FLT3*-ITD 患者と比べて、野生型 *FLT3* を認めない *FLT3*-ITD 患者の方が予後不良であることが示された。野生型 *FLT3* を認めない *FLT3*-ITD 患者の OS 中央値はたった 7 カ月であったのに対し、*FLT3*-ITD の有無にかかわらず野生型 *FLT3* を有する患者の OS 中央値は 46 カ月であった⁴⁵。*FLT3*-TKD 変異は、その大半が *FLT3*-ITD とは独立して発生し、TKD の D835 残基の変異が関与する場が最も多い。*FLT3*-TKD 変異の存在は寛解期間の短縮 (例えば、DFS 割合) や OS 割合の低下に関連するとした研究もあるが^{30,42,46,49}、一方で *FLT3*-TKD 変異は予後に影響しない^{40,50,51}、あるいは *FLT3*-TKD 変異は OS の改善につながるとした研究さえ存在する⁵²。後者の研究のうち UK

MRC によるものでは、*FLT3*-TKD 変異を有する患者とこれを認めない患者における 5 年 OS 割合は、それぞれ 53% と 37% であった。

FLT3-TKD 変異のアレル比が高い (>25%) 患者では、変異のアレル比が低い患者と比べて 5 年 OS 割合が有意に高く、変異のアレル比が低い患者における OS 割合は *FLT3*-TKD 変異のない患者と同程度であった (71% 対 37%、調整後で $P=0.004$)⁵²。

これらの研究で得られた相矛盾する知見は、患者のベースライン特性、遺伝子異常 (例えば、*NPM1*、*CEBPA* 変異) の合併、APL の組入れなどの点でみられた研究間の相違によるものかもしれない。*FLT3*-TKD 変異は、予後良好な *NPM1* または *CEBPA* 変異を有する患者群にも生じることが研究で示されている^{40,51}。さらに、単独の遺伝子異常としての *FLT3*-TKD 変異、*t(15;17)*/前骨髄球性白血病 (PML) -レチノイン酸受容体 α (RARA) (APL における基礎病変) と同時に発生する *FLT3*-TKD 変異、および *FLT3*-ITD を伴う *FLT3*-TKD 変異 (*FLT3* 二重変異) は、より不良な転帰と関連する^{40,51}。

予後と関連する他の遺伝子変異としては、顆粒球の分化で重要な役割を担う転写因子の CCAAT/エンハンサー結合蛋白 α (C/EBP α) をコードする *CEBPA* 遺伝子の変異がある³²。*CEBPA* 遺伝子の変異は AML 患者の 7~11% と報告されており (NK-AML 患者では 13~15%)、野生型 *CEBPA* と比べて寛解期間および OS の延長という点で良好な転帰と関連する (CBF 転座と同程度)^{31,39,40,53-55}。最近の研究により、*CEBPA* に関連した OS 割合の延長は *CEBPA* の二重変異を有する患者には認められるが、単一変異のみの患者では認められないことが明らかとなり、この研究で報告された 8 年 OS 割合は、二重変異、単一変異、野生型 *CEBPA* の患者で、それぞれ 54%、31%、34% であった⁵⁴。

最近、AML 患者で予後に影響する高頻度の分子異常が他にも同定されている。そのうち最も頻度が高いものは、イソクエン酸脱水素酵素 1

および 2 をそれぞれコードする *IDH1* および *IDH2* 遺伝子の変異と、DNA メチルトランスフェラーゼ 3A をコードする *DNMT3A* 遺伝子の変異である。*IDH1* 遺伝子の変異は AML 症例の 6~9% で報告されており、NK-AML 患者ではより高頻度に報告されている (8~16%)^{39,56-61}。*IDH1* 変異は NK-AML および *NPM1* 変異と同時に発生することが判明している^{56-59,61}。この変異はさらに野生型 *CEBPA* と、また *FLT3* 異常 (例えば、*FLT3-ITD* または *FLT3-TKD* 変異) の欠如と関連することが判明している⁵⁹。

IDH1 変異の予後に対する影響について報告されている知見は一貫していない。すべての *IDH* 変異 (*IDH1* と *IDH2*) を考慮に入れた場合と全患者集団を対象とした場合には、*IDH1* 変異は OS の点で予後に影響しないと示した研究もあるが⁵⁶⁻⁵⁹、予後良好または中間リスクの NK-AML 患者群では *IDH1* 変異の存在は有意な予後悪化につながるようである^{56,59,61}。予後良好の所見 (*FLT3-ITD* を伴わない *NPM1* 変異) を認める 60 歳未満の AML 患者群では、*IDH* が野生型の場合と比べて *IDH1* 変異は有意な 5 年 DFS 割合の低下 (42% 対 59%; $P=0.046$) および OS 割合の低下傾向 (50% 対 63%) が認められた⁵⁹。別の研究では、予後良好の AML 患者群 (*FLT3-ITD* は認めず *NPM1* 変異を有する正常核型の患者) において、*IDH* 変異 (*IDH1* と *IDH2* の統合) に 5 年 RFS 割合 (37% 対 67%; $P=0.02$) および OS 割合 (41% 対 65%; $P=0.03$) の有意な低下が認められた⁶¹。こうした予後因子としての有意性は、*IDH1* 変異と *IDH2* 変異を分けて解析した場合にも認められたが、各サブグループの症例数が少なく、RFS の解析でのみ統計学的に有意な結果が認められた⁶¹。また *IDH1* 変異は、中間リスクの NK-AML 患者群 (*FLT3-ITD* を認めない野生型 *NPM1* の患者) においても、EFS および OS の悪化と関連していた⁵⁶。*IDH2* 遺伝子の変異は AML 患者

の 8~12% で報告されており^{39,56,57,61,62}、正常核型の患者における報告頻度は 19% である⁵⁹。*IDH2* 変異の存在は、ほぼすべての症例において *IDH1* 変異と相互に排他的である^{56,57,59}。*IDH2* 遺伝子の変異は R172 および R140 に同定されており、R140 の変異の方がより高い頻度で認められる^{59,61,62}。興味深いことに、*IDH2*-R172 変異は *NPM1* 変異および *FLT3-ITD* と相互に排他的な関係にあるようである^{59,61,62}。

IDH2 変異の予後に対する影響についても、報告結果は一貫していない。*IDH2* 変異に予後予測上の価値はないと報告した研究もあれば^{56,57,61}、*IDH2* 変異は良好な転帰と関連すると報告した研究もある^{39,62}。ある研究では、NK-AML の予後良好群 (*FLT3-ITD* を認めない *NPM1* 変異陽性の患者) において、*IDH2* 変異と不良な予後の間に関連が認められた⁶¹。しかしながら、最近の別の研究では、研究対象集団全体および予後良好群 (*FLT3-ITD* を認めない *NPM1* 変異陽性の中間リスク AML) において *IDH2* 変異 (*IDH2*-R140 のみに限定) に生存期間延長との関連が認められている³⁹。後者の患者群では、*IDH1* または *IDH2* 変異の存在は、*FLT3-ITD* を認めない *NPM1* 変異陽性で *IDH1* と *IDH2* 変異陰性の患者と比べて、3 年 OS 割合の有意な上昇と関連していた (89% 対 31%; $P<0.0001$)。これらの結果は、*FLT3-ITD* を認めない *NPM1* 変異陽性の患者では、*IDH* 変異が併存する場合に限り *NPM1* 変異が生存予後に有利な影響を及ぼすということを示唆している³⁹。前述の諸研究で得られた相反する知見については、更なる検討が必要である。

DNMT3A 変異は AML 患者の 18~22% で報告されており^{39,63,64}、NK-AML 患者での頻度は 29~34% である⁶⁵⁻⁶⁷。最も変異が起きやすい残基は R882 である。この変異については、*NPM1* 変異および *FLT3* 変異との併存が観察されている^{64,66,67}。*DNMT3* 変異の予後予測上の有意性に関するデータは、現在のところ相矛盾するものとなっている。AML 集

団全体および中間リスク患者では、OS に対して *DNMT3A* 変異は有意な影響を及ぼさなかったと報告した研究もあれば^{39,66}、患者集団全体または特定のサブグループにおいて予後に好ましくない影響を及ぼすとした報告もある^{63-65,67}。複数の研究により、*DNMT3A* 変異を有する患者では *DNMT3A* が野生型の患者と比べて OS 割合が有意に低くなることが示されている (OS 中央値で 12~21 カ月対 40~41 カ月)^{63,64}。*DNMT3A* 変異に伴う有意な OS 割合の低下は、*NPM1* が野生型の NK-AML 患者 (*FLT3*-ITD を伴う場合も含む) や *FLT3*-ITD と *NPM1* 変異を有する患者群で報告されているが、*FLT3*-ITD は認めず *NPM1* 変異を有する予後良好群では報告されていない⁶⁴。最近の研究では、NK-AML の若年 (60 歳未満) 患者において、*DNMT3A* 変異の存在は野生型 *DNMT3A* との比較で有意な OS 割合の低下と関連していた (5 年 OS 割合で 23%対 45% ; $P=0.02$)⁶⁷。最近の別の研究でも、NK-AML の若年 (60 歳未満) 患者において、*DNMT3A* 変異は有意な DFS 割合の低下 (3 年 DFS 割合、20%対 49% ; $P=0.007$) と関連し、OS 割合も低下傾向が認められた⁶⁵。興味深いことに後者の研究では、R882 以外の *DNMT3A* 変異について 60 歳未満の患者では不良な予後との関連が認められた (R882 の変異では認められなかった) のに対し、60 歳以上の患者では *DNMT3A*-R882 変異と DFS (3 年 DFS 割合で 3%対 21% ; $P=0.006$) および OS (3 年 OS 割合で 4%対 24% ; $P=0.01$) の低下とに有意な関連が認められた (R882 以外の変異では認められなかった)⁶⁵。著者らは、*DNMT3A* 変異の予後予測上の重要性は年齢と変異の種類に依存する可能性があるかと結論している。現時点では、*IDH1* または *IDH2* および *DNMT3A* の変異と他の分子遺伝学的変化との相互作用について、NK-AML 患者における予後予測上の価値を明らかにするための更なる検討が必要とされている。このような遺伝子変

異の検査は、いずれも研究以外では利用できない。現在検討されている他の候補遺伝子には *TET2* や *RUNX1* などがある^{68,69}。

これまでの考察から分かるように、NK-AML 患者では複数の分子異常がみられることがある。*NPM1* 変異は *FLT3*-ITD と同時に発生することがあり、これら両方の遺伝子異常を有する患者の転帰は、*FLT3*-ITD 変異のみを有する患者のそれと類似している^{28,34}。そのため、*NPM1* 変異の予後に対する好ましい影響は *FLT3*-ITD を伴わない場合に限られると考えられる⁴⁰。同様に、*CEBPA* 変異に伴う OS の改善も *FLT3*-ITD が併存する場合には失われるようである⁵⁴。前述のように、*FLT3*-ITD または $t(15;17)/PML-RARA$ と併存する *FLT3*-TKD は、不良な予後と関連すると考えられる。対照的に *NPM1* または *CEBPA* 変異と併存する場合には、*FLT3*-TKD は良好な予後と関連する可能性がある⁵¹。

NCCN と European LeukemiaNet (ELN) はともに、*NPM1* または *CEBPA* 変異を有する (*FLT3*-ITD は陰性) NK-AML 患者を予後良好群に分類している^{70,71}。具体的には、本 NCCN ガイドラインでは *NPM1* 変異を有する (*FLT3*-ITD は陰性) NK-AML 患者と両アレルの *CEBPA* 変異のみを有する NK-AML 患者を予後良好群に分類している (AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学および分子異常」を参照)。ELN のガイドラインでは、NK-AML 患者のうち変異型 *NPM1* と変異型 *FLT3*、野生型 *NPM1* と変異型 *FLT3*、もしくは野生型 *NPM1* と野生型 *FLT3* を有する者を中間リスクの AML (「Intermediate I」群) に分類している^{70,71}。さらに ELN では、 $t(9;11)(p22;q23)$ 、*MLL3-MLL*、その他の予後良好または予後不良に該当しない細胞遺伝学的異常を有する患者を「Intermediate II」群に分類している。ELN のリスク分類の予後予測における精度を評価した最近の解析 (German AML96 試験のデータに基づく) では、60 歳以下の患者における Intermediate I 群の RFS 中央

値が Intermediate II 群のそれより短かった (7.9 カ月対 39.1 カ月)。60 歳以上の患者では大きな差は認められなかった (9.6 カ月対 11.6 カ月)⁷¹。この解析で算出された OS 中央値は、60 歳以下の患者では Intermediate I 群と Intermediate II 群で大差なく (13.6 カ月対 18.7 カ月)、60 歳以上の患者でもこれら中間リスクの 2 群間で同程度であった (9.5 カ月対 9.2 カ月)⁷¹。しかしながら、ELN が定義した Intermediate I 群と Intermediate II 群の間に認められる RFS データのかんりの差に基づき、NCCN では、*FLT3*-ITD 変異を有する NK-AML 患者は中間リスク群ではなく、引き続き予後不良群に分類している (AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学のおよび分子異常」を参照)。

予後良好の CBF AML (*t*(8;21)または *inv*(16)など) 患者では、*c-KIT* 遺伝子の変異により再発リスクが有意に増大する^{27,33,35}。*c-KIT* 変異は CBF AML 患者の約 20%で報告されている^{33,72}。*c-KIT* 変異には、*t*(8;21)または *inv*(16)を有する両患者群において寛解期間 (EFS、RFS など) の短縮および OS 割合の低下との関連が複数の研究で報告されている^{27,33,35,72}。German-Austrian AML Study Group による最近の解析では、臨床試験で治療を受けた CBF AML 患者 (n=176) を対象として、随伴する分子異常の頻度と予後に対する影響が検討された⁷³。付加的染色体異常は 39%の患者に認められ、最も頻度が高かった異常は 22 トリソミー (18%)、8 トリソミー (16%)、7q 欠失 (5%) であった。随伴する遺伝子変異は 84%の患者に認められ、具体的には *RAS* (53%; *NRAS*は 45%; *KRAS*は 13%)、*KIT* (37%)、*FLT3* (17%; *FLT3*-TKD は 14%; *FLT3*-ITD は 5%; 両変異は 2%) などの変異が観察された。さらに、25%の患者にはこれらの変異が複数認められた。*KIT* 変異と *RAS* 変異が同時に発生する可能性は低いが、*KIT* 変異と

FLT3 変異は 6%の患者で同時に認められる⁷³。これらの随伴する分子異常のうち、*KIT* 変異と 22 トリソミーは多変量解析において RFS に対する有意な独立した予測因子となり、*FLT3* 変異、22 トリソミーおよび 8 トリソミーは OS に対する有意な独立した予測因子であった⁷³。*c-KIT* 変異を伴う *t*(8;21)または *inv*(16)/*t*(16;16)を有する患者が中間リスクの AML に分類されていることから明らかのように、前述の研究により、CBF AML 予後良好群の予後分類における副次的な遺伝子変異の重要性が実証された (AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学のおよび分子異常」を参照)。

IDH および *DNMT3A* 変異の予後予測上の重要性に関するデータが得られつつある (考察の前述部分参照) にもかかわらず、AML 患者のリスク層別化におけるこれらの分子異常の役割はまだ確立されていない。したがって、このような分子マーカーは、現行のリスク分類の枠組みには取り入れられていない。これまでに考察してきた遺伝学的異常は、いずれも AML に対する治療の初回コースに影響することはないが、これらの異常から、その後の治療方針の決定に影響を及ぼしうる予後に関連した情報を得ることができる。臨床試験で採取された保存検体を用いて白血病の生物学的性質を検討する基礎研究により、細胞の経路を変化させる方法の手掛かりが得られ、それが新たな治療選択肢へとつながる可能性がある。本ガイドラインでは、細胞遺伝学所見とともに分子遺伝学的なデータを加味した新たなリスク層別化の概要を提示している (AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学のおよび分子異常」を参照)。NCCN AML 委員会は、AML の領域では分子遺伝学は急速に進歩している分野であると認識しており、したがってリスク層別化には、蓄積される研究データの継続的評価に基づいて変更を加えていくべきと考える。繰り返しになるが、NK-AML 患者での将来的な

分子遺伝学的診断の機会や分子遺伝学的分析で予後分類を改良できるような状況に備えて、診断時に十分な骨髄検体を採取して凍結保存しておくことが重要である。

AML 治療の原則

急性白血病の治療は、寛解導入療法と寛解後療法（例えば、地固め療法）に分けられる。寛解を得ることが病勢制御の第 1 段階であるが、持続的な病勢制御を達成するべく地固め段階で行う、より強力な治療に耐えられる状態で寛解期間から回復することもまた重要である。寛解後療法を受けない患者は、通常 6～9 ヶ月以内に再発する。寛解導入療法は年齢、Performance Status に影響する併存症の有無、既存の骨髄異形成といった患者個別の因子から影響を受ける。これは高齢の AML 患者で特に当てはまる。Performance status 不良により標準的な抗腫瘍療法の適応なしとされる患者でも、こうした十分な治療を受けられない患者集団を対象にデザインされたエピジェネティック薬剤の臨床試験に参加することが可能かもしれない。臨床試験が選択肢とならない場合には、強度の低い治療法か支持療法が適切な選択肢となってくる。若年患者では、想定される再発リスクに基づいて地固め療法を行い、高リスク患者にはより積極的な治療を行う。細胞遺伝学的および分子異常が最も有意な予後因子であるが、寛解導入療法 1 サイクル後の寛解導入不成功と白血球数 100,000/μL 以上と定義される高腫瘍量 (high tumor burden) は長期寛解に対する予後不良因子である。したがって、治療効果は治療期間中の数時点における骨髄形態と細胞遺伝学的および分子遺伝学的奏効に基づいて評価する。(完全奏効、部分奏効および再発の定義については、AML-D および AML-E ページの

「急性骨髄性白血病の効果判定規準および治療中のモニタリング」を参照)。

最後に、基礎疾患の白血病に関連した病態（すなわち腫瘍崩壊症候群）および化学療法の有害作用に対する入念な支持療法が全症例に必要である (AML-C の「支持療法」を参照)。

急性前骨髄球性白血病の管理

APL は AML の中でも特に進行性の強い亜型であり、AML 全体の約 10% を占める。APL は特有の形態像を示し、臨床的には致死的となりうる凝固障害のために早期死亡率が高いという特徴がある⁷⁴⁻⁷⁶。National Cancer Institute SEER registry によるデータ (1992～2007 年) を用いた最近の解析では、年齢で調整した APL の年間発症率は 10 万人当たり 0.23 例であった⁷⁷。APL の診断時年齢の中央値は 44 歳で、AML 患者 (中央値 67 歳) と比べて若年であった^{77,78}。APL は、染色体転座 t(15;17)によって細胞遺伝学的に識別できる。15 番染色体の PML 遺伝子と 17 番染色体の RARA 遺伝子の間で転座 [すなわち t(15;17)(q24.1;q21.1)] が起きることにより、PML-RARA 融合遺伝子が生じるが、これはポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法で定量的にモニタリング可能であり、腫瘍量 (disease burden) を測定して最終的に分子遺伝学的寛解を確認することができる。APL の治療にオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) とリスク層別化 (白血球数に基づく) が導入され、この病型の患者の転帰は大幅に改善した。APL 芽球の分化を誘導するという ATRA 特有の作用により、寛解導入療法中の主要な死因である凝固障害の回復が得られる。凝固障害による寛解導入早期の死亡を最小限に抑えるため、形態像、免疫表現型および/または凝固障害 (播種性血管内凝固症候群のスクリーニングで陽性) に基づいて APL 疑いと診

断された患者には、分子遺伝学的な確定診断を待たずに速やかに ATRA を開始すべきである。FISH または PCR 法で APL の初回臨床診断を確定できない場合は、ATRA を中止して AML に対する標準の寛解導入療法を継続する。

APL 患者に対する寛解導入療法

臨床観察と良く組み立てられた臨床試験によってなされた APL に対する治療戦略の進歩は、現代の血液学において最も大きな成果が得られた歴史的経験の 1 つである。1988 年に上海の研究グループから、ATRA 単剤で 85% の CR 割合が得られたと報告された⁷⁹。その後、最初の North American Intergroup study で ATRA 単剤で 70% の CR 割合が確認され、これは通常量のシタラビンとダウノルビシンで得られた CR 割合と同等であった^{80,81}。ATRA にアントラサイクリン系薬剤を併用する（さらにシタラビンを追加する場合もある）寛解導入レジメンでは、いくつかの大規模グループ共同試験で 90% を超える CR 割合が報告されている⁸²⁻⁸⁵。ATRA ベースの寛解導入レジメンに続いて ATRA + アントラサイクリン系薬剤かシタラビン + アントラサイクリン系薬剤のいずれかを含む地固め療法を行うことで、APL 患者の 80% 以上で治療が得られる^{82,84-86}。APL の治療ではリスク層別化が大きな検討事項である（AML-2 ページの「APL の分類」を参照）⁸⁵。使用される治療プロトコールにもよるが、一般的に低リスクまたは中間リスク（白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ）患者には、高リスク（白血球数 $> 10,000/\mu\text{L}$ ）患者で使用されるレジメンより強度の低いレジメンで地固め療法が施行される。

French APL 93 試験において、ATRA に続いて化学療法（シタラビン + ダウノルビシン）を行う逐次併用療法が ATRA + 化学療法の同時併用療

法と比較された。CR 割合は両群とも 92% であったが、2 年再発率は ATRA + 化学療法の 6% に対し、逐次併用療法群では 16% であった^{87,88}。

イタリアの GIMEMA 93 試験とスペインの PETHEMA LPA 94 試験では、ATRA + イダルビシン（AIDA スケジュール）に縮小された寛解導入療法によって 89~95% の CR 割合が得られたことから、APL の寛解導入にシタラビンは必要かという疑念が生じた^{89,90}。これらの試験では、評価可能症例の 51~61% が寛解導入療法後に PCR 検査で PML-RARA 陰性となり、地固め療法後には 93~98% が PCR 検査で陰性となった。両試験とも 2 年 EFS 割合は 79% であった^{89,90}。PETHEMA 試験では、2 年 OS 割合は 82% であった⁹⁰。寛解導入期間中の死亡数の多さと再発率の高さの両点から、白血球数が高値の患者は高リスクであることが一般的に認められてきた。Sanz らは PETHEMA LPA 94 試験の結果を受けて、初診時の白血球数と血小板数のみに基づくリスク層別化の試験を考案した。その試験では、寛解導入レジメンは同じまま（ATRA + イダルビシン）であったが、低リスク患者（白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ かつ血小板数 $> 40,000/\mu\text{L}$ ）を除く全症例で 1~3 サイクルの地固め療法に ATRA が追加された。この試験での CR 割合は 90% で、治療不成功例はほぼすべてが出血、感染または APL 分化症候群によるものであった。寛解導入期間中の死亡に対する予測因子は、白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 以上、年齢 60 歳以上、クレアチニン値 1.4 以上および男性であった^{91,92}。2006 年には French APL 2000 試験（N=340）の成績が Ades らから報告されたが、この試験では、白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 未満かつ 60 歳未満の患者を対象に寛解導入療法として ATRA（ $45\text{mg}/\text{m}^2$ ） + ダウノルビシン（ $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 3$ 日間）または ATRA + ダウノルビシン + シタラビン（ $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 7$ 日間）を受ける群にランダムに割り付けられた。寛解導入でシタラビン併用群に割り付けられた患者には、地固め療法でもシタラビンが投与された⁹³。白血球数 $10,000/\mu\text{L}$

以上または 60 歳以上の患者には全例にシタラビンが投与された。ランダム化された両群間では、CR 割合は同程度（シタラビン併用群 99%、シタラビン非併用群 94%）であったが、2 年累積再発率はシタラビン併用群の方が低く（シタラビン併用群 5%、シタラビン非併用群 16%）、この結果は 2 年 EFS 割合の改善につながった（シタラビン併用群 93%、シタラビン非併用群 77%）。2 年 OS 割合はシタラビン併用群で 98%、シタラビン非併用群で 90%であった。白血球数 10,000/ μ L 以上の 60 歳未満の患者における CR 割合は 97%、2 年 EFS 割合は 89%、60 歳以上の患者ではそれぞれ 89%と 79%であった⁹³。PETHEMA 99 試験と French APL 2000 試験の 65 歳未満の患者を対象とした転帰データの統合解析では、白血球数 10,000/ μ L 未満の患者における CR 割合は両試験で同程度であったが、3 年再発率は寛解導入療法が ATRA+イダルビシンのみでシタラビンは併用しなかった（地固め療法でも ATRA を使用）PETHEMA 試験の方がシタラビン併用した APL 2000 試験のレジメンよりも低かった（4%対 14%； $P=0.03$ ）⁸³。しかしながら、白血球数 10,000/ μ L 以上の患者では、シタラビンを併用したプロトコールでより高い CR 割合が得られ（95%対 84%； $P=0.018$ ）、3 年 OS 割合が改善した（91.5%対 81%； $P=0.026$ ）⁸³。2 回目の North American Intergroup 試験でも ATRA（45mg/ m^2 ）、ダウノルビシン（50mg/ m^2 /日×4 日間）およびシタラビン（200mg/ m^2 /日×7 日間）が用いられ、最初の CR 割合は同程度（90%）であった⁸⁴。この試験で採用された地固め療法は、寛解導入療法が終了してからアントラサイクリン系薬剤の最後の 2 サイクルの地固め療法を開始する前に新規薬剤の亜ヒ酸（ATO）を 2 サイクル投与するという点で異なっていた。

ATO は APL 細胞に対してアポトーシスの強力な促進因子として働くことが判明している^{94,95}。2004 年に Shen らにより、ATRA 単剤、ATO 単剤および両薬剤の併用の成績が初めて発表された⁹⁶。3 群すべてで CR 割合が

90%を超えたが、PML-RARA 融合遺伝子の転写産物の減少量（定量 PCR 法で測定）は併用投与群が有意に高かった。単剤療法レジメンより併用レジメンの方が血液学的奏効の達成が早く、RFS（観察期間中央値 18 カ月後）も良好であった⁹⁶。その後実施された Estey らの研究でも、同様に ATRA と ATO の併用により低/中間リスクの APL 患者が治療された⁹⁷。この研究では、高リスク患者には ATRA+ATO+ゲムツズマブ オゾガマイシン（寛解導入療法の 1 日目に 9mg/ m^2 ）が併用投与された。この研究の最終報告（N=82）では、全例での CR 割合は 92%（低リスク患者で 95%、高リスク患者で 81%）、3 年 OS 割合は 85%と推定された⁹⁸。著者らは、ATRA+ATO+ゲムツズマブ オゾガマイシンまたは ATRA+ATO は未治療の APL 患者において従来の化学療法に代わる治療になりうることを示唆している。ただし、高齢の再発 AML 患者の治療を適応としたゲムツズマブ オゾガマイシンの承認が FDA によって取り消されてからは、2010 年 10 月現在、この薬剤は米国では使用できなくなっている。

オーストラリア/ニュージーランドから報告された第 II 相試験（APML4）では、ATRA+イダルビシンをベースとして ATO を追加した寛解導入療法が未治療の APL 患者（N=124；年齢中央値 44 歳）を対象として検討された⁹⁹。ATRA（45mg/ m^2 を 1~36 日目に分割投与）、年齢で調整されたイダルビシン（6~12mg/ m^2 を 2、4、6、8 日目に投与）および ATO（0.15mg/kg を 9~36 日目に 2 時間かけて静注）による寛解導入療法が 1 サイクル施行された。APL 分化症候群の予防として、当初の白血球数に関係なく全例に prednisone（1mg/kg/日を 10 日間以上）が投与された⁹⁹。寛解導入期間に多くみられた grade 3 または 4 の非血液学的有害事象は、感染（76%；発熱性好中球減少症を含む）、肝毒性（44%）、消化管毒性（28%）、代謝異常（16%）、QTc 間隔延長（14%）などであった。Grade 3 または 4 の APL 分化症候群は 14%の患者に発生した。寛解導入療法で CR が得られた患者は ATRA+ATO による 2 サイクルの地固め療法

を受けた。維持療法が2年間施行され、その内容は ATRA+経口メトトレキサート+6-メルカプトプリンを8サイクル(1サイクルは3ヵ月)投与するものであった⁹⁹。Grade 3 または 4 の有害事象は主に寛解導入療法中に発生し(前述)、地固め療法中(サイクル 1)に最も多くみられた grade 3 または 4 の事象は感染(19%)と肝毒性(12%)で、地固め療法中の死亡例はみられなかった。寛解導入療法後の CR 割合は 95%で、早期死亡(寛解導入中)は 3%の患者にみられた。2年 DFS 割合と治療成功生存割合はそれぞれ 97.5%と 88%であった。2年 OS 割合は 93%であった⁹⁹。

Italian-German Cooperative Groupによる最近の第 III 相ランダム化試験では、新規に診断された低または中間リスク APL 患者(N=162)を対象として、ATRA+ATO の併用による寛解導入療法が AIDA レジメンと比較された(APL0406 試験)¹⁰⁰。A 群の患者には CR が得られるまで ATRA (45mg/m²) +ATO (0.15mg/kg) が連日投与され、続いて 8 週毎に ATO 5 日/週を 4 週間投与する治療が計 4 コース、さらに 4 週毎に ATRA を 2 週間連日投与する治療が計 7 コース行われた。B 群の患者には、標準的な AIDA レジメンによる寛解導入療法に続いてアントラサイクリン系薬剤をベースとして ATRA を併用する地固め療法が 3 サイクルと、低用量化学療法と ATRA から成る維持療法が行われた⁸⁶。さらに、APL 分化症候群の予防として全例に prednisone (0.5mg/kg/日を 1 日目から寛解導入療法の終了まで)が投与された。この試験の主要エンドポイントは 2 年 EFS 割合であった。評価可能症例(n=156)の解析では、A 群と B 群の間に CR 割合の差は認められなかった(100%対 95%)。観察期間中央値 34.4 ヶ月時点での 2 年 EFS 割合は、A 群の方が B 群より有意に高かった(97%対 86%; 非劣性の検定は P<0.001; 優越性の検定は P=0.02)。2 年 OS 割合も A 群の方が B 群より有意に高かった(99%対 91%; P=0.02)。B 群の 4 例が寛解導入療法中に死亡した(うち 2 例は APL 分化症候群によ

る)。A 群の 1 例と B 群の 3 例が地固め療法中に死亡した。持続期間が 15 日間を超える grade 3 または 4 の好中球減少および血小板減少の頻度は、寛解導入および地固め療法のサイクルを通して B 群の方が A 群より有意に高かった。Grade 3 または 4 の肝毒性の頻度は、A 群の方が B 群より有意に高かった(63%対 6%; P<0.001)¹⁰⁰。このランダム化試験によって AIDA に対する ATRA/ATO レジメンの非劣性が示され、このレジメンにより高リスク以外の APL 患者の初回治療から化学療法剤を排除できる可能性がある。

前述の 4 つの寛解導入レジメンは、いずれも非常に良好な成績が得られている。4 つのレジメンとは、ATRA+ATO (高リスク患者のみイダルビシンを追加)、ATRA+ダウノルビシン (50mg/m²×4 日間) +シタラビン、ATRA+ダウノルビシン [60mg/m²×3 日間] +シタラビン、ATRA+イダルビシン (AIDA) である。レジメンの選択には、リスク群、年齢および心血管リスクが影響する。NCCN AML 委員会は、APL 患者には臨床試験により確立されたこれらのレジメンの 1 つに従って治療するよう推奨しているが、ここで重要な点は、選択したレジメンは治療プロトコールのすべての要素を一貫して採用すべきであり、ある試験の寛解導入レジメンを別の試験の地固め療法と組み合わせてはならない。治療レジメンの進歩を考慮して当委員会では、有害事象のモニタリングと治療のため、リスク層別化とは無関係に、経験豊富な治療センターで治療を行うことの重要性を強調している。本ガイドラインの推奨事項は、1) 診断時白血球数(カットオフ値 10,000/μL)を用いたリスク分類と 2) アントラサイクリン系薬剤に対する患者の耐容性に細分される。

低または中間リスク患者(白血球数≤10,000/μL)については、当委員会では、ATRA+ATO¹⁰⁰(カテゴリー1)、ATRA+イダルビシン単独⁸⁵(カテゴリー1)、ATRA+ダウノルビシン+シタラビン^{81,83,84}(French APL

2000 試験のプロトコール⁸³ではカテゴリー1) または臨床試験への登録を推奨する。

高リスク患者（白血球数 $>10,000/\mu\text{L}$ ）については、CR 割合と 3 年 OS 割合の高さを考慮し、NCCN AML 委員会では、ATRA+イダルビシン（PETHEMA LPA99 試験）よりもシタラビン+ATRA+ダウノルビシンを含むレジメン（APL2000 試験）を推奨する^{83,85}。患者の転帰を改善するため、PETHEMA LPA99 試験および GIMEMA AIDA-0493 試験は、寛解導入療法（LPA2005）⁸⁵ または地固め療法（AIDA-2000）⁸⁶ のいずれかに ATRA+シタラビンの併用を導入するように変更された。両試験とも転帰の改善が認められ、アントラサイクリン系薬剤とは独立した ATRA+シタラビンによる相乗作用が示唆された。最近、APML4 試験において ATRA と ATO を含む寛解導入療法の有益性が示された。他のレジメンとは異なり、APML4 試験では寛解導入療法にシタラビンが使用されなかった。このような新しい試験を考慮し、当委員会では、ATRA+ダウノルビシン+シタラビン^{81,83,84}、ATRA+イダルビシン単独⁸⁵、ATRA+イダルビシン+ATO¹⁰⁰ または臨床試験への登録を推奨する。さらに APL 分化症候群を予防するため、当委員会では、白血球数が $10,000/\mu\text{L}$ を超える患者（または白血球数を問わず ATRA と ATO の両剤による寛解導入療法を受ける患者）に対してステロイド（デキサメタゾンなど）の予防投与を推奨する（AML-C ページの「支持療法」を参照）。アントラサイクリン系薬剤に耐えられない高リスク APL 患者については、本ガイドラインでは代替療法として ATRA+ATO による寛解導入療法と地固め療法を挙げている（AML-2 ページの「寛解導入療法および地固め療法」を参照）。

APL 患者に対する地固め療法

ATRA の分化誘導効果は従来の化学療法による腫瘍減量効果より長期間経って発現するため、寛解導入後 7~14 日の早い時点で骨髓検体に

よる血液学的治療効果の判定を行うと、不正確な結果が出て過剰治療につながる可能性がある。寛解導入から通常 4~6 週間後にみられる白血球数の回復まで、骨髓評価の実施は推奨されない。細胞遺伝学的には通常この時点までに正常となるが、分子遺伝学的寛解には、少なくとも 2 サイクルの地固め療法が必要となる場合が多い。そのため、分子遺伝学的寛解の最初の評価は、地固め療法の完了後に行うべきである。寛解導入療法の終了後は、白血球数が回復した時点で地固め療法に移行すべきである。高リスク患者には、寛解導入療法が終了してから地固め療法を開始するまでの白血球数が回復した時点で腰椎穿刺を考慮すべきである¹⁰¹。地固め療法用のレジメンの多くには、心毒性を有する薬剤が高い累積投与量で含まれている。そのため、アントラサイクリン系薬剤またはミトキサントロンを含む地固め療法では、各サイクルの開始前に患者の心機能を評価することが重要となる。ATO を含む地固め療法のレジメンには、QTc 間隔のモニタリングと電解質の最適化が必要である（AML-C ページの「支持療法および APL 患者に対する支持療法」を参照）。

APL に対する地固め療法の目標は、持続的な分子遺伝学的寛解を得ることである。現在のリスクモデルの確立につながった PETHEMA による連続した 2 つの試験で得られたデータ⁹⁰⁻⁹²は、高リスク患者に対する治療を強化したその後の試験を構築するものであった。2 番目の PETHEMA 試験（LPA 99）では、アントラサイクリン系薬剤をベースとする 3 コースの地固め療法の各サイクルに 15 日間の ATRA ($45\text{mg}/\text{m}^2$) が追加された。全体では、地固め療法への ATRA の導入により再発率が 20%から 9%に低下した⁹²。低リスク群では、LPA 96 試験で採用された ATRA 非使用の同様の地固め療法と比べて、ATRA 群に再発率（3%と 6%）および 3 年 DFS 割合（93%と 97%）の差は認められなかった⁹²。中間リスク患者では、ATRA の導入により再発率は 14%から 2.5%に低下し、ATRA を用いた地固め療法での 3 年 DFS

割合は 97%であったのに対し、過去データの対照では 82%であった⁹²。高リスク群では、ATRA の追加により再発率および DFS 割合が改善したが、それでも再発率 21%、3 年 DFS 割合 77%であり、改善の余地があった。より最近の PETHEMA LPA 2005 試験では、高リスク患者に対して、アントラサイクリン系薬剤を含む地固め療法に ATRA とシタラビンの両剤が組み込まれた⁸⁵。この高リスク群では、3 年再発率が 11%に低下し（LPA99 試験では 26%；前述の最初の発表から更新されたデータ）、3 年 DFS および OS 割合はそれぞれ 82%と 79%であった。LPA 2005 試験ではさらに、低および中間リスク患者における地固め療法中の毒性低減という問題に対して、ミトキサントロンの減量（サイクル 2 で 10mg/m²/日×5 日間から 10mg/m²/日×3 日間へ）およびイダルビシンの小幅な減量（サイクル 1 で 7mg/m²/日×4 日間から 5mg/m²/日×4 日間へ；サイクル 3 で 12mg/m²/日×2 回から 12mg/m²/日×1 回へ）というアプローチが試みられた。低および中間リスク群の結果に基づくと、ミトキサントロンの減量により、抗白血病効果を維持しつつ（LPA99 試験の低および中間リスク群の結果と比べて）毒性が低減し、入院期間が短縮した。LPA 2005 試験で評価された地固め療法のレジメンにおいて、低リスク群と中間リスク群間で 3 年累積再発率（6%対 6%）、3 年 DFS 割合（93%対 94%）および 3 年 OS 割合（96%対 93%）は同程度であった⁸⁵。イタリアの GIMEMA グループによる最近の AIDA-2000 試験では、地固め療法への ATRA の導入により治療成績が有意に改善し、特に高リスク患者で最も顕著であった。高リスク患者はアントラサイクリン系薬剤とともに ATRA およびシタラビンを含む地固め療法を受けていた⁸⁶。この試験では、高リスク群における 6 年累積再発率は 9%で、同群の 6 年 DFS 割合と OS 割合は、それぞれ 84.5%と 83%であった。AIDA-2000 試験では、低リスク群と中間リスク群を 1 つの群にまとめ、ATRA、ミトキサントロン、イダルビシンの同一レジメンによる地固め療法（サイクル 1 は ATRA 45mg/m²×15 日

間+イダルビシン 5mg/m²×4 日間；サイクル 2 は ATRA×15 日間+ミトキサントロン 10mg/m²/日×5 日間；サイクル 3 は ATRA×15 日間+イダルビシン 12mg/m²×1 回）が施行された。低および中間リスク群における 6 年累積再発率は 11%で、同患者群の 6 年 DFS 割合と OS 割合は、それぞれ 86%と 89%であった⁸⁶。

European APL 2000 試験では、低および中間リスク（すなわち「標準リスク」）群がダウノルビシン単剤またはダウノルビシン+シタラビンの併用（地固め療法中に ATRA は投与されず）による地固め療法にランダムに割り付けられ、2 年 EFS 割合はシタラビン追加群の方が高かった⁹³。この試験の長期追跡では、標準リスク群におけるシタラビンの追加により、シタラビンを併用しないレジメンと比べて累積再発率が大幅に低下し（7 年再発率 13%対 29%； $P=0.0065$ ）、7 年 EFS 割合が上昇した（83%対 65%； $P=0.0029$ ）ことが示された¹⁰²。シタラビンの投与を受けなかった患者では、6-メルカプトプリン+メトトレキサートの持続投与と ATRA の間欠投与による維持療法にもかかわらず、反応は不良であった。さらに、高リスク群では全例に寛解導入および地固め療法でシタラビンが投与され、7 年再発率、EFS 割合、OS 割合はそれぞれ 7.1%、82.2%、87.6%となり、いずれもシタラビン投与を受けなかった標準リスクの患者よりわずかに良好であった。European APL 2000 試験では、すべての試験群で単一のアントラサイクリン系薬剤が投与されたため、この試験の結果には限界があるが、このデータから、アントラサイクリン系薬剤がダウノルビシンである場合には、標準リスクの APL へのシタラビンの使用が支持される。

North American Intergroup 試験でも、寛解達成直後の地固め療法に ATO を導入することで地固め療法中の毒性低減が試みられた⁸⁴。この試験において、CR 達成直後に ATO の 25 日間投与（週 5 日を 5 週間）2 コース後にさらに 2 コースの ATRA+ダウノルビシン併用の標準

的寛解後療法を受けた患者では、2コースの ATRA+化学療法のみを受けた患者と比べて、有意に3年 EFS 割合が高く（80%対 63%； $P < 0.0001$ ）、OS も改善した（3年 OS 割合 86%対 81%； $P = 0.06$ ）。3年 DFS 割合も ATO の追加により有意に改善した（90%対 70%； $P < 0.0001$ ）。ATO の導入による良好な成績は、低/中間リスクと高リスクの両患者群で認められた⁸⁴。注目すべきことに、高リスク群における ATO の追加による DFS 割合は低/中間リスク群でのそれと同程度であり、ATO が高リスク群の予後不良の克服に有用であることが示唆された。全体での成績は、欧州で最近実施された低/中間リスク群患者を対象とする2試験で用いられた比較的単純なスケジュールの地固め療法と比べて優れてはいなかったが、高リスク患者に対しては生存期間を改善するようであった。しかしながら、North American Intergroup プロトコルの地固め療法は長期に及び、一部の患者では完了が困難となる可能性がある。現在進行中のランダム化試験である French APL 2006 試験では、標準リスク群（白血球数 $< 10,000/\mu\text{L}$ ；ATO 対シタラビン対 ATRA、いずれも地固め療法ではイダルビシンと併用）および高リスク群（白血球数 $> 10,000/\mu\text{L}$ ；シタラビン対 ATO+シタラビン、両方とも地固め療法ではイダルビシンと併用）の未治療 APL 患者の地固め療法における ATO の役割を検討している^{103,104}。中間解析（観察期間中央値 22~24 ヶ月）の結果によると、いずれのレジメンも完全寛解率は 95%を上回り、再発率は低かった。しかしながら、地固め療法での ATO の使用は長期の骨髄抑制との関連が報告されており、そのため ATO の投与を受ける患者では、化学療法をさらに減量するプロトコルの改訂が必要であった¹⁰³。2 回目の中間解析では、2 回目の地固め療法におけるイダルビシンの減量が唯一の変更であった。この解析データでは、計 347 例の全群の総計で 99.4%の CR 割合が示された¹⁰⁴。

3 群のいずれも 2 年 EFS および OS 割合は 95%を超えていたが、IDA-ATRA 投与群では IDA-AraC および IDA-ATO と比べて骨髄抑制期間の短縮が認められた。IDA-AraC および IDA-ATO 投与群では同程度の骨髄抑制期間であった¹⁰⁴。地固め療法での ATO または ATRA の潜在的有益性は、長期の心血管合併症リスクが少なく、おそらく二次性骨髄異形成リスクが低いことである。オーストラリア/ニュージーランドで最近実施された第 2 相試験（APML4 試験）では、ATRA+イダルビシン+ATO による 3 剤併用の導入療法後に完全寛解となった患者の地固め療法として、2 サイクルの ATO/ATRA が用いられた⁹⁹。地固め療法に移行した患者（ $n = 112$ ）は全例が分子遺伝学的寛解を達成し、2 年 DFS 割合は 97.5%であった。この試験の評価可能症例（ $N = 124$ ）における 2 年 OS 割合は 93%であった⁹⁹。前述のように、新規診断の低または中間リスク APL 患者（ $N = 162$ ）を対象に、ATRA と ATO の併用を AIDA レジメンと比較した第 3 相ランダム化試験（APL0406 試験）では、ATRA+ATO 群（A 群）の患者に対して ATO 5 日/週、4 週間、8 週毎、計 4 コースと ATRA 連日、2 週間、4 週毎、計 7 コースによる地固め療法が施行された¹⁰⁵。AIDA 群の患者には、ATRA を併用したアントラサイクリン系薬剤ベースの地固め療法が 3 サイクル施行され、続いて低用量化学療法と ATRA による維持療法が施行された⁸⁶。観察期間中央値 31 ヶ月の時点で、2 年 EFS 割合は A 群の方が B 群より有意に高かった（97%対 87%； $P = 0.03$ ）。さらに、2 年 OS 割合も A 群で高かったが（99%対 91%； $P = 0.03$ ）、2 年 DFS 割合（97%対 92%）および累積再発率（2%対 4%）には両群間に差は認められなかった¹⁰⁵。

高リスク患者の地固め療法については、NCCN AML 委員会は、French APL 2000 試験⁹³ で採用されたシタラビン+ダウノルビシン、

PETHEMA LPA 2005 試験⁸⁵ および GIMEMA AIDA-2000 試験⁸⁶ で採用されたシタラビン+ATRA+イダルビシン、または米国 Intergroup 試験⁸⁴ で採用された ATO 2 サイクルとその後の標準化学療法 2 サイクルを提案している。シタラビンを含むレジメンを用いる場合、高齢患者と腎機能障害がある患者には、シタラビンの用量を調整する必要がある^{83,84}。アントラサイクリン系薬剤に耐えられない患者と寛解導入療法で ATRA および ATO が投与された患者については、寛解導入後にこれら 2 剤のサイクルを引き続き繰り返した研究が報告されている^{97,98}。当 NCCN ガイドライン委員会は、アントラサイクリン系薬剤を含む治療を受けられない高リスク患者に対し、地固め療法として ATO (0.15mg/kg/日、静注、週 5 日、2 週間、8 週毎、4 サイクル) +ATRA (45mg/m²/日、経口、2 週間、4 週毎、計 7 サイクル) を推奨する。

低/中間リスク患者については、当 NCCN ガイドライン委員会は、AIDA レジメンと比較した第 3 相ランダム化試験 (APL0406 試験) の結果¹⁰⁰ に基づき、ATRA+ATO を第 1 のレジメンと位置付けている。投与の簡便性と毒性低減の可能性から、GIMEMA AIDA-2000 レジメンは French APL 2000 レジメンまたは米国 Intergroup レジメンよりもやや優先される。ただし、これら 4 つのレジメンのいずれでも非常に良好な結果が得られると考えられる。繰り返しになるが、選択したレジメンは治療プロトコールのすべての要素を一貫して採用すべきであり、ある試験の寛解導入レジメンを別の試験の地固め療法と組み合わせないことが重要である。

APL 患者に対する地固め後療法または維持療法

地固め療法の終了後には、RT-PCR 法により骨髄検体で分子生物学的寛解の評価を行う。PCR で陰性となった患者に対しては、ATRA によ

る 1~2 年間の維持療法が妥当なアプローチとなり、さらに 6-メルカプトプリンとメトトレキサートを併用してもよい。ATRA による維持療法の推奨は、ATRA の単剤または維持化学療法との併用を受けた患者で優れた RFS が示されたことに基づいている。French APL 93 試験では、適格患者 (n=289) が 4 つのレジメン (維持療法なし、6-メルカプトプリン+メトトレキサートによる持続的な化学療法、ATRA の間欠投与、ATRA+6-メルカプトプリンおよびメトトレキサートの併用) による維持療法にランダムに割り付けられた⁸⁷。その結果、持続的な化学療法 (11.5%対 27% [化学療法なし]) および ATRA (13.5%対 25% [ATRA なし]) による 2 年再発率の低下が示された。ATRA と化学療法の併用による維持療法を受けた患者の 2 年再発率は 7.4%と推定され、このようなレジメンの併用による付加的な有益性が示唆された。2 年 EFS 割合も持続的な化学療法 (92%対 77% [化学療法なし]) および ATRA (87%対 82% [ATRA なし]) により改善し、ATRA と化学療法の併用を受けた患者での 2 年 EFS 割合は 93%であった⁸⁷。APL 93 試験の長期追跡結果では、ATRA の間欠投与および持続的な化学療法の 2 つの方法の相加効果による維持療法の有益性が示された。維持療法なし、ATRA 単剤、持続的な化学療法、化学療法と ATRA の併用による 10 年累積再発率は、それぞれ 43%、33%、23%、13%であった ($P<0.001$)⁸²。維持療法の有益性は高リスク (白血球数 $>5000/\mu\text{L}$) と判断される患者で最も高くなると考えられた。高リスク患者での維持療法なし、ATRA 単剤、持続的な化学療法、化学療法併用 ATRA による 10 年累積再発率は、それぞれ 68%、53%、33%、21%であった ($P<0.001$)。低リスク患者の 10 年再発率は維持療法なしの場合の 29%から ATRA と化学療法併用の場合の 11.5%へと低下したが、統計学的有意差は認められなかった。全体では、維持療法な

し、ATRA 単剤、持続的な化学療法、化学療法併用 ATRA による 10 年 OS 割合は、それぞれ 74%、88%、93%、94% ($P < 0.001$) であった⁸²。

1 回目の米国 Intergroup 試験では、維持療法なしの場合と比べて ATRA による維持療法を受けた患者で DFS が優れていたことが示された⁸¹。この試験では、患者はダウノルビシン+シタラビンまたは ATRA による寛解導入療法にランダムに割り付けられた後、ATRA による維持療法または維持療法なし（経過観察のみ）に再度ランダムに割り付けられた。地固め療法は、1 コース目が初回寛解導入療法と同じレジメン、それに続く 2 コース目がダウノルビシン+大量シタラビンで構成されていた。ランダム化された 4 つの群（化学療法による寛解導入療法+経過観察、化学療法による寛解導入療法+ATRA による維持療法、ATRA による寛解導入療法+経過観察、ATRA による寛解導入療法+ATRA による維持療法）における 5 年 DFS 割合は、それぞれ 16%、47%、55%、74%であった⁸¹。したがって、寛解導入および維持療法への ATRA の導入により、長期寛解の期間が延長すると考えられる。この米国 Intergroup 試験では維持療法に関するランダム化の前に分子生物学的寛解状態が評価されていないことに注意すべきである。

日本のランダム化試験（APL97 試験）では、地固め療法後に分子生物学的寛解が得られた APL 患者（ $n=175$ ）を対象として、強力化学療法による維持療法の役割が経過観察との比較で評価された¹⁰⁶。6 年推定 DFS 割合は、化学療法による維持療法群と経過観察群の間で有意差は認められなかった（63%対 80%）。実際には、6 年推定 OS 割合は維持療法群で有意に低く（86%対 99%； $P=0.014$ ）、この点については、

化学療法による維持療法が二次性悪性腫瘍の発生やその後の（二次）治療に対する反応性に及ぼす影響に起因するものと推察されている¹⁰⁶。

AIDA 0493 試験のデータから、地固め療法終了時に分子生物学的寛解（PCR 陰性）状態にある患者では維持療法（6-メルカプトプリン+メトトレキサートの併用化学療法、ATRA 単剤、ATRA+化学療法の併用）で長期的な有益性は得られないことが示唆された^{107,108}。この試験では、地固め療法中に ATRA は投与されなかった。前述の諸研究では、地固め療法後に分子生物学的寛解が得られた患者において維持療法による長期的な有益性は実証されなかった。治療戦略は地固め療法に ATRA または ATO を導入するよう改良されてきたため、維持療法の役割は不明瞭となっており、特に地固め療法の終了時点で分子遺伝学的寛解が得られた低リスク患者ではとりわけ不明確である。こうした維持療法に対する疑問に答えるため、ランダム化試験による更なるデータが必要である。第 III 相グループ共同試験（SWOG 0521 試験）は、低/中間リスク APL 患者を対象に維持療法（ATRA+6-メルカプトプリン+メトトレキサート併用）の必要性を検討するようデザインされた。この試験の患者は ATRA+ダウノルビシン+シタラビンによる寛解導入療法に続いて、ATO+ATRA+ダウノルビシンによる地固め療法を受けた。その後、維持療法または無治療（経過観察のみ）にランダムに割り付けられた。維持療法に有益性は認められなかった¹⁰⁹。維持療法の有益性は、寛解導入療法および地固め療法で使用されたレジメンに依存する可能性が高い。したがって、有益であることが示された治療プロトコールに結合した維持療法を用いることが重要である。

分子生物学的寛解を確認するため、地固め療法の終了時には RT-PCR 法による骨髄検体の検査を行うべきである。患者毎の適切なモニタリ

ング頻度は主治医の裁量で決定できる。その後の PCR 検査による患者モニタリングは末梢血検体でも実施できるが、骨髄検体の方が感度が高く、再発徴候を早期に検出できる。中間および高リスク患者では、分子生物学的再発を検出するため、維持療法中に最長 2 年間にわたる定期的なモニタリングが推奨される。地固め療法の完了時点で分子遺伝学的寛解状態にある低リスク患者では再発リスクが低いということが臨床経験から示されており、臨床試験以外ではモニタリングが不要かもしれない。現在の検査における感度/特異度の水準を考慮すると、PCR 陰性から陽性への変化については、骨髄検体により、信頼性の高い検査機関で 2~4 週以内に確認すべきである。2 回目の検査結果が陽性となり分子生物学的再発が確認された場合は、再発に対する治療を行うべきである（AML-6 ページの「再発に対する治療」を参照）。2 回目の検査が陰性の場合、陰性の状態が持続していることを確認するため、維持療法と最長 2 年間の頻回のモニタリング（例えば、2~3 ヶ月毎）を考慮してもよい。感度が一定の水準で維持されるように、検査は同じ検査機関で実施すべきである。血球減少がみられる RT-PCR 陰性の患者に対しては、APL 治療後には二次性 MDS および AML が発症する可能性があることから、新たな細胞遺伝学的異常を評価するために骨髄穿刺が推奨される。

再発 APL の管理

地固め療法終了時に分子生物学的寛解が得られなかった患者と後に分子生物学的に再発した患者には、ATO が推奨治療とされてきた。単剤としては、血液学的再発例における ATO 単剤による CR 割合は 80~90%で、分子生物学的寛解率は 70~80%であった^{95,110-112}。ATRA と化学療法の併用による一次治療後に再発した APL 患者（n=23）の後方視的解析において、ATO を含むレジメンによる救援療法（ATO 単剤

療法 20 例、ATO+ATRA+アントラサイクリン系薬剤の併用 2 例、ATO+ミトキサントロンの併用 1 例）によって、95%の患者に血液学的 CR、83%に分子生物学的寛解が得られた¹¹³。ATRA と ATO には相乗効果があると考えられ、地固め療法中に ATRA が投与されなかった患者には、これらの併用を考慮してもよい⁹⁴⁻⁹⁶。しかしながら、再発 APL 患者（N=20）を対象とした小規模ランダム化試験では、ATRA を含む化学療法の治療歴がある患者全例において、ATO 単独と比べて ATO への ATRA 追加による治療効果の改善は認められなかった¹¹⁴。最初の寛解導入療法や地固め療法で ATO を含むレジメンによる治療を受けた後に再発した患者に対する ATO の再投与の位置付けは、依然として不明である。少数の患者（n=14）を対象とした後方視的解析では、ATO 単剤による一次治療後に再発した後、ATRA との併用で ATO の再投与（アントラサイクリン系薬剤併用または非併用）を受けた患者での第 2 CR 割合は 93%（血液学的 CR と分子生物学的寛解ともに）と報告された¹¹³。ATRA を含むレジメン（ATO 投与はなし）による一次治療で CR が得られた後に再発した APL 患者と ATO を含むレジメンによる治療後に晩期再発（6 ヶ月以上経過後）を来した患者には、ATO 単剤または ATO と ATRA の併用が最初の救援療法として推奨される。ATO を含むレジメン（アントラサイクリン系薬剤は併用しないか一部のサイクルでのみ投与）一次治療で初回 CR が得られた後に早期再発（6 ヶ月未満で）を来した患者に対しては、ATRA とイダルビシンの併用または ATRA、イダルビシン、ATO の併用による救援療法を考慮することが妥当である。まれであるが、ATO とアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンによる治療後に早期再発を来した患者では、骨髄検査での血球数の回復により寛解を確認するまで、ATO 単剤または ATO と ATRA の併用による救援療法が推奨される。2 サイクル終了

後も分子生物学的寛解が得られない場合は、適合同胞またはその他のドナーによる HSCT か臨床試験への参加が推奨される。

再発 APL 患者の数%では中枢神経系 (CNS) 病変がみられる^{115,116}。そのため当 NCCN ガイドライン委員会は、形態学的に第 2 寛解と診断された患者に対し、中枢神経系浸潤の予防を目的とした髄腔内療法を強く推奨する。

二次治療後に分子生物学的寛解となった患者には、高用量治療に対する禁忌がない場合は自家 HSCT を考慮すべきである。European APL Group が実施した後方視的解析では、2 回目の血液学的寛解 (主に ATRA を含むレジメンによる) 後に HSCT を受けた患者において、同種 HSCT (n=23) より自家 HSCT (n=50) の成績の方が良好であった。7 年 RFS (79%対 92%) および EFS (61%対 52%) 割合には自家 HSCT と同種 HSCT で統計学的有意差はなかったが、7 年 OS 割合は自家 HSCT の方が同種 HSCT と比べて有意に良好であった (60%対 52% ; $P=0.04$)¹¹⁷。PCR 陰性で自家移植を受けた患者では、7 年 RFS および OS 割合はそれぞれ 87%と 75%であった。同種 HSCT で再発率は低かったが、同種 HSCT による OS の低下は、自家 HSCT 群と比べて同種 HSCT で認められた高い治療関連死亡率 (39%対 6%) によるものであった¹¹⁷。この試験データを考慮し、本 NCCN ガイドラインには、2 回目の分子生物学的寛解が得られた患者には自家 HSCT を施行すること、および同種移植は救援療法にもかかわらず残存病変がみられる患者に制限することを推奨に含めている。

ATO 療法が主流の現在では、APL 再発後の自家および同種 HSCT については、後方視的試験による限定的なエビデンスしかないことに注意すべきである。ATO を含むレジメンによる救援療法後の至適な地固め

療法は定まっていない¹¹⁸。ATO を含む寛解導入および地固め療法を受けた後に再発した APL 患者を対象とした小規模な後方視的研究では、自家 HSCT による更なる地固め療法の成績が ATO 単独または ATO と ATRA の併用による維持療法 (自家 HSCT なし) と比較された¹¹³。この解析では、全例が ATO を含むレジメンによる寛解導入療法および地固め療法後に 2 回目の分子生物学的寛解に達し、その後は 14 例が自家 HSCT を受け、19 例が ATO を含むレジメンの維持療法を選択した。自家 HSCT による地固め療法では、ATO を含む維持療法と比べて有意に高い 5 年 EFS 割合 (83%対 34.5% ; $P=0.001$) および OS 割合 (100%対 38.5% ; $P=0.001$) が認められた¹¹³。著者らは、再発後に分子生物学的寛解が得られた患者では、自家 HSCT による地固め療法の方が ATO を含む維持療法単独より優れていると結論した。2013 年の American Society of Hematology で発表された最近の抄録では、症例登録研究の結果が報告され、移植なしでも長期生存は可能 (3 年 OS 割合 66%) であるが、移植により転帰が改善する (3 年 OS 割合 82%) ことが示唆された¹¹⁹。

HSCT の禁忌がある第 2 CR の患者では、適切な臨床試験がない場合、ATO 6 サイクルの治療継続が推奨される。

APL 患者に対する支持療法

APL 患者の治療を行う場合には、支持療法に関する特異的な問題点について考慮すべきである。APL に対する治療には、体液貯留、呼吸困難、一過性の低血圧、肺浸潤、胸水、心嚢水などの一連の症状や生理学的異常がしばしば伴い、これらの病態は現在では「APL 分化症候群 (APL differentiation syndrome)」と呼ばれている。未治療の状態では ATRA を含む治療を受けた患者の約 15~25%に本症が発生する^{120,121}。

ATRA または ATO の単剤療法と両剤の併用療法では、早期に APL 分化症候群の徴候が発生することがある。そのような患者には発熱がみられ、しばしば白血球数の急激な増加 (>10,000/ μ L) も認められる。低酸素症および肺浸潤や胸水の発生について綿密にモニタリングすべきである。APL 分化症候群は出血と並んで、寛解導入療法中の第 1 の死因である。この合併症を管理する上では早期の認識と迅速な副腎皮質ステロイドの開始が重要である。一部の研究では、白血球数高値を呈した患者に予防的にステロイドを投与すると、死亡率および合併症発生率が低くなったと報告されている^{92,122}。Kelaidi らは、APL 93 および APL 2000 試験に登録された白血球数高値 (>10,000/ μ L) の患者の転帰を評価した¹²³。これら 2 つの研究の重要な相違点は、APL 2000 試験でのデキサメタゾンの使用 (10mg、12 時間毎、1 日目から開始) であった。APL 分化症候群による早期死亡率は、APL 93 試験での 139 例中 8 例 (6%) に対し、APL 2000 試験では 133 例中 2 例 (1.5%) と低かった。白血球数が 10,000/ μ L を超える患者と APL 分化症候群の初期症候を有する患者に対して、NCCN AML 委員会では、デキサメタゾン 10mg 1 日 2 回を 3~5 日間投与後に 2 週間で漸減する治療を推奨している (AML-C ページの「支持療法」を参照)。初期の急性症状がみられる期間中は ATRA を休薬する必要があるが、症状が消失したら再開してもよい。APL 分化症候群のリスクを増大するとの報告があるその他の因子としては、BMI 高値と年齢 40 歳以上などがある。ATRA と ATO の両剤を含む寛解導入レジメンでは、ステロイド (例えば、デキサメタゾン、prednisone) の予防投与を寛解導入療法の (少なくとも) 最初の 5 日間にわたって行うべきである (AML-C ページの「支持療法」を参照)。予防投与のレジメンについては、選択した具体的な治療プロトコールに従うことが推奨される。ATRA+イダルビシンを基

本として ATO を追加した寛解導入療法を評価したオーストラリア/ニュージーランドの第 II 相試験 (APML4 試験) では、初診時白血球数を問わず APL 分化症候群の予防として全例に prednisone (1mg/kg/日を 10 日間以上) が投与された (AML-3 ページの「寛解導入療法 (高リスク)」を参照)⁹⁹。ATRA と ATO の併用を AIDA レジメンと比較した Italian-German Cooperative Group の第 III 相試験 (APL0406 試験) では、1 日目から寛解導入療法終了まで prednisone (0.5mg/kg/日) の予防投与が行われた (AML-4 ページの「寛解導入療法 (低/中間リスク)」を参照)¹⁰⁰。APL 分化症候群が発生した場合は、急性症状が消失するまで prednisone をデキサメタゾン 10mg、12 時間毎に変更することが推奨される。その後は以前と同じ用量で prednisone を再開してもよい¹⁰⁰。

白血病の生物学的特徴に差があるため、白血球数が高値の APL 患者に対するルーチンの管理には白血球アフェレーシスは推奨されない。ただし、他の方法で反応が得られない生命を脅かす leukostasis がみられる症例には、白血球アフェレーシスを慎重に考慮すべきである。

APL 患者では凝固障害が多く認められるため、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン値を初回精査の一環とし、さらにあらゆる侵襲的処置の前に測定し、凝固障害について評価することが重要である。臨床的な凝固障害は、積極的な輸血による血小板数 50,000/ μ L 以上の維持、クリオプレシピレートおよび凍結血漿によるフィブリノゲン補充療法を用いたフィブリノゲン値 150mg/dL の維持、プロトロンビン時間と部分トロンボプラスチン時間のほぼ正常値の維持によって管理する。臨床的に凝固障害がみられる患者には、その消失まで連日モニタリングを行う必要がある。

ATO 療法では QT 間隔延長が発生することがあり、心室性不整脈が起こりやすくなる。そのため、治療開始前に心電図検査により QT 間隔を評価することが推奨される。高齢患者では治療中にルーチンの（週 1 回など）モニタリングが推奨される。血清電解質も治療前と治療中にモニタリングし基準値上限内（Ca \geq 9.0、K \geq 4.0、Mg \geq 1.8）に維持すべきである。不整脈のリスクを最小限に抑えるため、ATO 療法中は QT 間隔を延長させる他の薬剤は回避すべきである。QT 間隔が 500ms を超える患者には、寛解導入療法中には週 1 回をベースとして、さらに寛解後療法の各コース前に再評価を行うべきである。

French APL 93 試験では、白血球数が 10,000/ μ L を上回る患者での CNS 再発率は 4%と報告された。APL 2000 試験では、高リスク患者に対して寛解導入療法後の血球数回復時にメトトレキサート+シタラビン+ステロイドによる髄腔内化学療法が 5 回施行された。また地固め療法中（サイクル 2）には、APL 93 試験の 1g/m² と比べて高用量（2g/m²）のシタラビンが投与された。APL 93 試験では 5 例の CNS 再発がみられたのに対し、APL 2000 試験では CNS 再発例がなかった。APL 2000 試験の当初の治療プロトコールでは地固め療法のサイクル 2 でシタラビン大量療法が採用されていたが、特に髄腔内化学療法を受けていない患者では CNS 再発の予防のため、早期にシタラビン大量療法を施行すべきと提唱する研究者もいる。一般に、高リスク APL 患者には地固め療法中に髄腔内化学療法を 4~6 回施行することが推奨される。例えば、地固め療法の各サイクルにつき 2 回ずつ髄腔内化学療法を施行する方法が CNS 予防法の 1 つとして推奨される。髄腔内化学療法としては、メトトレキサート、シタラビン、シタラビンリポソーム製剤などの薬剤単独またはこれらとステロイドの併用が挙げられる。

単剤療法か多剤併用療法かの選択は、臨床状態と各施設の診療方針に応じて変えてもよい。

AML の管理

AML に対する初回治療の決定は、その大部分が患者の年齢、先行する骨髄異形成の病歴、細胞傷害性薬剤による治療歴、Performance Status に基づくことになる。核型および分子マーカーは DFS に対する強力な予測因子であるが、検査結果が得られる前に寛解導入療法が開始される場合がほとんどである。従来 of 寛解導入療法の目的は、白血病による負荷を大幅に減少し、正常造血を回復させることにある。

AML 患者の寛解導入療法に関する推奨では、60 歳という年齢を治療上の分岐点とみなしている。この点については、60 歳以上の患者で予後不良な細胞遺伝学的所見と先行する骨髄異形成の有病率が高いこと、多剤耐性の発現率が高いこと、および強度の高い治療の忍容性に影響する併存症の頻度が高いことを根拠としている¹²⁴。完全寛解率が若年患者では 70%、高齢患者では 50%を超えることはまれであるため、両患者集団を対象とする革新的な臨床試験が実施される可能性は高い。本ガイドラインでは、60 歳以上と 60 歳未満の患者それぞれについて推奨を検討している。

60 歳未満の患者における AML の管理

寛解導入療法

60 歳未満の患者に使用される標準的な寛解導入レジメンは、シタラビンおよびアントラサイクリン系薬剤を基本とするもので、過去 25 年間でほとんど変化していない。歴史的に、大規模なグループ共同試験ではダウノルビシン 45~60mg/m² × 3 日間でアントラサイクリン系薬剤

として最も多く採用されてきた。細胞内での滞留時間が長いイダルビシンは $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間で使用され、同等の寛解率が得られる一方、寛解達成のために 15 日目に追加治療が必要になる患者は少ない。シタラビン静注とアントラサイクリン系薬剤を検討した大規模グループ共同試験の大半で、50 歳以下の患者の CR 割合は一貫して 60~70% の範囲にあった。60 歳未満の未治療 AML 患者を対象とした ECOG による大規模ランダム化第 III 相試験の報告では、 $45\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間 ($n=330$) との比較でダウノルビシン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間 ($n=327$) による有意な CR 割合 (71%対 57%; $P<0.001$) および OS 中央値 (24 カ月対 16 カ月; $P=0.003$) の改善が認められた¹²⁵。しかしサブグループ解析では、ダウノルビシン大量療法による生存期間の延長は、細胞遺伝学的に予後良好および中間リスクの患者 (OS 中央値、34 カ月対 21 カ月; $P=0.004$) と 50 歳未満の患者 (OS 中央値、34 カ月対 19 カ月; $P=0.004$) に限られていた。予後不良の細胞遺伝学的所見を認める患者の生存期間は不良であり、OS の中央値は両群とも 10 カ月に過ぎなかった¹²⁵。50~70 歳の患者を対象としてイダルビシン $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3\sim 4$ 日間とダウノルビシン $80\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間を比較した欧州の試験では、CR 割合はそれぞれ 83%と 70%であった ($P=0.024$)¹²⁶。治療群間で再発率、EFS、OS の差は認められなかった。NCCN AML 委員会では、標準量 ($100\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ の持続注入) シタラビン静注 7 日間とイダルビシン ($12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) または大量ダウノルビシン ($90\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) いずれかとの併用はカテゴリー 1 の推奨としている。

最近、ポーランドの Adult Leukemia Group による第 III 相ランダム化試験において、60 歳以下の未治療 AML 患者 ($n=652$) を対象にダウノルビシン+シタラビンの寛解導入レジメンへのプリンアナログの追加の有効性および安全性が評価された¹²⁷。この試験では、被験者はダウ

ノルビシン+シタラビン (ダウノルビシン $60\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間+シタラビン $200\text{mg}/\text{m}^2$ 持続注入 $\times 7$ 日間) の DA 群、DA にクラドリビン ($5\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間) を追加した DAC 群、DA にフルダラビン ($25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間) を追加した DAF 群のいずれかランダムに割り付けられた。寛解導入療法後、PR であった患者には、割り付けられた寛解導入レジメンの 2 回目のサイクルを受けることが可能とされた。寛解後治療は 3 群とも同じものが採用された。寛解導入療法後に CR が得られた患者は、中等量シタラビン ($1.5\text{g}/\text{m}^2$ を 1~3 日目) +ミトキサントロン ($10\text{mg}/\text{m}^2$ を 3~5 日目) 1 コースに続いて大量シタラビン (1、3、5 日目に 12 時間毎に $2\text{g}/\text{m}^2$) による地固め療法を 1 コース受けた¹²⁷。3 群とも同程度の割合の患者が同種 HSCT に進んだ。DAC レジメンでは DA 群より寛解導入療法後の CR 割合 (67.5%対 56%; $P=0.01$) が有意に高く、OS (中央値で 24 カ月対 14 カ月、3 年 OS、45%対 33%; $P=0.02$) も有意に改善した。サブグループ解析によると、DA に対する DAC による有意な OS の改善は、50 歳以上の患者、初診時白血球数が $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上の患者、高リスクの核型を有する患者でも認められた¹²⁷。DAF 群全体では、CR 割合 (59%) と OS (中央値 16 カ月; 3 年 OS 割合 35%) で有意な改善は観察されなかったが、サブグループ解析では、高リスクの核型を有する患者において DA と比べて DAF に有意な改善が認められた。血液毒性およびその他の有害事象の発生率は治療群間で同程度であった¹²⁷。このランダム化試験では、標準的な寛解導入レジメンへのクラドリビンの追加により 60 歳以下の AML 患者で CR 割合および OS が改善したことが示された。NCCN AML 委員会は、このレジメンをもう 1 つのカテゴリー 1 の治療選択肢としている。

心機能障害がある患者に対しては、アントラサイクリン系以外の薬剤（フルダラビン¹²⁸や topotecan¹²⁹ など）とシタラビンを併用するレジメンが発表されている。

2つの大規模なグループ共同試験において、寛解導入療法中のシタラビン大量療法の検討が行われた。Australian Leukemia Study Group の試験^{130,131}では、60歳未満の患者（N=301）がシタラビン大量療法（1、3、5、7日目に3g/m²を12時間毎に投与、計24g/m²）と標準量シタラビン療法（100mg/m²/日×7日間、持続注入）のいずれかにランダムに割り付けられた。さらに両群とも、ダウノルビシン（1～3日目に50mg/m²）とエトポシド（75mg/m²/日×7日間）が投与された。CR割合は両群で同等で（71%対74%）、5年RFS割合は大量シタラビン群の方が有意に高かった（48%対25%；P=0.007）¹³¹。両群とも、地固め療法として標準量シタラビン+ダウノルビシン+エトポシドが2サイクルのみ投与された。寛解期間の中央値は大量療法群で45ヵ月であったのに対し、標準量群では12ヵ月であった¹³⁰。しかしながら、治療関連死亡率と合併症発生率は大量シタラビン群の方が高く、5年OS割合は大量シタラビン群で33%、標準量群で25%であった¹³¹。

SWOGの大規模試験¹³²では、65歳未満の患者（N=665）が大量シタラビン（12時間毎に2g/m²×6日間、計24g/m²；50歳未満の患者は、毒性の懸念から大量療法群が2g/m²に変更されるまで、前述のスケジュールの3g/m²に割り付けられていた）と標準量シタラビン（200mg/m²/日×7日間）のいずれかにランダムに割り付けられた。両群とも、ダウノルビシン（45mg/m²/日×3日間）も投与された。大量シタラビン群の患者には、地固め療法として2回目のシタラビン大量療法が施行されたが、標準量シタラビン群の患者は、標準量シタラビン2サイクルか大量シタラビン+ダウノルビシン1サイクルのいずれ

かによる地固め療法にランダムに割り付けられた。CR割合は同程度で、50歳未満の患者では大量療法群の55%に対して標準量群は58%、50～65歳の患者ではシタラビン大量療法群の45%に対して標準量群は53%であった。4年時点のDFS割合（CR例のみ）およびOS割合（全例）に治療群間の有意差は認められなかった。大量シタラビンによる寛解導入療法を受けた群では、治療関連死亡率（50歳未満で14%対5%；50～64歳で20%対12%；P=0.003）とgrade3以上の神経毒性の発生率（50歳未満で8%対2%；50～64歳で5%対0.5%；P<0.0001）¹³²が有意に高かった。50歳未満の患者では、大量シタラビンによる地固め療法に伴う治療関連死亡率（2%対0%）とgrade3以上の神経毒性の発生率（2%対0%）は、標準量の場合と同程度であった。寛解導入療法で3g/m²のシタラビン大量療法を受けた50歳未満の患者では、標準量の投与を受けた患者と比べて、治療関連死亡率（10%対5%）とgrade3以上の神経毒性の発生率（16%対2%）が高かった。同様に、地固め療法で3g/m²のシタラビン大量療法を受けた50歳未満の患者でも、標準量の投与を受けた患者と比べて、治療関連死亡率（4%対0%）とgrade3以上の神経毒性の発生率（16%対0%）が高かった¹³²。

SWOG試験における若年患者（50歳未満）の4年OSおよびDFS割合は、標準量シタラビンによる寛解導入療法と地固め療法を受けた患者（それぞれ34%と24%）ならびに標準量シタラビンによる寛解導入療法と大量シタラビンによる地固め療法を受けた患者（それぞれ23%と14%）と比べて、大量シタラビンによる寛解導入療法と地固め療法を受けた患者（それぞれ52%と34%）の方が良好であった¹³²。しかしながら、地固め療法に進まなかったCR例の割合が大量シタラビンによる寛解導入療法を受けた群で2倍高かった¹³²。シタラビン大量療

法では神経毒性および腎機能障害のリスクが増大するため、この治療を受ける患者には腎機能および神経学的機能の綿密なモニタリングを行うべきである。CALGB 試験では¹³³、標準量シタラビン+ダウノルビシンによる寛解導入療法と大量シタラビン（1、3、5 日目に 3g/m²を 12 時間毎に投与を 1 コースとする）4 コースの地固め療法を受けた 60 歳以下の患者（n=156）における 4 年 DFS 割合は 44%であった。大量シタラビンによる地固め療法を受けた全患者での治療関連死亡率と重篤な神経毒性の発生率は、それぞれ 5%と 12%であった¹³³。

大量シタラビンによる寛解導入療法と大量シタラビンによる地固め療法 2 サイクルで構成された SWOG 試験の大量療法群の OS（50 歳未満の患者で 4 年 OS 割合 52%）が、標準量シタラビンによる導入寛解療法と大量シタラビンによる地固め療法 4 サイクルで構成された CALGB 試験の OS（60 歳以下の患者で 4 年 OS 割合 52%）と同等であったことから、臨床試験以外での導入寛解療法としてのシタラビン大量療法については現在も論議が続いている。寛解導入療法に大量シタラビンと標準量シタラビンのいずれを採用するかは、地固め療法の戦略の影響を受け、大量シタラビンによる寛解導入療法を受けた患者と早期に自家 HSCT を受ける予定がある患者では、大量シタラビンによる地固め療法のサイクル数を減らす必要がある。大量シタラビンと標準量シタラビンで寛解率は同程度であるが、2 つの試験により、骨髄芽球の減少は大量療法 1 サイクル後の方がより迅速であり、大量療法を受けた 50 歳以下の患者の DFS が良好となることが示された¹³⁴。60mg/m²を超えるダウノルビシンまたは 12mg/m²のイダルビシンを大量シタラビンと併用した場合のデータは得られていない。寛解導入療法としての大量シタラビン+アントラサイクリン系薬剤は、60 歳未満の患者に対するカテゴリー 2B の推奨としている。

若年患者に対する大量または標準量のシタラビンをベースとする寛解導入療法では、20~45%の患者は寛解に至らない。大量シタラビンとダウノルビシンの投与を受けた患者 122 例の報告では、寛解率は細胞遺伝学的所見から強い影響を受け、CR 割合は低リスク群で 87%、中間リスク群で 79%、高リスク群で 62%であった¹³⁵。

血液疾患の先行がある患者と治療に関連した二次性白血病の患者は、t(8;21)、inv(16)、t(16;16)、t(15;17)などの予後良好な細胞遺伝学的所見を認めない場合、予後不良と判断される。さらに、11q23 異常、5 または 7 モノソミー、複雑染色体異常などの予後不良核型を有する患者も予後不良と判断される。AML の管理は全例で適切な臨床試験の中で行うのが最善であるが、予後不良患者のうち標準的寛解導入療法で CR が得られるのは 40~50%のみであるため、予後不良群患者は可能であれば臨床試験（化学療法か強度の低い治療法を組み込んだ治療）に参加させることが特に重要である。さらに、長期の病勢制御を達成する上で最善の選択肢である、適合同胞または非血縁ドナーと骨髄破壊的または骨髄非破壊的（reduced-intensity）前処置による同種 HSCT の適応がある患者では、HLA 検査を迅速に実施すべきである¹³⁶。

導入後療法

寛解導入療法の有効性を判断するため、寛解導入療法の終了後 7~10 日目に骨髄穿刺と骨髄生検を行うべきである。標準量シタラビンによる寛解導入療法を受けても、骨髄が低形成とならず芽球が残存する患者では、標準量シタラビン+アントラサイクリン系薬剤による追加治療を考慮すべきである。標準量シタラビンとダウノルビシンおよびシタラビンの併用による寛解導入療法後に残存芽球が認められた患者では、同じ寛解導入レジメンで 2 サイクル目の投与を行ってもよい¹²⁷。

残存芽球が著明な患者では、大量シタラビン（12 時間毎に $2g/m^2$ を 6 日間）または標準量シタラビンとアントラサイクリン系薬剤の併用を考慮してもよいが、寛解導入療法において、中等量または大量シタラビンの優越性を判断できるデータは得られていない。寛解導入の不成功が明らかな場合は、大量シタラビン（15 日目時点の残存病変に対する治療として使用歴がない場合）+アントラサイクリン系薬剤または大量シタラビン単独が救援療法となる。他の選択肢としては、適合同胞またはその他のドナーが同定されている場合の同種 HSCT、臨床試験への参加、救援療法の開始などがある（「AML に対する寛解後のサーベイランスおよび救援療法」を参照）。臨床状態の悪化により積極的治療がもはや適切でなくなった患者に対しては、支持療法を継続すべきである。骨髄低形成（細胞密度 10~20%未満かつ残存芽球 5~10%未満と定義される）がみられる場合は、骨髄が回復して寛解状態が評価可能になるまで追加治療を遅らせてもよい。

シタラビン大量療法による初回治療を受けて寛解導入療法の終了から 7~10 日後に残存芽球が著明に認められた患者は、寛解導入不成功と判断される。このような患者には、臨床試験への参加、適合同胞または適合非血縁ドナーによる同種 HSCT、救援療法（「AML に対する寛解後のサーベイランスおよび救援療法」を参照）または支持療法を考慮すべきである。この時点でシタラビン大量療法を追加しても、これらの症例に寛解をもたらす可能性は低い。HLA 適合同胞または適合非血縁ドナーが同定されている場合は、同種 HSCT によって寛解導入不成功患者の 25~30%が救済される。ドナーを直ちに確保できない場合は、臨床試験への参加を考慮すべきである。積極的治療が有害となるほど臨床状態が悪化している場合は、支持療法が最適な選択肢となり

うる。前述のように、低形成骨髄がみられ残存芽球数が少ない場合は、追加治療をさらに 10~14 日間遅らせ、骨髄の状態を再評価した上で救援療法を開始してもよい。

診断時に骨髄系とリンパ系の両方のマーカーが認められる（混合性白血病）患者では、AML に対する寛解導入療法が不成功に終わる場合、ときに ALL に対する治療で反応が得られることがある⁴。骨髄低形成を認めないが顕著な芽球数の減少がみられる患者と低形成を認める患者では、血球数が回復するまで治療方針の決定を遅らせ、寛解状態を確認するために骨髄の再評価を後日行う。その時点で、CR または寛解導入不成功と治療効果を判定する。

寛解後または地固め療法

寛解導入療法が成功すれば、de novo AML 患者では骨髄の可視的な白血病徴候が消失し、正常造血が回復するが、免疫サーベイランスによる抑制が可能な水準まで残存異常細胞を減少させるべく、追加の寛解後療法（または地固め療法）が必要である。

1994 年以降、細胞遺伝学的リスクが良好または中間で 60 歳未満の患者では、複数回（3~4 サイクル）のシタラビン大量療法が標準の地固め療法となっている。この地固め療法は、用量 $100mg/m^2$ 、 $400mg/m^2$ 、 $3g/m^2$ のシタラビンを比較した CALGB 試験の成績を根拠としている¹³³。 $3g/m^2$ の大量シタラビンによる地固め療法を受けた患者において、4 年 DFS 割合が 44%、治療関連死亡率が 5%、重度の神経毒性の発生率が 12%という結果であった。最初の報告では寛解期間が細胞遺伝学的所見別に分けられていなかったが、その後の解析によると、全患者を対象とした 5 年 RFS（ランダム化時点からの評価で CR が持続する

場合)割合は、CBF AMLで50%、正常核型の患者で32%、その他の細胞遺伝学的異常の患者で15%であった($P < 0.001$)。大量シタラビンによる地固め療法を受けた患者のみを対象とした5年RFS割合は、CBF AMLで78%、正常核型で40%、その他の細胞遺伝学的カテゴリーで21%であった¹³⁷。注目すべきことに、大量シタラビンによる寛解後療法を受けたCBF AML患者では、*c-KIT*変異の存在が転帰の悪化につながった³³。CALGB試験で治療を受けたCBF AML患者の解析($n = 110$)では、*inv(16)*に加えて*c-KIT*変異を有する患者では、*c-KIT*が野生型の場合と比べて、5年累積再発率が高く(56%対29%; $P = 0.05$)、5年OS割合が低かった(48%対68%)。多変量解析でも、*c-KIT*変異の存在は*inv(16)*を有するサブグループにおいてOS割合低下の有意な予測因子であった。*t(8;21)*を有する患者では、*c-KIT*変異がある患者の方が5年再発率(70%対36%; $P = 0.017$)が高かったが、5年OS割合(42%対48%)には差はみられなかった³³。またCALGB試験では、地固め療法後に維持化学療法も施行されたが、寛解例の全例が大量シタラビンによる地固め療法後に維持療法を受けたわけではなかった(CR例の55%)¹³³。その後の臨床試験では、寛解後療法としての維持療法は施行されていない。

最近いくつかの化学療法剤が供給不足に陥ったことから、シタラビンの最適な使用方法について疑問が生じている。HOVON/SAKK試験は、新規に診断されたAML患者(18~60歳; $N = 860$)を対象として、寛解導入/地固め療法の一環として中等量または大量シタラビンを用いるdouble-inductionのコンセプトを比較する第III相ランダム化試験である¹³⁸。被験者は「中等量」シタラビンレジメン(サイクル1:シタラビン $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 7$ 日間+イダルビシン $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間; サイクル

2:シタラビン $1\text{g}/\text{m}^2$ 12時間毎 $\times 6$ 日間+amsacrine $120\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) [シタラビン $12\text{g}/\text{m}^2$]と「大量」シタラビンレジメン(サイクル1:シタラビン $1\text{g}/\text{m}^2$ 12時間毎 $\times 5$ 日間+イダルビシン $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間; サイクル2:シタラビン $2\text{g}/\text{m}^2$ 12時間毎 $\times 4$ 日間+amsacrine $120\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) [シタラビン $26\text{g}/\text{m}^2$]のいずれかにランダムに割り付けられた。両レジメンとも終了後にCRとなった患者は、3サイクル目の化学療法もしくは自家または同種HSCTによる地固め療法に資格とされた¹³⁸。各治療群で地固め療法を受けた患者の割合は同程度で、治療別に見ると、3サイクル目の化学療法は26~27%、自家HSCTは10~11%、同種HSCTは27~29%であった。中等量群と大量群の間ではCR割合(80%対82%)、5年EFS割合(34%対35%)、5年OS割合(40%対42%)に有意差はみられなかった¹³⁸。これらの結果は大量シタラビンを用いたCALGB試験と同等であった¹³³。いずれの群も50%以上の患者がサイクル2の投与時点でCRを達成していた。5年累積再発率も治療群間で同程度であった(39%対27%)¹³⁸。ベースライン時にmonosomal karyotypeが認められた患者($n = 83$)の転帰は不良であったが、このサブグループにおいては、大量レジメンの方が中等量レジメンより5年EFS割合(13%対0%; $P = 0.02$)およびOS割合(16%対0%; $P = 0.02$)が有意に良好であった。サイクル1終了後のgrade 3~4の毒性発現率は大量群の方が中等量群より高かったが(61%対51%; $P = 0.005$)、30日時点での死亡率は両群で同じであった(10%)¹³⁸。この試験では、地固め療法の各サイクルとして中等量シタラビン($1\text{g}/\text{m}^2$ 12時間毎 $\times 6$ 日間; 1サイクル当たり計 $12\text{g}/\text{m}^2$)を2サイクルする投与方法は、大量シタラビン($3\text{g}/\text{m}^2 \times 6$ 回; 1サイクル当たり計 $18\text{g}/\text{m}^2$)3サイクルという現在のNCCNの推奨に対する実施可能な代替治療であることを示唆している。ただし現

時点では、HOVON/SAKK 試験の成績において amsacrine がどの程度重要であるかは不明である。

前述以外の地固め療法の選択肢としては、シタラビン大量療法 1 サイクル以上に続いて自家 HSCT または適合同胞または非血縁ドナーによる同種 HSCT を施行する治療が挙げられる。これらの選択肢から 1 つを選ぶ際には、1) 大量シタラビンによる地固め療法で予測される再発率（これは細胞遺伝学のおよび分子異常の影響を強く受ける）、2) 移植処置に関連して増大する合併症発生率と死亡率（これらは患者毎の併存症の影響を強く受ける）、ならびに 3) 救援療法の選択肢が決定に影響を及ぼす。地固め療法の選択においては、患者の年齢や併存症の状態、診断時の原疾患の特徴（例えば、白血球数高値 [$\geq 50,000/\mu\text{L}$]、寛解達成に要した寛解導入療法のサイクル数）などの因子を、妊孕性に関する事項や救援療法の選択肢と同様に、考慮に入れるべきである。寛解達成に 2 サイクルの化学療法が必要であった患者は、治療抵抗性の可能性が高く、可能であれば初回の地固め療法から比較的強度の高い治療法を考慮すべきである。

本ガイドラインでは以前の版から、染色体の欠失、重複、置換などの細胞遺伝学的所見を、再発リスクを定義する上での主な規準として採用してきた。本ガイドライン最新版の作成にあたっては、当委員会は *c-KIT*、*FLT3*、*CEBPA*、*NPM-1* などの特定遺伝子の変異が細胞遺伝学的カテゴリー内のサブグループに及ぼす影響に関して新たなデータを盛り込むように努めた（AML-A ページの「検証済みの細胞遺伝学的所見および分子異常に基づくリスク分類」を参照）。

EORTC/GIMEMA 試験では、ドナーがいない 45 歳以下の患者群（自家 HSCT を予定していた完全寛解状態の患者）とドナーがいる患者群（同種 HSCT を予定していた適合同胞ドナーを有する完全寛解状態の患

者）との間で intent-to-treat の原則に従って転帰が比較され、低リスクの細胞遺伝学的所見（例えば、*t(8;21)*、*inv(16)*）を有するサブグループでの 4 年 DFS 割合が、ドナーなし群（ $n=73$ ；HSCT を受けた患者は 63%）で 66%、ドナーあり群（ $n=50$ ；HSCT を受けた患者は 72%）で 62%であった¹³⁹。治療関連死亡率はそれぞれ 6%と 17%であった。

若年患者（ ≤ 55 歳）を対象とした SWOG/ECOG による初期の第 III 相試験のデータも、HSCT を受けた低リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者で同程度の成績が得られることを示唆している。Intent-to-treat 解析によると、5 年生存割合（CR 時から起算）は自家 HSCT 群（ $n=26$ ；HSCT を受けた患者は 65%）で 71%、同種 HSCT 群（ $n=19$ ；HSCT を受けた患者は 84%）では 63%であった²²。UK MRC による試験（AML 10）でも、低リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者（ < 55 歳）では同種 HSCT に DFS および OS の改善効果はないと報告している¹⁴⁰。これらのデータから、予後良好の AML 患者においては、再発予防における同種 HSCT の潜在的な有益性は、その高い移植関連死亡率によって相殺されることが示唆された。複数サイクルの大量シタラビンによる地固め療法で得られる転帰は自家 HSCT の場合と同等であった。したがって、この患者群においては、シタラビン大量療法に続いて自家 HSCT を施行する治療法を HSCT に関する望ましい選択肢とみなすべきであり、同種 HSCT は救援療法として、または *c-KIT* 変異を有する患者に対する治療として温存することができる。

当委員会は、細胞遺伝学的に比較的予後良好な患者（CBF 白血病で *c-KIT* 変異を認めない患者）に対する地固め療法の選択肢として、1) 臨床試験への参加、2) 3~4 サイクルのシタラビン大量療法（カテゴリー 1）、3) 1~2 サイクルのシタラビン大量療法とその後の自家 HSCT（カテゴリー 2B）を提示している。しかしながら、*c-KIT* 変異を有する

予後良好患者の転帰は中間リスクの核型を有する患者のそれと同程度であり、このような患者には、個々の分子異常を対象に定めた臨床試験への参加か、中間リスク群で用いられるものと同様の地固め療法のいずれかを考慮すべきである。このような患者に対する治療では、その選択肢の一部として、適合同胞または非血縁ドナーによる HSCT を救済療法として十分に検討しておくことが重要である。

中間リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者の大半では、移植ベースの選択肢（適合同胞またはその他のドナーによる同種 HSCT）または 3~4 サイクルのシタラビン大量療法による地固め療法によって、再発リスクが低減し、DFS がいくらか延長するという見解で、当委員会は合意している。3g/m² の大量シタラビンが望ましいが、これに耐えられる可能性が低い患者には 1~3g/m² の範囲で使用してもよい。臨床試験以外での中間リスク群に対する自家 HSCT については、家族以外のドナー候補者のプールが拡大している同種移植の改善により、その役割は減少している。自家 HSCT は欧州では現在も臨床試験のデザインに組み込まれており、本年時点での NCCN AML 委員会のコンセンサスは、臨床試験以外で自家 HSCT を地固め療法として推奨すべきでないというものであった。臨床試験への参加も奨励される。前述の SWOG/ECOG 試験では、中間リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者の 5 年生存割合（CR 時から起算）が自家 HSCT 群（n=37；HSCT を受けた患者は 59%）で 36%、同種 HSCT 群（n=47；HSCT を受けた患者は 66%）で 52%であった²²。UK MRC の AML 10 試験では、中間リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者のサブグループにおいて同種 HSCT による有意な有益性が認められた（ただし、予後良好または高リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者では認められなかった）。このサブグループにおける DFS 割合（50%対 39%；*P*=0.004）と OS 割合（55%対 44%；*P*=0.02）は、ともにドナーあり群の方がドナーなし群より有意に高かった¹⁴⁰。前述の EORTC/GIMEMA 試験では、

中間リスクの AML 患者における 4 年 DFS 割合は、ドナーなし群（n=104；HSCT を受けた患者は 62.5%）で 48.5%、ドナーあり群（n=61；HSCT を受けた患者は 75%）で 45%であった¹³⁹。再発率はそれぞれ 47%と 35%、CR 例での死亡率はそれぞれ 5%と 20%であった。中間リスク患者における 4 年 OS 割合は、ドナーなし群で 54%、ドナーあり群で 53%であった¹³⁹。この患者群に対する他の選択肢としては、臨床試験への参加と複数（3~4）コースの大量シタラビンによる地固め療法が挙げられる¹⁴¹。中等量シタラビン（1~2g/m²）を組み込んだ代替レジメンも中間リスク患者では妥当となりうる。中等量または大量シタラビン 4 サイクル（41%）か自家 HSCT（45%）のどちらかを受けた 60 歳未満の正常核型患者では、5 年 DFS 割合は同程度であったと報告されている¹⁴¹。現時点で、中間リスクの AML 患者において大量シタラビンが低用量シタラビンより優れているというエビデンスは得られていない。

過去 3~5 年で、細胞遺伝学的に「正常」であっても多様なリスク様態を示す分子異常がいくつか認められることが示されてきた。ドイツの大規模試験では、NK-AML 患者に対する新規の分子遺伝学的な予後マーカーが明らかにされた²⁸。NPM1 または CEBPA 遺伝子変異のみの存在により、CBF 転座のある患者と比べてわずらかしかならない予後の改善が認められた（AML-1 ページの「急性白血病の評価」を参照）。この患者群に対しては、複数サイクルのシタラビン大量療法がカテゴリー 1 の推奨であり、同種 HSCT は再発時まで温存しておくべきである。また、この患者群に対する別の選択肢は、大量シタラビン 1~2 サイクルをベースとする地固め療法とその後の自家 HSCT（カテゴリー 2B）である。対照的に、FLT3-ITD 変異のみを有する正常核型の患者は、高リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者と類似した病像を呈することから³⁵、臨床試験への参加か早期の同種 HSCT を考慮すべきである。大規模な患者コホートにおいて ELN のリスク分類を評価した最近の研

究では、「Intermediate I」リスク群（*FLT3* 異常を伴うすべての NK-AML 患者と *FLT3* および *NPM1* 変異の両方を欠く患者を含む）において、同種 HSCT による RFS の改善が認められた（94 ヶ月に対して同種 HSCT なしの患者では 7.9 ヶ月）⁷¹。寛解導入療法の一部または寛解後療法（HSCT 後を含む）として *FLT3* 阻害薬を取り入れた予備的試験が継続されているが、検討対象の薬剤による影響はわずかしか認められていない。

他の悪性腫瘍に対して承認されている 3 つのチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）、sunitinib、sorafenib および ponatinib は、*FLT3* に対して *in vitro* で阻害活性を示す¹⁴²⁻¹⁴⁴。AML を対象とした第 II 相臨床試験では、sorafenib の有益性のみが評価されている。若年患者に対して sorafenib をイダルビシンおよびシタラビンと併用した第 I/II 相試験のデータによると、CR 割合の改善が示され、特に *FLT3* 変異を有する患者で顕著であったが、CR 持続期間および OS には有意な改善は認められなかった¹⁴⁵。同グループが最近実施した第 II 相試験では、sorafenib がアザシジンと併用され、この併用の忍容性は高く、生存期間の延長につながることが示された¹⁴⁶。化学療法と sorafenib の併用については、高齢 AML 患者を対象としたランダム化プラセボ対照試験でも検討された。EFS および OS に改善はみられず、毒性の増大が認められた¹⁴⁷。後者の試験結果を踏まえても、予後不良患者への TKI の使用については更なる検討が必要である。当委員会では、核型は正常で *FLT3* 異常を認める場合や、診断時白血球数が高値（>50,000/μL）の場合、CR 達成に 2 サイクルの寛解導入療法を要した場合など、予後不良の条件を満たす患者には、標準療法として臨床試験への参加を強く推奨する。

前述の EORTC/GIMEMA 試験では、高リスクの細胞遺伝学的所見を認める患者のドナーあり群（n=64；HSCT を受けた患者は 73%）において 4 年 DFS 割合が 43%と報告され、これはドナーなし群（n=94；

HSCT を受けた患者は 46%）の 4 年 DFS 割合（18%）と比べて有意に高かったが（*P*=0.008）、ドナーなし群で予定された HSCT に進むことができた患者は約半数のみであった¹³⁹。SWOG/ECOG 試験の報告によると、予後不良な細胞遺伝学的所見を有する患者群における 5 年生存割合（CR 時から起算）は、同種 HSCT（n=18；HSCT を受けた患者は 61%）で 44%、自家 HSCT（n=20；HSCT を受けた患者は 50%）で 13%であった。さらに、5 年生存割合は自家 HSCT に割り付けられた患者と化学療法による地固め療法単独に割り付けられた患者の間で同程度であった（それぞれ 13%と 15%）²²。

当委員会は、高リスクの細胞遺伝学的所見または分子異常を有する患者を対象とする地固め療法の選択肢として、臨床試験への参加もしくは適合同胞または適合非血縁ドナーによる同種 HSCT（臍帯血移植を含む）を一律に推奨する。適合ドナーの探索中に寛解を維持するため、大量シタラビンをベースとする地固め療法が必要となる場合もある。

60 歳以上の患者における AML の管理

寛解導入療法

標準量のシタラビンとアントラサイクリン系薬剤の投与を受ける 60 歳以上の患者では転帰が不良であることから、この患者群に対して専用のガイドラインを作成した。60 歳以上の患者では、予後良好な CBF 転座患者の割合が低くなり、同様に *NPM1* 変異のみが陽性の患者も減少する。一方、予後不良の核型や変異を有する患者は増加する。多剤耐性蛋白が高率に発現し、骨髄異形成の病歴または化学療法歴に関連した二次性 AML も増加する。スウェーデンの Acute Leukemia Registry の研究では、60 歳未満の患者の転帰は過去 30 年間で改善したことが確認されたが、高齢患者の集団では同様の改善は認められていない^{124,129}。この集団では、期待される一過性の反応より治療関連死亡がしばしば上回り、とりわけ 75 歳以上の患者、重度の併存症がある

患者、ECOG Performance Status が 2 を超える患者では特にその傾向が強い。

高齢（60 歳以上）AML 患者に対して、当委員会では、患者の歴年齢のみを重視するのではなく、予後不良の特徴（例えば、予後不良の細胞遺伝学的所見、治療関連 AML、先行する MDS）と併存症の状態のほか、Performance Status を用いて治療法を選択するよう推奨する。未治療の化学療法に適格な高齢（60 歳以上）AML 患者に対する治療方針の決定アルゴリズムが German AML cooperative group により最近開発された。高齢患者（N=1406）を対象とした大規模データによると、CR や早期死亡に有意に関連する患者および疾患因子が同定され、多変量回帰解析に基づいてリスクスコアが規定された¹⁴⁸。この予測モデルは、2 コースのシタラビン+ダウノルビシンによる寛解導入療法を受けた高齢患者の独立したコホート（N=801）を対象として妥当性が確認された。このアルゴリズムは細胞遺伝学的および分子遺伝学的な危険因子の情報とは無関係に、化学療法が可能で、それゆえ標準治療に適格と考えられる未治療の高齢 AML 患者について、CR 達成の確率と早期死亡のリスクを予測するものである¹⁴⁸。このアルゴリズムに組み込まれた因子は、体温（ $\leq 38^{\circ}\text{C}$ 、 $> 38^{\circ}\text{C}$ ）、ヘモグロビン値（ ≤ 10.3 、 $> 10.3\text{g/dL}$ ）、血小板数（ $\leq 28\text{K}$ 、 $> 28\text{K} \sim \leq 53\text{K}$ 、 $> 53\text{K} \sim \leq 10\text{K}$ 、 $> 10\text{K}/\mu\text{L}$ ）、フィブリノゲン値（ ≤ 150 、 $> 150\text{mg/dL}$ ）、診断時年齢（60～64 歳、 $> 64 \sim 67$ 歳、 $> 67 \sim 72$ 歳、 > 72 歳）および白血病の種類（de novo、二次性）である。このアルゴリズムは <http://www.aml-score.org/>にて参照可能である。

機能障害がなく（すなわち ECOG スコアが 0～2）、併存症も最小限であり、かつ予後不良ではない細胞遺伝学的または分子遺伝学的変異を有する高齢成人に対しては、歴年齢に関係なく、標準治療が有益とな

る可能性がある。このような患者に妥当なレジメンとして、標準量シタラビン（ $100 \sim 200\text{mg/m}^2/\text{日}$ の持続注入×7 日間）とアントラサイクリン系薬剤 3 日間の併用が挙げられる。重大な併存症を有する 75 歳以上の患者では、一般に従来の化学療法は有益とならないが、予後不良でない核型または正常核型を有し、重大な併存症がないまれな患者は、この定説の例外となる場合がある。NK-AML 患者におけるシタラビンとイダルビシン、ダウノルビシンまたはミトキサントロンとの併用による寛解率は 40～50%であった。ランダム化試験である French ALFA-9801 試験（N=468）では、イダルビシンによる寛解導入療法（標準は $12\text{mg/m}^2 \times 3$ 日間または強化療法は $12\text{mg/m}^2 \times 4$ 日間）により、ダウノルビシン大量療法（ 80mg/m^2 まで）と比べて、50～70 歳の患者で CR 割合が有意に上昇したことが示された（80%対 70%； $P=0.03$ ）¹²⁶。全例での OS 中央値は 17 ヶ月であった。2 年 EFS および OS 割合はそれぞれ 23.5%と 38%、4 年 EFS および OS 割合はそれぞれ 18%と 26.5%と推定された。EFS 割合、OS 割合、累積再発率について群間差は認められなかった¹²⁶。French ALFA-9803 試験（N=416）では、65 歳以上の患者を対象として（最初のランダム化の過程で）イダルビシン（ $9\text{mg/m}^2 \times 4$ 日間）による寛解導入療法がダウノルビシン（ $45\text{mg/m}^2 \times 4$ 日間）と比較された¹⁴⁹。この試験では、寛解導入療法後の CR 割合は 57%で、寛解導入期の死亡率は 10%であった。全例での OS 中央値は 12 ヶ月で、2 年 OS 割合は 27%と推定された。アントラサイクリン系薬剤の投与群間では、これらの有意差は認められなかった¹⁴⁹。前述の 2 つの French ALFA 試験（9801 試験と 9803 試験；N=727）のデータを用いた併合解析による長期成績では、高齢患者（50 歳以上）において、ダウノルビシンによる寛解導入療法（65 歳未満の患者には計 240mg/m^2 、65 歳以上の患者には計 180mg/m^2 ）に対する標準量イダルビシンによる寛解導入療法（計 36mg/m^2 ）の優越性が示された¹⁵⁰。観察期間中央値 7.5 年時点での解析対象患者全例

での OS 中央値は 14.2 カ月であった。推定 5 年 OS 割合は 15.3%、全体の治癒率は 13.3%であった。標準量イダルビシンによる寛解導入療法では、ダウノルビシンと比べて有意に高い治癒率が認められた (16.6%対 9.8% ; $P=0.018$)。65 歳未満の患者群でも、ダウノルビシンの大量投与 (計 $240\text{mg}/\text{m}^2$) にもかかわらず、標準量イダルビシンにダウノルビシンより有意に高い治癒率が認められた (27.4%対 15.9% ; $P=0.049$)¹⁵⁰。

HOVON 試験では、60 歳以上の患者が標準量シタラビンと標準量ダウノルビシン ($45\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、 $n=411$) または増量ダウノルビシン ($90\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、 $n=402$) のいずれかと併用する寛解導入療法にランダムに割り付けられ、CR 割合はそれぞれ 54%と 64%であった ($P=0.002$)¹⁵¹。治療群間に EFS、DFS、OS の有意差は認められなかった。60~65 歳のサブグループ ($n=299$) では、増量ダウノルビシンの標準量ダウノルビシンに対する優越性が CR 割合 (73%対 51%)、2 年 EFS 割合 (29%対 14%)、2 年 OS 割合 (38%対 23%) において認められた。増量ダウノルビシンによるこれらの成績は、4 年 EFS 割合と OS 割合がそれぞれ 21%と 32%であった ALFA-9801 試験¹²⁶でのイダルビシン ($12\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) の成績と同程度と考えられた。HOVON 試験では、増量ダウノルビシン群における OS の改善は 65 歳以下の患者または CBF 転座を有する患者にのみ認められた¹⁵¹。

最近、2 つの第 III 相ランダム化試験において、未治療の高齢 AML 患者を対象として、ダウノルビシンとシタラビンによる寛解導入療法にゲムツズマブ オゾガマイシン (CD33 を標的とする抗体薬物抱合体) を追加した場合の有効性および安全性が検討された^{152,153}。Acute Leukemia French Association による第 III 相試験 (ALFA-0701 試験) では、50~70 歳の *de novo* AML 患者 ($N=280$) がダウノルビシン

($60\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間) +シタラビン ($200\text{mg}/\text{m}^2$ 持続注入 $\times 7$ 日間) (対照群)、またはこれらとゲムツズマブ オゾガマイシン ($3\text{mg}/\text{m}^2$ を 1、4、7 日目に分割投与) の併用のいずれかにランダムに割り付けられた¹⁵³。15 日目時点で骨髄芽球が持続していた患者には、ダウノルビシンとシタラビンが追加投与された。寛解導入療法後に CR/CRp となった患者には、ダウノルビシン+シタラビン 2 コースによる地固め療法またはこの地固め療法とゲムツズマブ オゾガマイシン (1 日目に $3\text{mg}/\text{m}^2$) の併用が行われた。寛解導入療法後に CR/血小板数不完全回復の CR (CRp) となった患者の割合は、ゲムツズマブ オゾガマイシン群と対照群で同程度であった (81%対 75%)。ゲムツズマブ オゾガマイシン群では、対照群と比べて 2 年 EFS 割合 (41%対 17% ; $P=0.0003$)、RFS 割合 (50%対 23% ; $P=0.0003$) および OS 割合 (53%対 42% ; $P=0.0368$) が有意に高かった¹⁵³。またゲムツズマブ オゾガマイシン群では、血液毒性の発生率 (16%対 3% ; $P<0.0001$) が有意に高かったが、これは毒性による死亡リスクの増大にはつながらなかった¹⁵³。英国とデンマークで実施された別の第 III 相多施設共同ランダム化試験 (AML-16 試験) では、未治療 AML または高リスク MDS の 50 歳以上の患者 ($N=1,115$) がダウノルビシンベースの寛解導入療法 (シタラビンまたはクロファラビンとダウノルビシンの併用) (対照群) またはこれとゲムツズマブ オゾガマイシン (寛解導入療法のコース 1 の 1 日目に $3\text{mg}/\text{m}^2$) の併用のいずれかにランダムに割り付けられた¹⁵²。年齢中央値は 67 歳 (範囲 : 51~84 歳)、98%の患者が 60 歳以上で、31%は 70 歳以上であった。寛解導入療法後の CR/不完全寛解 (CRi) 割合は、ゲムツズマブ オゾガマイシン群と対照群で同程度であった (70%対 68%)。ゲムツズマブ オゾガマイシン群では、対照群と比べて 3 年累積再発率 (68%対 76% ; $P=0.007$) が有意に低く、3 年 RFS 割合 (21%対 16% ; $P=0.04$) と OS 割合 (25%対 20% ; $P=0.05$) が高かった。早期死亡率に群間差は認められな

った（30 日死亡率：9%対 8%）。またゲムツズマブ オゾガマイシン群に有害事象の大幅な増加は認められなかった¹⁵²。

以上の試験結果から、標準的な寛解導入レジメンへのゲムツズマブ オゾガマイシンの追加により、未治療の高齢 AML 患者では再発リスクが低下し、OS が改善することが示唆されている。しかし前述のように、若年患者を対象とした臨床試験で観察された再発によらない早期死亡の懸念から、再発 AML の高齢患者の治療を適応とした当初の承認を FDA が取り消して以降は、ゲムツズマブ オゾガマイシンは米国では使用できなくなっている。

化学療法に適格な患者に対するもう 1 つの選択肢は、プリンヌクレオシドアナログのクロファラビン（現時点での FDA による承認は再発または難治性の小児 ALL のみ）である。MD Anderson Cancer Center による大規模第 II 相試験では、大半が更なる危険因子を有する高齢患者（ $n=112$ ； >60 歳；年齢中央値 71 歳）にクロファラビン $30\text{mg}/\text{m}^2$ が 5 日間にわたり静脈内投与された¹⁵⁴。46%の患者で CR/CRp が達成され、30 日死亡率は 10%であった。寛解例には引き続き維持療法が 4~6 週毎に施行され、最高で 6 サイクルの治療が追加された。コホート全体での DFS および OS 中央値はそれぞれ 37 週と 41 週で、CR 例での OS 中央値は 72 週であった¹⁵⁴。強力化学療法に不適格と判定された高齢患者（ ≥ 60 歳；年齢中央値 71 歳）を対象として一次治療としてのクロファラビン（ $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、静注；4~6 コースまで）を評価した 2 つの欧州第 II 相試験データの併合解析では、クロファラビン単剤療法により 32%の患者で CR が得られた¹⁵⁵。さらに 16%が末梢血血球数不完全回復の CR を達成した。高リスクの細胞遺伝学的所見は 30%の患者にみられ、36%は WHO Performance Status スコアが

2 以上であった。この解析での 30 日死亡率は 18%であった。全例での OS 中央値は 19 週、CR 例での OS 中央値は 47 週であった¹⁵⁵。United Kingdom National Cancer Research Institute (UK NCRI) が最近実施したランダム化試験では、未治療 AML および高リスク MDS の高齢患者（ $n=406$ ；年齢中央値 74 歳）を対象として、低用量シタラビン（ 20mg 皮下 1 日 2 回 $\times 10$ 日間、6 週毎、4 コースまで）との比較でクロファラビン（ $20\text{mg}/\text{m}^2$ 静注 $\times 5$ 日間、4 コースまで）による一次治療の有効性と安全性が検討された¹⁵⁶。クロファラビンの投与により、シタラビン（低用量）の皮下注と比べて、有意に高い全奏効割合（ORR）（38%対 19%； $P<0.0001$ ）および CR 割合（22%対 12%； $P=0.005$ ）が得られた。しかし、2 年 OS 割合（13%対 12%）には差はみられなかった。30 日死亡率（寛解導入期の死亡率）にも有意差はみられなかった（18%対 13%）。クロファラビン投与群では、シタラビン皮下注と比べて、grade 3~4 の消化管毒性および肝毒性の発生率が有意に高く、平均入院日数および抗生物質投与日数が有意に長かった¹⁵⁶。いくつかの試験において、高齢 AML 患者を対象としてクロファラビンとシタラビン皮下注の併用が検討されている。比較的初期に実施された MD Anderson Cancer Center の試験では、未治療の高齢 AML 患者（ ≥ 60 歳；年齢中央値 71 歳）がクロファラビン単剤での寛解導入療法（ $n=16$ ； $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静注 $\times 5$ 日間）またはクロファラビンとシタラビン皮下注の併用による寛解導入療法（ $n=54$ ； $20\text{mg}/\text{m}^2$ 皮下 $\times 14$ 日間）のいずれかにランダムに割り付けられた¹⁵⁷。寛解導入期（概ね 30 日間）は全例が層流装置が備わった病室で管理され、感染予防として抗ウイルス薬や抗真菌薬などが投与された。クロファラビン単剤 3 日間またはこれとシタラビン 7 日間の併用による地固め療法が施行された。併用レジメンではクロファラビン単剤投与と比べて、CR

割合が有意に上昇し（63%対 31%； $P=0.025$ ）、寛解導入期の死亡率が低下した（19%対 31%； $P=NS$ ）。また併用レジメンにより、クロファラビン単剤投与と比べて EFS は改善したが（中央値 7.1 カ月対 1.7 カ月； $P=0.04$ ）、OS 中央値には有意差はみられなかった（11.4 カ月対 5.8 カ月）¹⁵⁷。より最近のスペインの第 II 相試験では、未治療の高齢（ ≥ 60 歳）AML 患者を対象として、クロファラビン（ $20\text{mg}/\text{m}^2$ 静注 $\times 5$ 日間）とシタラビン皮下注（ $20\text{mg}/\text{m}^2$ 皮下 $\times 14$ 日間）の併用が検討された¹⁵⁸。最初のコースで CR が得られなかった患者には、さらに 1 コースの寛解導入療法が追加された。地固め療法は、クロファラビン（ $15\text{mg}/\text{m}^2$ ）5 日間+シタラビン皮下注（ $20\text{mg}/\text{m}^2$ ）7 日間で、最高 10 コース実施された。この試験で 75 例の登録が計画されていた。しかし、11 例（年齢中央値 74 歳）の登録後に、高度の毒性と許容できない死亡率のため、この試験は中止された。死亡率は 4 週時点で 46%（5 例）、8 週時点で 73%（8 例）であった¹⁵⁸。初期の MD Anderson 試験と比べて不良であった本試験の成績は、後になって実施された本試験の方が患者の年齢が高く、併存症の頻度が高かったこと、ならびにモニタリングの範囲（例えば、外来患者か入院患者か）と支持療法の内容（例えば、感染予防および感染モニタリング）の相違によると考えられる。標準的寛解導入療法に適格でない高齢患者において、クロファラビンとシタラビン皮下注の併用は有望な治療法と考えられるが、毒性を最小限に抑えるため、厳格なモニタリングおよび支持療法の方策が必要である。

標準的寛解導入療法と比べた場合の高齢 AML 患者の治療におけるクロファラビン単剤療法の役割は、まだ明らかにされていない。ECOG 主導の第 III 相試験が現在検討中であり、60 歳以上の患者を対象に寛解導入療法としてクロファラビン単剤とシタラビン/ダウノルビシンとが比

較される。この試験の地固め療法は、クロファラビンの継続または中等量シタラビンのいずれかになる予定である。

標準的寛解導入療法またはクロファラビンなど中間的な強度の治療法に適格でないと考えられる患者には、強度の低い治療選択肢として、メチル化阻害薬のアザシチジンや decitabine などのエピジェネティック薬剤（単独またはヒストン脱アセチル化酵素阻害薬と併用）と低用量シタラビンが挙げられる。

Fenaux ら¹⁵⁹による第 III 相国際ランダム化試験では、MDS 患者（ $N=358$ ）を対象としてメチル化阻害薬のアザシチジンが従来の治療（支持療法、低用量シタラビン、強力化学療法）と比較された。この試験は高リスク MDS（FAB 分類による）患者において治療を評価することを目的にデザインされたが、参加した患者 113 例（32%）は骨髄芽球 20~30%という 2008 年版 WHO 分類による AML の規準を満たしていた^{159,160}。このような AML 患者群では、従来の治療レジメンと比べてアザシチジンにより有意な生存期間の延長が得られ、OS 中央値は 24.5 カ月対 16 カ月（ハザード比 [HR] 0.47；95%信頼区間 [CI] 0.28~0.79； $P=0.005$ ）であった¹⁶⁰。2 年 OS 割合はそれぞれ 50%と 16%であった（ $P=0.001$ ）。

別のメチル化阻害薬である decitabine も、高齢 AML 患者に対する寛解導入療法として検討されている¹⁶¹。60 歳以上の未治療患者（ $N=55$ ；年齢中央値 74 歳）を対象とした第 II 相試験では、decitabine（ $20\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、28 日毎）による全体での CR 割合は 24%（25 例中細胞遺伝学的予後不良例 6 例 [24%] を含む）で、EFS および OS の中央値はそれぞれ 6 カ月と 8 カ月であった¹⁶¹。初期の第 I 相試験では、再発・難治性の白血病患者（ $n=50$ ；AML 患者は $n=37$ ）を対象として decitabine の様々な用量スケジュールが検討された¹⁶²。

decitabine は連続 2~4 週間にわたり週 5 日間（合計 10、15、20 日間）、用量 5、10、15 または 20mg/m² で投与された。decitabine 15mg/m² 10 日間（n=17）で奏効割合が最高となり、ORR は 65%、CR 割合は 35%であった。再発・難治性 AML 患者（n=37）では、すべての用量を通じて、ORR は 22%、CR は 14%であった¹⁶²。第 III 相の非盲検ランダム化試験では、高齢（≥65 歳）の新規診断 AML 患者を対象として、decitabine（20mg/m²×5 日間、28 日毎）が医師の選択した治療（低用量シタラビンまたは支持療法）と比較された¹⁶³。プロトコールで規定された主要エンドポイント（OS）の最終解析によると、decitabine で、医師の選択した治療と比べて統計学的に有意ではないものの OS 中央値の延長傾向が認められた（7.7 カ月対 5 カ月、HR、0.85；95% CI、0.69~1.04；P=0.108）。観察期間を延長したその後の OS に関する事後解析でも、同じ OS 中央値が示され、decitabine に統計学的に有意な優越性が認められた（HR、0.82；95% CI、0.68~0.99；P=0.037）。また、CR（CRp を含む）割合も decitabine で有意に高かった（18%対 8%；P=0.001）¹⁶³。シタラビンと比べて decitabine でより多くみられた治療関連有害事象は、血小板減少（27%対 26%）、好中球減少（24%対 15%）、発熱性好中球減少症（21%対 15%）、貧血（21%対 20%）などであった。30 日死亡率は decitabine 群とシタラビン群で同程度であった（9%対 8%）¹⁶³。アザシチジンと decitabine は、どちらも MDS 患者の治療を適応として FDA により承認されている。

UK NCRI AML 14 試験では、化学療法に不適格とされた高齢患者 217 例（主に 60 歳以上；de novo AML 129 例；二次性 AML 58 例；高リスク MDS 30 例）が低用量シタラビン皮下注（20mg 1 日 2 回×10 日間連日、4~6 週毎）とヒドロキシウレア（目標白血球数 10,000/μL 未満を維持するように投与）のいずれかにランダムに割り付けられた¹⁶⁴。

さらに ATRA 投与ありと ATRA 投与なしのいずれかにもランダムに割り付けられた。低用量シタラビンによる CR 割合は 18%（ヒドロキシウレアでは 1%）で、予後良好な核型または正常核型の患者ではヒドロキシウレアと比べて生存期間の延長がみられた。ATRA の追加による有益性は認められなかった。低用量シタラビンで CR が得られた患者の DFS 中央値は 8 カ月であった¹⁶⁴。この「強度の低い（low-intensity）」治療法によっても寛解導入期の死亡は 26%の患者にみられ、強力化学療法のレジメンに耐えられない高齢患者の全体的な予後は不良のままであった。最近の第 II 相試験では、60 歳以上の未治療 AML 患者（n=60；年齢中央値 70 歳；範囲 60~81 歳）を対象として、低用量シタラビン（20mg 1 日 2 回×10 日間）+クロファラビン（20mg/m²/日×5 日間）の併用レジメンが検討された¹⁶⁵。奏効例には、さらにクロファラビン+低用量シタラビンと decitabine の交替投与による地固め療法（17 コースまで）が施行された。評価可能症例（n=59）における CR 割合は 58%、RFS 中央値は 14 カ月であった。全例での OS 中央値は 12.7 カ月であった。導入寛解期の死亡率は 8 週時点で 7%であった¹⁶⁵。このレジメンは高齢 AML 患者でも有効と考えられたが、著者らは長期の地固め療法の有益性は依然として不明としている。

当委員会は、60 歳以上の AML 患者に対する強度の低い治療選択肢として、シタラビン皮下注、アザシチジンおよび decitabine を、中間強度の治療選択肢としては、イダルビシン+標準量シタラビンの併用を（ダウノルビシンまたはミトキサントロンより望ましい治療法として）挙げている。支持療法としては、貧血および血小板減少の症状緩和に赤血球および血小板輸血、感染リスクの低減に抗生物質および抗真菌薬の予防投与、白血球増多の管理にヒドロキシウレアなどを挙げている。

予後不良の特徴（治療関連 AML/先行する MDS、もしくは予後不良の細胞遺伝学的所見または分子マーカーなど）の有無を問わず、ECOG Performance Status スコアが 0~2 で新規に診断された高齢 AML 患者は、臨床試験への参加、標準量のシタラビン静注+アントラサイクリン系薬剤、または強度の低い治療法（例えば、シタラビン皮下注、アザシチジン、decitabine）のいずれにより管理することができる。シタラビン静注とアントラサイクリン系薬剤の併用による標準的寛解導入療法は、その後に HSCT の適応がある高リスク（例えば、予後不良の予測因子が陽性）患者に対する適切な選択肢であるが、高齢患者または標準的な寛解導入化学療法に耐えられない重大な併存症を有する患者には、強度の低い治療法がより適切な選択肢となりうる。

ECOG Performance Status スコアが 2 以上の患者と重大な併存症を有する患者（Performance Status スコアは問わない）では、毒性が発現する可能性が高く、標準的な寛解導入化学療法が有益となる可能性は低い。このような患者については、強度の低い治療法または支持療法を行うことが妥当であると当委員会は考えている。当委員会はまた、このような患者には、状況に応じて可能であれば、新規薬剤を検討する臨床試験への参加を奨励する。

高齢 AML 患者の管理においては、化学療法剤以外の薬剤を組み入れた新規レジメンが現在検討されている。サリドマイドアナログのレナリドミドは、MDS などの骨髄系悪性腫瘍に対して有効性を示す免疫調節薬である。未治療の高齢 AML 患者（n=18）を対象としてアザシチジンに続いてレナリドミドを投与する逐次併用療法を検討した第 I/II 相試験では、このレジメンにより、44%の患者で CR が得られた（血球数不完全回復の CR を含む）¹⁶⁶。奏効期間中央値は約 6 ヶ月であった。この試験では、同レジメンの最大耐量には達しなかった。最も多くみ

られた有害事象は、疲労、注射部位反応、消化器症状、発熱性好中球減少症などであった¹⁶⁶。最近の試験では、標準的な寛解導入化学療法に不適格とされた未治療の高齢（ ≥ 60 歳）AML 患者（n=45；評価可能症例 n=42）を対象として、アザシチジンとレナリドミドを逐次投与するレジメンが検討された¹⁶⁷。7 例（17%）は以前に MDS と診断された患者で、そのうち 5 例は MDS に対するメチル化阻害薬による治療歴を有していた（アザシチジン 5 例、decitabine 1 例）。ORR は 41%で、19%で CR、9%で血球数不完全回復の CR が得られた¹⁶⁷。奏効期間中央値は 28 週で、奏効例における OS 中央値は 69 週であった。早期死亡（治療開始から 4 週以内）は 17%の患者にみられた。全例での OS 中央値は 20 週であった¹⁶⁷。最も多くみられた治療関連有害事象は、grade 1~2 の消化管毒性、注射部位反応、疲労、および発疹/掻痒などであった。grade 3 の有害事象はまれで、grade 4 ~5 の治療関連毒性は報告されなかった。この併用法の有効性と安全性プロファイルをさらに検討するため、より大規模な試験が必要である。

導入後療法

若年患者の場合と同様、標準的なシタラビン/アントラサイクリン系薬剤による寛解導入療法を受けた高齢患者もまた、化学療法の終了後 7 ~10 日目に骨髄の評価を受け、残存芽球または低形成の有無に従って分類される。骨髄低形成がなく芽球の残存が認められた患者には、標準量シタラビンとアントラサイクリン系薬剤またはミトキサントロンの併用による追加治療を行う。寛解状態を確認するため、このような患者および寛解導入療法後に骨髄低形成を認めた患者では、骨髄の評価を再度行う。多くの高齢患者では、先行する骨髄異形成の所見がいくらか認められ、治療により骨髄芽球が消失した場合でも、末梢血の血球数は完全には正常化しない場合が多い。そのため、高齢患者を対

象とした AML の第 I/II 相試験では、骨髄芽球割合は 5%未満ながら軽度の血球減少が残存する患者に対して CRi などの分類を採用している。

新規の治療戦略の多くは、腫瘍抑制遺伝子を発現させる薬剤（例えば、decitabine やアザシチジンなどのメチルトランスフェラーゼ阻害薬）あるいはアポトーシスを亢進させる薬剤（例えば、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬）を用いて緩徐に作用するようにデザインされている。そのため、このような試験の成功は、CR 達成によるのではなく、血液学的改善や輸血の必要性の低減といった間接的な指標と生存期間により評価される。このような試験では、1~2 サイクルの治療終了後まで骨髄検査が施行されないことが多い。

寛解後療法

標準的寛解導入療法により CR (CRi を含む) が得られた患者には、それらの薬剤による地固め療法を施行してもよい。French ALFA 98 試験では、寛解を達成した 65 歳以上の患者 (n=164、寛解後療法についてランダム化) が、さらに 1 コースの標準量シタラビン (200mg/m² × 7 日間) + 寛解導入時に割り付けられたアントラサイクリン系薬剤 (イダルビシン 9mg/m² × 4 日間またはダウノルビシン 45mg/m² × 4 日間) による地固め療法と、前述の用量のアントラサイクリン系薬剤 (1 日目のみ) + シタラビン (60mg/m² 月 5 日間 12 時間毎に自宅で皮下注) 1 コース 1 ヶ月で 6 コースによる地固め療法のいずれかにランダムに割り付けられた¹⁴⁹。Intent-to-treat 解析によると、通院治療群の患者では、強力化学療法による地固め療法 1 コースと比べて、2 年 DFS 割合 (28%対 17% ; P=0.04) および OS 割合 (CR から起算 ; 56%対 37% ; P=0.04) が有意に高かった。さらに、CR 例の 2 年死亡率は通院治療群で有意に低かったが (0%対 5% ; P=0.04)、両群間に累積再発率の差はみられなかった¹⁴⁹。CALGB の試験では、高齢患者全

体で見ると大量シタラビンによる地固め療法の有益性は示されなかったが、Performance Status 良好で腎機能正常かつ正常核型または低リスクの核型を有する患者群には、アントラサイクリン系薬剤を併用しないシタラビン (1.0~1.5g/m²/日 × 4~6 回) 1 サイクルを考慮してもよいであろう。

高齢患者においては、重大な併存症のため、骨髄破壊的同種 HSCT の役割は限られているが、地固め療法としての骨髄非破壊的前処置による同種 HSCT には依然として注目が集まっている^{168,169}。症例集積研究と症例登録データの解析で、寛解状態で移植を受けた患者で 2 年 OS 割合 40~60%、非再発死亡率 20%という有望な結果が報告されている^{168,169}。大規模な症例登録データを用いて、50 歳以上の患者における骨髄非破壊的同種 HSCT と自家 HSCT の成績を比較した後方視的解析では、同種 HSCT は自家 HSCT と比べて再発リスクが低く、DFS および OS が良好であった¹⁶⁸。非再発死亡率の上昇のため、初回 CR で同種 HSCT を受けた患者群では、生存割合の改善は認められなかったと著者らは言及している。

Estey ら¹⁷⁰ は、予後不良の細胞遺伝学的異常を有する 50 歳以上の患者を対象として、骨髄非破壊的同種 HSCT を検討したプロトコルを前方視的に評価した¹⁷⁰。最初の 259 例のうち 99 例が CR を達成し、HSCT の評価に適格とされた。この 99 例のうち、原疾患、ドナー欠如、拒否または詳細不明の理由により、移植が実施されたのは 14 例のみであった。著者らは、骨髄非破壊的同種 HSCT の結果を、従来用量の化学療法を受けた被験者の結果と比較した。この解析から、骨髄非破壊的同種 HSCT に RFS の改善が認められ、この治療法には引き続き注目すべきであると著者らは結論している¹⁷⁰。適合同胞ドナーによる同種 HSCT について 2 つの異なる戦略を比較した解析で、従来の骨髄破壊

的同種 HSCT を受けた若年患者 (≤50 歳 ; n=35) の転帰が骨髄非破壊的同種 HSCT を受けた高齢患者 (>50 歳 ; n=39) の転帰と比較された¹⁷¹。この試験では、同程度の 4 年非再発死亡率 (19%と 20%) が示され、再発率および OS 割合に差は認められなかった¹⁷¹。

高齢 (50~70 歳) AML 患者のデータに基づいた後方視的研究では、初回 CR で同種 HSCT (骨髄破壊的または骨髄非破壊的前処置のいずれか) を受けた患者 (n=152) と HSCT を受けなかった (化学療法のみ) 患者 (n=884) の転帰が比較された¹⁷²。初回 CR で同種 HSCT を受けた群では、HSCT を受けたなかった群と比べて、3 年累積再発率 (22%対 62% ; $P<0.001$) が有意に低く、3 年 RFS 割合 (56%対 29% ; $P<0.001$) は有意に高かった。HSCT 群では非再発死亡率 (21%対 3% ; $P<0.001$) が有意に高かったが、3 年 OS 割合では HSCT が良好であった (62%対 51% ; $P=0.012$)¹⁷²。同種 HSCT を受けた患者において、骨髄破壊的前処置は 37%の患者で用いられ、一方、骨髄非破壊的前処置は 61%であった。これらの群間で生存割合は同程度で、3 年時点ではそれぞれ 63%と 61%であった¹⁷²。

高齢患者 (60~70 歳) での治療を評価した前述とは別の最近の研究では、骨髄非破壊的同種 HSCT (Center for International Blood and Marrow Transplant Research への報告例 ; n=94) と CALGB 試験による標準的な寛解導入化学療法+寛解後療法 (n=96) との間で成績が比較された¹⁷³。初回 CR で同種 HSCT を受けた患者では、化学療法のみを受けた患者と比べて、3 年再発率 (32%対 81% ; $P<0.001$) が有意に低く、3 年無白血病生存割合 (32%対 15% ; $P<0.001$) が有意に高かった。予想された通り、3 年非再発死亡率は同種 HSCT の方が有意に高かった (36%対 4% ; $P<0.001$)。3 年 OS 割合については、両

群間に有意差はみられなかったものの (37%対 25% ; $P=0.08$)、同種 HSCT の方が良好であった¹⁷³。

以上をまとめると、これらの試験結果から骨髄非破壊的同種 HSCT は 60 歳以上の患者、特に併存症が最小限でドナーを確保している初回 CR の患者に対して実施可能な治療選択肢であることが示唆された。この戦略を良好に用いるためには、寛解導入療法中に可能性のある移植選択肢について検討し、疾患管理の早期段階で非血縁ドナーの選択/検索を行うべきである。

本ガイドラインでは、骨髄非破壊的同種 HSCT を 60 歳以上の患者に対するもう一つの治療選択肢としており、具体的には 1) 寛解導入療法で CR が得られた患者の寛解後療法として、あるいは 2) 腫瘍量の少ない患者のみを対象に寛解導入不成功後の治療 (臨床試験) として行うよう推奨している。

微小残存病変 (MRD) モニタリングの役割

NCCN は現在、更なる研究から一貫性のある確実な結果が得られるまで、微小残存病変 (MRD) モニタリングに関する推奨の提示を控えているが、この分野は急速な進歩を続け、またモニタリングの必要性は明らかであることから、以下でこの分野の現状について考察する。

AML の根治においては形態学的評価が第 1 のステップとなるが、MRD については、標準化されたモニタリング法がいまだ存在しないのが現状である。その中で有望視されている 2 つの分析技術が、リアルタイム定量 PCR (RQ-PCR) 法とフローサイトメトリーである。RQ-PCR 法では白血病に関連する遺伝子異常を増幅するのに対し、フローサイトメトリーによるプロファイリングでは leukemia associated immunophenotype (LAIP) を検出する¹⁷⁴⁻¹⁷⁶。いずれの方法も従来の形態学的手法より高感度である。RQ-PCR 法の検出範囲は 1/1000~1/100,000 で、フロー

サイトメトリーの感度は 10^{-4} ~ 10^{-5} である。ルーチンの診療にこのような技術を取り入れる上での問題点は、方法の標準化と確立されたカットオフ値の欠如であるが、現在実施されている研究はこれらの限界に対処することに重点が置かれている。MDR モニタリングについて判明している事項の大半は、APL 患者の集団を対象として検討されたものであるが^{177,178}、現在ではこれらの技術の対象は他の AML にも拡大されている。これらの方法で得られるデータには AML の治療成績との相関が認められており、予備的な研究では有望な結果が示されている。転写物固有の性質などのほか、年齢、疾患の重症度、治療法などの患者因子を考慮に入れて改良することにより、AML 患者を対象とする MRD モニタリングは、より信頼性の高いものになると考えられる。

RQ-PCR 法

RQ-PCR 法の対象は、白血病融合遺伝子、遺伝子変異、遺伝子の過剰発現の 3 つに分類される。最もよく検討されている白血病融合遺伝子は、*RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11* および *MLL* 融合遺伝子である。遺伝子融合は APL 以外の AML の成人および小児症例のそれぞれ 20% と 35% に認められる^{179,180}。AML でみられる遺伝子変異としては、*NPM1*、*DNMT3A*、*FLT3-ITD* 変異などがある。*NPM1* 変異は成人 AML の約 3 分の 1 にみられるのに対し、小児患者では 10% 未満にしか認められない^{181,182}。同様に、*DNMT3A* 変異は小児 AML (2%) より成人 AML (15~20%) で高率に認められる^{63,183,184}。*FLT3-ITD* 変異は成人 AML の 25%、小児 AML の 15% に認められる^{43,185}。MRD のマーカーとして利用できる可能性があるものの、十分な検討がなされていない遺伝子変異として、*CEBPA* 変異および *MLL*-partial tandem duplication の 2 つがある¹⁸⁶。最後の AML における遺伝子過剰発現の標的は、ウィルムス腫瘍 (*WT1*) 遺伝子である。以上の MRD モニタリングで想定される標的をすべて併せれば、AML 症例の大多数をカバーすることができる。

RUNX1-RUNX1T1 または *CBFB-MYH11* AML 患者 29 例で、寛解導入後および地固め療法後に転写産物が測定された試験では、生存期間と RQ-PCR レベルに相関は認められなかった¹⁸⁷。しかしながら、寛解時の骨髄検体と比べて 1 log 以上の上昇は無白血病生存割合の悪化および形態学的再発を示唆したことから、RQ-PCR 法の採用が支持された¹⁸⁷。別の研究では、地固め療法中の患者 53 例の骨髄が評価され、再発リスクが高い患者を層別化するための臨床的意義のある *CBFB-MYH11* 転写産物のカットオフ値が初めて設定された¹⁸⁸。地固め療法中に採取された骨髄検体 (1 検体でもよい) で PCR 陰性となった患者では、2 年 RFS 割合が PCR 陽性患者の 54% に対して 79% であった。同様に Yin ら³ は、寛解導入化学療法 1 コース終了後の骨髄検体における *RUNX1-RUNX1T1* 転写産物の 3 log 未満の低下と、末梢血検体における 10 コピーを上回る *CBFB-MYH11* コピー数が、再発の有力な予測因子であることを明らかにした³。小児 AML 患者 15 例の研究においても、*RUNX1-RUNX1T1* 転写産物の増加が再発の予測因子であることが示された¹⁸⁹。MRD モニタリングにおける *MLL* 融合遺伝子転写産物の有用性についても、*t(9;11)(q22;q23)* を有する AML 患者 19 例を対象として解析されている。このうち 11 例が PCR 法で *MLL* 融合遺伝子陰性と判定され、この所見と転帰改善とに関連が認められた。大半の研究で転写産物の測定値と転帰との間に相関が認められているが、小児 AML の研究では、RQ-PCR 法による *RUNX1-RUNX1T1* の測定値は再発のマーカーとして不良であり、この方法がフローサイトメトリーに劣ることが示された¹⁹⁰。このように、研究結果に差があることから、これらの方法を標準化する必要性が強調される。また、この方法では成人と小児の両集団間に相違が生じる可能性があり、これは方法およびカットオフ値を確立する上で考慮すべき因子である。

細胞毎に発現量が異なることと転写産物を含有する細胞の数とを区別できないということが、RQ-PCR 法の利用を困難にしている。さらに、

このような転写産物は、治療に反応して分化し、クローン性を失った細胞でも検出されるため、偽陽性につながる可能性がある^{191,192}。その他の注意点として、偽陰性の一因となりうる遺伝子変異の不安定性がある。これは特に *FLT3*-ITD 変異¹⁹³⁻¹⁹⁵ と *NPM1* 変異¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ に当てはまる。このように事情は複雑であるが、いくつかの研究で *NPM1* 変異と転帰との関係が検討されている^{197,199-204}。患者 25 例を対象とした小規模研究では、高感度の RQ-PCR 法を用いることで転写産物の不安定性を克服できることが示され、最終的に *FLT3*-ITD による MRD モニタリングで再発を予測できることが示された²⁰⁵。また、*FLT3*-ITD と比べると、*NPM1* 変異は安定性が高いことが示唆されている²⁰⁰。Schittger らは、17 種類の *NPM1* 変異に対応するプライマーを開発して検証した²⁰²。*NPM1* 変異陽性 AML 患者から 4 時点で採取された 252 検体が連続で分析され、*NPM1*^{mut} 発現量と転帰の間に強い相関が認められた。Kronke らは、この方法をさらに改変し、double-induction および地固め療法後の *NPM1*^{mut} 発現量が OS および累積再発率を反映することを明らかにした¹⁹⁸。245 例のうち、PCR 陰性患者の 4 年累積再発率は 6.5%であったのに対し、PCR 陽性患者では 53%であった¹⁹⁸。この相関は治療完了後の検査でも認められた。*CEBPA* 変異と *MLL*-partial tandem duplication も、RQ-PCR 法による MRD モニタリングで標的とされる別の対象である^{186,206}。どちらの転写産物も MRD の適切なマーカーであることがデータから示唆されているが、症例数の少なさから、データがより大規模な集団で確認されるまでは、これらのマーカーを現状で使用するには限界がある。

遺伝子過剰発現の研究では、*WT1* に焦点が置かれてきた。後方視的なデータによると、寛解導入療法後の *WT1* 発現量の低値には長期寛解との関連が認められる²⁰⁷。*WT1* は健常ドナー 204 例との比較で、AML 患者 504 例における骨髄検体の 86%、血液検体の 91% で過剰発現していた²⁰⁸。しかしながら、検出のカットオフ値を 100 倍以上とした場合には、

同じコホートにおいて血液検体の 46%、骨髄検体の 13% のみが陽性であった²⁰⁸。この結果は *WT1* 発現量が高値となる健常者集団の外れ値を反映している。さらに Willasch ら²⁰⁹ の研究では、小児 AML 患者の検体のうち、この規準を満たしたのは 19% のみであった。*WT1* は MRD モニタリングの有力な候補であるが、この転写産物値が変動することが初期の研究で示されている。まずは、この変動への対処が必要である。

フローサイトメトリー

AML モニタリングを目的とするフローサイトメトリーでは、正常な骨髄細胞には認められない腫瘍特異的な抗原および異常を測定する。いくつかの既知のマーカーは異常な細胞や細胞の成熟を同定し、これらのマーカーをパネルとして使用すれば、細胞集団を特定することが可能となる²¹⁰。成人と小児の AML 症例を対象とした研究では、フローサイトメトリーの結果と再発の間に相関が示された。Loken らは、形態学的寛解が得られなかった患者 27 例のうち、7 例ではフローサイトメトリーで MRD が陰性であったことを報告している。この 7 例全例が残り 20 例と比べて長期間生存した。これとは逆に、形態学的寛解が得られた 188 例のうちフローサイトメトリーで MRD が高値と判定された患者は 5% 未満であった²¹¹。小児 AML 患者 202 例の経過を追った 1382 の骨髄検体を検討した大規模研究では、MRD が再発予測因子となることが示された。この研究では、骨髄芽球が 15% を超えていた 38 検体のうち 28 検体 (74%) においてフローサイトメトリーの測定値が 0.1% 以上であった。骨髄芽球が 5~15% の患者では 129 例中 43 例 (33%) が同じ閾値により陽性と判定され、骨髄芽球 5% 未満の 1215 検体では 100 検体 (8%) のみがこのカテゴリーに該当した。MRD モニタリングの結果は、統計学的に有意な水準で不良な EFS と関連していた ($P < 0.0001$)¹⁹⁰。

MRD モニタリングの有効な方法であるフローサイトメトリーが直面している問題は、方法の標準化と実施者の訓練である。フローサイトメ

リーは検査技師の専門知識に頼るところが大きく、用いられる機器、蛍光色素、解析ソフトウェアおよび個々の抗原のばらつきを考慮する必要がある。治療スケジュール、用量、治療の種類、採血時期の多様性も潜在的な変数である。こうしたフローサイトメトリーに伴う問題にもかかわらず、研究ではこの方法の改善に焦点が置かれている。カットオフ閾値²¹²⁻²¹⁵を定めるだけでなく、異なる機器やソフトウェアプログラム間でデータを均衡させるための基準を構築することも不可欠である。Feller ら²¹⁶による最近の研究では、LAIP の定義をより詳細に定め、確立された MRD モニタリングの検査室で得られたデータが経験の少ない 4 つのセンターすべてで再現されるかが検証された。グループでの精力的な議論の後、4 センターすべてで LAIP 特定の成功率が上昇した。評価可能であった 35 検体中の 1 検体において少なくとも 1 つの LAIP を特定することの成功率は、経験の少ない検査室で 82~93%であった。LAIP の見逃しによって、これらのセンターで MRD による評価が不可能となった患者は 7~18%と考えられる。基準となった検査室で少なくとも 2 つ以上の LAIP が同定されたものの、他の検査室では 1 つの LAIP しかなかった検体が含まれる場合、誤って評価される検体数が増加する。これは偽陰性となる症例がさらに 9~20%増加することを意味する。感度および特異度ともに高い (MRD 値 0.01%) LAIP が多施設の解析で非常に明確に定義された。見逃された LAIP に関して、著者らは免疫表現型の変化に対応するバックアップパネルのデザインを提唱している。MRD 0.1%以下の LAIP における不整合は、蛍光色素の数を増やして使用することで解決する可能性がある²¹⁷。この発表で示された重要なもう 1 つの結論は、これらの方法が異なる機器に適用できるという点である。この研究では、Becton Coulter と Becton Dickinson の両方が検証対象となり、同様の結果が得られた。この多施設共同研究では、MRD モニタリングの実施例が示されたものの、改良を要する領域も明らかとなった。以上から、ばらつきを排除する方法の研究がさらに実施されるまでは、

中核施設で実施される MRD モニタリングが比較的有力な選択肢であると考えられる。MRD モニタリングを実施する臨床試験への登録が奨励される。現在症例登録が進められている試験の標題は、Monitoring Minimal Residual Disease Following Treatment of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) or High Grade Myelodysplastic Syndrome (MDS) (NCT01311258) である²¹⁸。

AML に対する寛解後のサーベイランスおよび救援療法

本ガイドラインでは、地固め療法終了後最初の 2 年間は 1~3 ヶ月毎、その後は 3~6 ヶ月毎の頻度で計 5 年間にわたる血小板数を含む血算値のモニタリングを推奨している。骨髄検査は、臨床試験のプロトコルの一環として実施する場合を除き、定期的なルーチンのサーベイランスとしてではなく、血液像に異常がみられた場合に限定して推奨される。

適合非血縁ドナーの検索 (臍帯血を含む) は、初回 CR で HSCT の適応となるであろう高リスク患者に対して開始するか、もしくは適切な患者の初回再発時に再寛解導入療法の開始と同時に考慮すべきである。

再発に対する治療法は患者の年齢によって異なる。60 歳未満の再発患者に対しては、臨床試験への登録が適切な戦略と考えられ、当委員会ではこれを強く推奨する。比較的「長い」 (>12 ヶ月) 寛解期に続いて再発が起きた場合は、以前寛解導入に成功したレジメンによる再治療が選択肢の 1 つとなる。腫瘍量の少ない時点で再発が判明し、同胞または非血縁ドナーがすでに同定されている場合は、救援化学療法とその後の同種 HSCT を考慮することができる。ただし移植は、患者が寛解状態となった場合か臨床試験の枠内でのみ考慮すべきである。

同様に、身体的に適格で再発後も治療を希望する 60 歳以上の患者には、以下の選択肢を提示することができる。すなわち、1) 臨床試験での治

療（当委員会が強く推奨する選択肢）、2）救援化学療法とその後の適合同胞またはその他のドナーによる HSCT（繰り返しになるが、移植は患者が寛解状態となった場合か臨床試験の枠内でのみ考慮すべきである。）、3）第 1 寛解期が長期間（>12 ヶ月）持続した患者では最初に成功した寛解導入療法での再治療の 3 つである。強力な追加療法に耐えられない患者とその実施を希望しない患者では、常に支持療法が選択肢の 1 つである。

本ガイドラインでは、救援療法として広く使用されているいくつかのレジメンの一覧を提示している（AML-F の「救援化学療法におけるレジメンの選択肢」を参照）。それらのレジメンは、いくつかの臨床試験において 30～45%の寛解率を示したプリンアナログ（フルダラビン、クラドリビン、クロファラビンなど）を組み込んだレジメンや過去 10 年にわたり米国のグループ共同試験において対照として使用されてきたレジメンである。代表的なレジメンとしては、1）クラドリビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、もしくはこれらとミトキサントロンまたはイダルビシンの併用^{219,220}、2）フルダラビン+シタラビン+G-CSF（FLAG レジメン）、またはこれらとイダルビシンの併用^{221,222}、3）エトポシド+シタラビン、またはこれらとミトキサントロンの併用²²³、4）クロファラビン（25mg/m²/日×5 日間）+シタラビン（2g/m²/日×5 日間）+G-CSF²²⁴、5）クロファラビン（22.5mg/m²/日×5 日間）+イダルビシン（10mg/m²/日×3 日間）、またはクロファラビン（前述と同じ）+イダルビシン（6mg/m²/日×3 日間）+シタラビン（0.75g/m²/日×5 日間）²²⁵ などである。より最近では、クロファラビン（40mg/m²）をシタラビン（2g/m²）と併用するレジメンが再発・難治性 AML を対象とする第 III 相ランダム化プラセボ対照試験で評価され、ORR 47%（CR 割合 35%）、OS 中央値 6.6 ヶ月という成績が得られている²²⁶。さらに、15 日目時点の残存病変に対する治療として大量シタラビンの使用歴がない場合は、大量シタラビン+

アントラサイクリン系薬剤または大量シタラビン単独を救援療法として考慮してもよい。これらの救援療法の選択肢は、このような治療に耐えられる適切な患者への使用を前提とした侵襲性の高いレジメンであることに注意すべきである。それ以外の患者に対しては比較的侵襲性の低い治療として、低用量シタラビン^{164,227}とメチル化阻害薬^{160-163,228,229}が挙げられる。

AML 患者に対する支持療法

診療の基準や方針には施設間の違いもみられるが、AML 患者の管理においては、支持療法に関するいくつかの事項を検討しておくことが重要である。一般的に支持療法の方策として、血液製剤の使用（すなわち輸血）、腫瘍崩壊症候群の予防、神経学的評価、感染予防、増殖因子製剤の使用などが挙げられる。各患者に固有のニーズと感染症に対する感受性に対応するため、これらの支持療法の方策は患者毎に個別化する必要がある。

支持療法としての輸血が必要になった場合は、白血球除去血液製剤を使用すべきである。免疫抑制療法を受けるすべての患者、特にフルダラビンベースのレジメンを受ける患者と HSCT を受ける患者では、使用するすべての血液製剤に対して放射線照射を行うのが賢明である。HSCT の可能性がある患者でのサイトメガロウイルス（CMV）のスクリーニングについては、診断時に CMV 陰性であった患者への CMV 陰性血液製剤の使用に関する施設の方針に従うこと。

腫瘍崩壊症候群に対する標準的な予防法としては、利尿薬使用下での水分補給、尿アルカリ化、アロプリノールまたはラスブリカーゼの投与などがある。ラスブリカーゼは、尿酸オキシダーゼの遺伝子組換え酵素製剤である。急激な芽球数増加、尿酸高値または腎機能障害の徴候を認める患者では、最初の治療としてラスブリカーゼを考慮すべきである。

大量シタラビン療法を受ける患者では、腎機能障害が小脳毒性のリスク増大と強く関連するため、腎機能の変化を綿密にモニタリングすべきである。シタラビン大量療法の毎回の投与前に、眼振、測定障害、発語不明瞭、運動失調に関するモニタリングおよび評価を行うべきである。何らかの神経学的徴候を示す患者ではシタラビン大量療法は中止すべきであり、以降のシタラビン投与はすべて標準量で行わなければならない。小脳毒性がみられた患者には、以降の投与サイクルで大量シタラビンの再投与を行ってはならない²³⁰。また腫瘍の崩壊により急激にクレアチニン値が上昇している患者でも、シタラビン大量療法は中止すべきである。

感染症の予防および治療を目的とする抗生物質の使用と選択に関しては、優勢な微生物とその薬剤耐性パターンに基づき、各施設で決定すべきである。あるランダム化第 III 相試験では、AML または MDS に対して寛解導入化学療法を受けた好中球減少の患者において、posaconazole にフルコナゾールまたはイトラコナゾールと比べて有意に高い侵襲性真菌感染症の予防効果が認められ、さらに OS の改善も報告された²³¹。

増殖因子製剤については、初回寛解導入療法における役割は明らかにされていないが、寛解後療法における支持療法の一部としては考慮してもよい。ただし、増殖因子製剤の使用は、骨髄検査で得られる病理所見の解釈が困難となる可能性がある。そのため、骨髄検体を評価して寛解状態を確認する前、最低 7 日間は、G-CSF および顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の投与は中止すべきである。

中枢神経系白血病の評価および治療

AML 患者では、ALL 患者と比べて髄膜浸潤がはるかに少ない (< 3%) ため、当委員会はルーチンの検査としての腰椎穿刺は推奨しない。

しかしながら、診断時に神経症状（例えば、頭痛、錯乱、感覚の異常）が認められる場合は、最初の CT/MRI を施行して頭蓋内出血および腫瘍/病変が存在する可能性を否定すべきである。Mass effect がみられない場合は、腰椎穿刺にて脳脊髄液検体を採取して細胞診を行うべきである。腰椎穿刺で白血病細胞が陰性であった場合、症状が持続するのであれば、再度の腰椎穿刺によるフォローアップを行うことができる。腰椎穿刺で陽性となった場合は、髄腔内化学療法が推奨され、全身投与による寛解導入療法と同時に施行される。髄腔内化学療法としては、メトトレキサート、シタラビン、シタラビンリポソーム製剤を使用でき、ステロイドとの併用も可能である。髄腔内療法の薬剤選択（例えば、単剤、多剤併用、3 剤併用髄腔内療法）と投与スケジュールは、特定の臨床状況（例えば、CNS 白血病の進展範囲、症状、同時併用する全身療法）と各施設の診療方針に大きく依存する。髄腔内療法は、まず細胞診で芽球が認められなくなるまで、一般に週 2 回の頻度で行い、その後は 4~6 週間にわたり週 1 回の頻度で投与する。半減期の長いシタラビンリポソーム製剤による髄腔内療法には、投与回数を週 1 回未満まで減らせるという利点がある。重要な点として、髄腔内療法は髄腔内投与の経験と専門知識を有する臨床医のみが行うべきである。シタラビン大量療法は、寛解導入療法の一部として施行する場合、脳血液関門を越えることから、髄腔内化学療法の代替となりうる。ただし、寛解導入療法の終了後には脳脊髄液の再評価を行う必要があり、状況に応じて更なる髄腔内療法を施行すべきである。

最初の CT/MRI で脳実質の病変による mass effect または頭蓋内圧亢進が確認された場合は、穿刺吸引または生検を考慮すべきである。その結果が陽性の場合、放射線療法を強く考慮するとともに、その後は前述の通り髄腔内療法を考慮すべきである。髄腔内療法またはシタラビン大量療法は、神経毒性のリスクが増大するため、頭蓋照射と同時

に行ってはならない。この状況に対する別の選択肢としては、頭蓋内圧の低下を促すためにデキサメタゾン併用した大量シタラビンを含む治療法が挙げられる。

当委員会は、寛解状態にある AML 患者の大半において、潜在的な CNS 病変に対するルーチンのスクリーニングを推奨しない。例外は形態分類で M4 または M5 の患者、混合性白血病（biphenotypic leukemia）の患者、診断時白血球数が 100,000/ μ L を超える患者である。細胞診陽性の患者に対しては、当委員会では、前述した髄腔内化学療法か、もしくはシタラビン大量療法の初回サイクルとその後の CNS 病変の消失確認を推奨する。推奨した CNS 白血病の評価および治療に加えて、各施設の診療方針に従って更なる CNS サーベイランスを行うべきである。

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2014;64:9-29. Available at: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21208>.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>.
3. Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. Blood 2012;120:2826-2835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875911>.
4. Smith M, Barnett M, Bassan R, et al. Adult acute myeloid leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:197-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182826>.
5. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. Haematologica 2007;92:1389-1398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768113>.
6. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. Br J Haematol 2001;112:109-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225603>.
7. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. Blood 2002;100:1972-1976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200354>.
8. Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood 2011;117:2137-2145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127174>.
9. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:453-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024664>.
10. Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. Leukemia 2002;16:2366-2378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454741>.
11. Carney DA, Westerman DA, Tam CS, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. Leukemia 2010;24:2056-2062. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962860>.
12. Czader M, Orazi A. Therapy-related myeloid neoplasms. Am J Clin Pathol 2009;132:410-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687318>.
13. Hosing C, Munsell M, Yazji S, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:450-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996478>.
14. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2004;22:4926-4933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611507>.
15. Borthakur G, Lin E, Jain N, et al. Survival is poorer in patients with secondary core-binding factor acute myelogenous leukemia compared

with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer* 2009;115:3217-3221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441109>.

16. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2123-2137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775738>.

17. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.

18. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-4649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673054>.

19. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

20. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100:4325-4336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393746>.

21. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-2333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746770>.

22. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-4083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110676>.

23. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008;26:4791-4797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695255>.

24. Medeiros BC, Othus M, Fang M, et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 2010;116:2224-2228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562328>.

25. Perrot A, Luquet I, Pigneux A, et al. Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. *Blood* 2011;118:679-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622650>.

26. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:1416-1424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746041>.

27. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood* 2006;107:3463-3468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16384925>.

28. Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005;106:3740-3746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051734>.

29. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007;109:874-885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008539>.
30. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100:4372-4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393388>.
31. Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol* 2004;22:624-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726504>.
32. Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2001;27:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242107>.
33. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3904-3911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921041>.
34. Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood* 2005;106:3733-3739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076867>.
35. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006;107:1791-1799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254134>.
36. Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006;107:4011-4020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455956>.
37. Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood* 2005;106:3747-3754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109776>.
38. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005;352:254-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659725>.
39. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417203>.
40. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-1918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450602>.
41. Abu-Duhier FM, Goodeve AC, Wilson GA, et al. Identification of novel FLT-3 Asp835 mutations in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001;113:983-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442493>.
42. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 1999;93:3074-3080. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10216104>.

43. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98:1752-1759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535508>.

44. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996;10:1911-1918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8946930>.

45. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res* 2001;61:7233-7239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585760>.

46. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* 2001;97:2434-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11290608>.

47. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). *Hematol J* 2002;3:283-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522450>.

48. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2010;116:3622-3626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656931>.

49. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo

cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. *Blood* 2008;111:1552-1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940205>.

50. Santos FP, Jones D, Qiao W, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia. *Cancer* 2011;117:2145-2155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523727>.

51. Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood* 2008;111:2527-2537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965322>.

52. Mead AJ, Linch DC, Hills RK, et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:1262-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456725>.

53. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, Meijer J, et al. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML. *Hematol J* 2003;4:31-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692518>.

54. Green CL, Koo KK, Hills RK, et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol* 2010;28:2739-2747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439648>.

55. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood* 2002;100:2717-2723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351377>.

56. Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood* 2010;116:2122-2126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538800>.
57. Chotirat S, Thongnoppakhun W, Promsuwicha O, et al. Molecular alterations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1 and IDH2) metabolic genes and additional genetic mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients. *J Hematol Oncol* 2012;5:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397365>.
58. Chou WC, Hou HA, Chen CY, et al. Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation. *Blood* 2010;115:2749-2754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097881>.
59. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010;28:2348-2355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368543>.
60. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361:1058-1066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657110>.
61. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010;28:3636-3643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567020>.
62. Chou WC, Lei WC, Ko BS, et al. The prognostic impact and stability of Isocitrate dehydrogenase 2 mutation in adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:246-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079611>.
63. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2424-2433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067377>.
64. Thol F, Damm F, Ludeking A, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:2889-2896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670448>.
65. Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, et al. Age-Related Prognostic Impact of Different Types of DNMT3A Mutations in Adults With Primary Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:742-750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291079>.
66. Markova J, Michkova P, Burckova K, et al. Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2012;88:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967546>.
67. Renneville A, Boissel N, Nibourel O, et al. Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association. *Leukemia* 2012;26:1247-1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289988>.
68. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, et al. RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures. *J Clin Oncol* 2012;30:3109-3118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753902>.
69. Metzeler KH, Maharry K, Radmacher MD, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute

myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2011;29:1373-1381. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343549>.

70. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-474. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880497>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880497>.

71. Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 2011;29:2758-2765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632498>.

72. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia* 2006;20:965-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598313>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598313>.

73. Paschka P, Du J, Schlenk RF, et al. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AML5G). *Blood* 2013;121:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115274>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115274>.

74. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD, et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:110-123.

75. Powell BL. Arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: potion not poison. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1317-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929304>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929304>.

76. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:391-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074116>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074116>.

77. Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood* 2011;118:1248-1254. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653939>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653939>.

78. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/). Bethesda, MD; 2013. Available at:

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. Bethesda, MD; 2013. Available at:

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?sectionSEL=1&pageSEL=sect_01_table.12.html.

79. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165295>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165295>.

80. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9321529>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9321529>.

81. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-4302. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393590>.

82. Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010;115:1690-1696. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018913>.

83. Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111:1078-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975017>.

84. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010;116:3751-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705755>.

85. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-5146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393132>.

86. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults patients younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010;116:3171-3179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644121>.

87. Fenau P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94:1192-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10438706>.

88. Fenau P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* 1993;82:3241-3249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8241496>.

89. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood* 1997;90:1014-1021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9242531>.

90. Sanz MA, Martin G, Rayon C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999;94:3015-3021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556184>.

91. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942364>.

92. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576047>.

93. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006;24:5703-5710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116939>.

94. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-3360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129042>.

95. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801394>.

96. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:5328-5335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044693>.

97. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006;107:3469-3473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373661>.

98. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 2009;27:504-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075265>.

99. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012;120:1570-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715121>.

100. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841729>.

101. Breccia M, Carmosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol* 2003;120:266-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542484>.

102. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL

patients. *Am J Hematol* 2013;88:556-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23564205>.

103. Ades L, Raffoux E, Chevret S, et al. Arsenic Trioxide (ATO) In the Consolidation Treatment of Newly Diagnosed APL - First Interim Analysis of a Randomized Trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL Group [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 505. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;116/21/505>.

104. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Arsenic Trioxide (ATO) Or ATRA For Consolidation Treatment Of Standard Risk Non Elderly Newly Diagnosed APL- Second Interim Analysis Of a Randomized Trial (APL 2006) By The French Belgian Swiss APL Group. *Blood* 2013;122:495. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/495.abstract>.

105. Lo-Coco F, Avvisati G, Orlando SM, et al. ATRA and Arsenic Trioxide (ATO) Versus ATRA and Idarubicin (AIDA) for Newly Diagnosed, Non High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the Phase III, Prospective, Randomized, Intergroup APL0406 Study by the Italian-German Cooperative Groups Gimema-SAL-AMLSG [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 6. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/6>.

106. Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 2007;110:59-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374742>.

107. Avvisati G, Petti M, Lo Coco F, et al. AIDA: The Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL), final act. [abstract]. *Blood* 2003;102. Available at:

108. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 2011;117:4716-4725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385856>.
109. Coutre SE, Othus M, Powell B, et al. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol* 2014. Available at:
110. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2003;97:2218-2224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712474>.
111. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, et al. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica* 2002;87:485-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010661>.
112. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-3860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559723>.
113. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1479-1484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822309>.
114. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2326-2334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805334>.
115. de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006;20:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16307026>.
116. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol* 2001;19:4023-4028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600603>.
117. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 2005;23:120-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534358>.
118. Douer D, Hu W, Giralt S, et al. Arsenic trioxide (trisenox) therapy for acute promyelocytic leukemia in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Oncologist* 2003;8:132-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697938>.
119. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, et al. Arsenic Trioxide-Based Therapy Of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Results Of The European Registry Of Relapsed APL (PROMYSE) [abstract]. Presented at the 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2013; New Orleans (LA). Abstract nr 1406.
120. De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998;92:2712-2718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763554>.
121. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the

retinoic acid syndrome. Blood 2000;95:90-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607690>.

122. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukaemia Study Group. Leukemia 1995;9:774-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769839>.

123. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. J Clin Oncol 2009;27:2668-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414681>.

124. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006;107:3481-3485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455952>.

125. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259. Available at: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/361/13/1249>.

126. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28:808-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048183>.

127. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, But Not Fludarabine, Added to Daunorubicin and Cytarabine During Induction Prolongs Survival of Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter, Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2012;30:2441-2448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508825>.

128. Borthakur G, Kantarjian H, Wang X, et al. Treatment of core-binding-factor in acute myelogenous leukemia with fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor results in improved event-free survival. Cancer 2008;113:3181-3185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18932257>.

129. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. Cancer 2006;106:1090-1098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16435386>.

130. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996;87:1710-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8634416>.

131. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. Leuk Lymphoma 1998;28:315-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9517503>.

132. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood 1996;88:2841-2851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874180>.

133. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med 1994;331:896-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8078551>.

134. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. Cancer 2006;107:116-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721819>.

135. Stein AS, O'Donnell MR, Slovak ML, et al. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin induction therapy for adult patients with de novo non M3 acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetics on achieving a complete remission. *Leukemia* 2000;14:1191-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914541>.

136. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2007;21:1945-1951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611571>.

137. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer* 1998;58:4173-4179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751631>.

138. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:1027-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21410371>.

139. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-1240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714526>.

140. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139722>.

141. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005;23:482-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534356>.

142. O'Farrell AM, Foran JM, Fiedler W, et al. An innovative phase I clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:5465-5476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654525>.

143. Zhang W, Konopleva M, Shi YX, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:184-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230792>.

144. Shah NP, Talpaz M, Deininger MW, et al. Ponatinib in patients with refractory acute myeloid leukaemia: findings from a phase 1 study. *Br J Haematol* 2013;162:548-552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691988>.

145. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1856-1862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212254>.

146. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013;121:4655-4662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613521>.

147. Serve H, Krug U, Wagner R, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3110-3118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897964>.

148. Krug U, Rollig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010;376:2000-2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131036>.

149. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* 2007;109:5129-5135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341661>.

150. Gardin C, Chevret S, Pautas C, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol* 2013;31:321-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248249>.

151. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776405>.

152. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy Improves Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:3924-3931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851554>.

153. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379:1508-1516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482940>.

154. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol*

2010;28:549-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026805>.

155. Burnett AK, Russell NH, Kell J, et al. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:2389-2395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385984>.

156. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* 2013;122:1384-1394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838349>.

157. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008;112:1638-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565853>.

158. Martinez-Cuadron D, Montesinos P, Oriol A, et al. Phase II trial to assess the safety and efficacy of clofarabine in combination with low-dose cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2014;93:43-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081577>.

159. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230772>.

160. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:562-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026804>.

161. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:556-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026803>.

162. Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood* 2004;103:1635-1640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14604977>.

163. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-2677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689805>.

164. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109:1114-1124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315155>.

165. Faderl S, Ravandi F, Huang X, et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. *Cancer* 2012;118:4471-4477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282348>.

166. Pollyea DA, Kohrt HE, Gallegos L, et al. Safety, efficacy and biological predictors of response to sequential azacitidine and lenalidomide for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:893-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033493>.

167. Pollyea DA, Zehnder J, Coutre S, et al. Sequential azacitidine plus lenalidomide combination for elderly patients with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2013;98:591-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23242596>.

168. Herr AL, Labopin M, Blaise D, et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2007;21:129-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128198>.

169. Storb R. Can reduced-intensity allogeneic transplantation cure older adults with AML? *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:85-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336258>.

170. Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;109:1395-1400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038533>.

171. Martino R, Valcarcel D, Brunet S, et al. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:33-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982504>.

172. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:401-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667478>.

173. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in

patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1796-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699879>.

174. Shook D, Coustan-Smith E, Ribeiro RC, et al. Minimal residual disease quantitation in acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9 Suppl 3:S281-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778853>.

175. Grimwade D, Vyas P, Freeman S. Assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* 2010;22:656-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805746>.

176. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119:332-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039260>.

177. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:495-503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220600>.

178. Grimwade D, Tallman MS. Should minimal residual disease monitoring be the standard of care for all patients with acute promyelocytic leukemia? *Leuk Res* 2011;35:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674017>.

179. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116:354-365. Available at: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=20385793>.

180. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28:2674-2681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439644>.

181. Falini B, Martelli MP, Bolli N, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood* 2011;117:1109-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030560>.

182. Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia* 2009;23:262-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020547>.

183. Hollink IH, Feng Q, Danen-van Oorschot AA, et al. Low frequency of DNMT3A mutations in pediatric AML, and the identification of the OCI-AML3 cell line as an in vitro model. *Leukemia* 2012;26:371-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21836609>.

184. Hou HA, Kuo YY, Liu CY, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications. *Blood* 2012;119:559-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077061>.

185. Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, et al. Prevalence and prognostic significance of FIt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;97:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133746>.

186. Weisser M, Kern W, Schoch C, et al. Risk assessment by monitoring expression levels of partial tandem duplications in the MLL gene in acute myeloid leukemia during therapy. *Haematologica* 2005;90:881-889. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996925>.

187. Lane S, Saal R, Mollee P, et al. A ≥ 1 log rise in RQ-PCR transcript levels defines molecular relapse in core binding factor acute myeloid leukemia and predicts subsequent morphologic relapse. *Leuk Lymphoma* 2008;49:517-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297529>.

188. Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, et al. Prognostic impact of minimal residual disease in CBFB-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:3724-3729. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625124>.

189. Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003;17:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764380>.

190. Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:3625-3632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965955>.

191. Varella-Garcia M, Hogan CJ, Odom LF, et al. Minimal residual disease (MRD) in remission t(8;21) AML and in vivo differentiation detected by FISH and CD34+ cell sorting. *Leukemia* 2001;15:1408-1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516101>.

192. Sexauer A, Perl A, Yang X, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML. *Blood* 2012;120:4205-4214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012328>.

193. Cloos J, Goemans BF, Hess CJ, et al. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia* 2006;20:1217-1220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16642044>.

194. Chou WC, Hou HA, Liu CY, et al. Sensitive measurement of quantity dynamics of FLT3 internal tandem duplication at early time points provides prognostic information. *Ann Oncol* 2011;22:696-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693296>.

195. Schiller J, Praulich I, Krings Rocha C, Kreuzer KA. Patient-specific analysis of FLT3 internal tandem duplications for the prognostication

and monitoring of acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2012;89:53-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458420>.

196. Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, et al. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:2854-2861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994285>.

197. Papadaki C, Dufour A, Seibl M, et al. Monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukaemia with NPM1 mutations by quantitative PCR: clonal evolution is a limiting factor. *Br J Haematol* 2009;144:517-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19055671>.

198. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol* 2011;29:2709-2716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555683>.

199. Kristensen T, Moller MB, Friis L, et al. NPM1 mutation is a stable marker for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukaemia patients with increased sensitivity compared to WT1 expression. *Eur J Haematol* 2011;87:400-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707751>.

200. Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia* 2006;20:1103-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541144>.

201. Barragan E, Pajuelo JC, Ballester S, et al. Minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia by mutant nucleophosmin (NPM1): comparison with WT1 gene expression. *Clin Chim Acta* 2008;395:120-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590714>.

202. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* 2009;114:2220-2231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587375>.

203. Stahl T, Badbaran A, Kroger N, et al. Minimal residual disease diagnostics in patients with acute myeloid leukemia in the post-transplant period: comparison of peripheral blood and bone marrow analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1837-1843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849383>.

204. Miglino M, Colombo N, Grasso R, et al. Nucleophosmin gene-based monitoring in de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia with nucleophosmin gene mutations: comparison with cytofluorimetric analysis and study of Wilms tumor gene 1 expression. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2214-2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475129>.

205. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002;100:59-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070009>.

206. Smith LL, Pearce D, Smith ML, et al. Development of a quantitative real-time polymerase chain reaction method for monitoring CEBPA mutations in normal karyotype acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2006;133:103-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512836>.

207. Cilloni D, Messa F, Arruga F, et al. Early prediction of treatment outcome in acute myeloid leukemia by measurement of WT1 transcript levels in peripheral blood samples collected after chemotherapy. *Haematologica* 2008;93:921-924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443273>.

208. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol* 2009;27:5195-5201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752335>.

209. Willasch AM, Gruhn B, Coliva T, et al. Standardization of WT1 mRNA quantitation for minimal residual disease monitoring in childhood AML and implications of WT1 gene mutations: a European multicenter study. *Leukemia* 2009;23:1472-1479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322206>.

210. Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3948-3952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090082>.

211. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012;120:1581-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649108>.

212. Buccisano F, Maurillo L, Gattei V, et al. The kinetics of reduction of minimal residual disease impacts on duration of response and survival of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006;20:1783-1789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838027>.

213. Maurillo L, Buccisano F, Del Principe MI, et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:4944-4951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606980>.

214. Maurillo L, Buccisano F, Spagnoli A, et al. Monitoring of minimal residual disease in adult acute myeloid leukemia using peripheral blood as an alternative source to bone marrow. *Haematologica* 2007;92:605-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488683>.

215. Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The use of receiver operating characteristic analysis for detection of minimal residual disease using five-color multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia identifies patients with high risk of relapse. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76:91-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727068>.

216. Feller N, van der Velden VH, Brooimans RA, et al. Defining consensus leukemia-associated immunophenotypes for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia in a multicenter setting. *Blood Cancer J* 2013;3:e129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23912609>.

217. Voskova D, Schnittger S, Schoch C, et al. Use of five-color staining improves the sensitivity of multiparameter flow cytometric assessment of minimal residual disease in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:80-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325851>.

218. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, et al. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med* 2009;9:113-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184328>.

219. Martin MG, Augustin KM, Uy GL, et al. Salvage therapy for acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without gemtuzumab ozogamicin and with concurrent or sequential G-CSF. *Am J Hematol* 2009;84:733-737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806665>.

220. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur J Haematol* 2008;80:115-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076637>.

221. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998;58:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625576>.

222. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99:939-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9432047>.

223. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:1210-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2045861>.

224. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2011;155:182-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848522>.

225. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Clofarabine combinations as acute myeloid leukemia salvage therapy. *Cancer* 2008;113:2090-2096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756533>.

226. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2492-2499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585697>.

227. Jensen MK, Johansen P, Stentoft J. Salvage therapy with low-dose cytosine arabinoside in refractory or relapsed acute non-lymphocytic leukaemia: a report on 25 patients. *Eur J Haematol* 1994;52:236-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8005235>.

228. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2012;53:110-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767242>.

229. Blum W, Klisovic RB, Hackanson B, et al. Phase I study of decitabine alone or in combination with valproic acid in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:3884-3891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679729>.

230. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 1997;15:833-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053511>.

231. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251531>.