

## 急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植

著者	石山 謙
著者別表示	Ishiyama Ken
雑誌名	The Japanese journal of clinical hematology = 臨床血液
巻	57
号	10
ページ	1928-1933
発行年	2016-01-01
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00026950">http://doi.org/10.24517/00026950</a>

急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植

Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia

石山 謙

金沢大学附属病院 血液内科

〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

Ken Ishiyama

Department of Hematology, Kanazawa University Hospital

13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

抄録

初発急性骨髄白血病に対する標準治療は確立され、高い完全寛解率が得られているが、長期予後については未だに満足ができるものではない。その改善には造血幹細胞移植が必要である。しかし、同種移植では高い移植関連死亡率が問題となるため、移植適応の決定に際しては過去のデータに基づいて慎重に判断する必要がある。

The standard treatment for de novo acute myeloid leukemia (AML) has been established. Although patients with AML achieve complete remission at high rates, the long-term prognosis for such patients remains unsatisfactory. It is therefore necessary to perform hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to improve their prognoses, however, a high rate of transplant-related mortality continues to be a problem associated with allogeneic HSCT. We therefore need to carefully determine the indications to safely perform HSCT based on historical data.

Key words: acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, risk status.

## 1. はじめに

初発急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)の治療は、アントラサイクリン系薬剤とシタラピンを組み合わせた、いわゆる 3+7 レジメンによる寛解導入療法と、引き続き行う 3-4 コースの地固め療法により'total cell kill'を目指す化学療法が確立されている。この治療により 65 歳以下初発 AML 患者の約 8 割は完全寛解(complete remission: CR)を得ることができる。しかし 5 年無病生存率は約 4 割にすぎないことから、化学療法が十分な長期生存率を期待できる治療法とは言い難い(1, 2)。一方、造血器腫瘍を対象とした新規薬剤が近年盛んに開発されている中で、AML に対しては、治療戦略を一変させるような薬剤の開発が進んでいない。そのため、予後の改善には造血幹細胞移植を行うしかないのが現状である。しかし、移植療法では、移植時の病期、前処置、移植片の種類等の治療成績に及ぼす因子が化学療法よりも多い。その結果、これまでに解析された移植成績の多くはヘテロな患者集団を含んでいるため、それを評価することは時に困難であった。近年、欧米および我が国でも同種移植データベースが整備され、病態ごとの移植成績が解析されるようになった結果、目の前の症例について予後を予測することがようやく可能になりつつある

一方、同種移植を行った場合には治療関連死亡が常に問題になる。移植後合併症の頻度は原病のコントロール状況にも依るが、移植時の全身状態によっても左右される。このため移植の適応は、disease-specific な因子(病期や病態)、patient-specific な因子(併存疾患を含めた全身状態)の両者を勘案した上で判断する必要がある。本稿では、AML の移植適応における両因子の意義を述べる。

## 2. 我が国における移植ガイドラインと初診時 AML の予後予測

日本造血細胞移植学会によるガイドライン(第 2 版、2014 年 5 月改訂)は 55 歳以下の AML 患者に対する移植適応を規定している。これによると、急性前骨髄球性白血病(APL)を除いた AML の第二以降の寛解期および再発進行期/寛解導入不応期に対しては同種移植を S: 標準治療、または CO: 移植を考慮しても良い、としている(表 1)。第一寛解期では予後を低リスク、標準リスク、高リスクの 3 群に分類し、標準リスクおよび高リスクでは同種移植が標準治療または移植を考慮しても良いと記載している。しかし、このガイドラインでは予後をどのように分類するかについて明確な記載がなく、Medical Research Council(MRC)(3) と South Western Oncology Group(SWOG)(4)による染色体核型による予後分類と、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドラインを例示している(5) (Accessed 2016 May 5.)。SWOG と MRC のガイドラインは、どちらも染色体核型により予後良好群、中間群、不良群の 3 群に分類している。しかし遺伝子異常が考慮されておらず、また提唱されたのは 2000 年前後であることから、AML の分類に当てはめるならば FAB 分類時代の分類である。一方 European Leukemia Net から出されたガイドライン(6)や NCCN ガイドラインは、染色体核型と遺伝子異常の両者を加味した予後分類であり、造血器腫瘍診断で現在主に用いている WHO 分類に準拠していると言える。本稿では、NCCN ガイドライン(表 2)の予後分類に従って移植適応を示す。

### 2.1. 第一寛解期、予後分類低リスクへの移植

Core binding factor (CBF)と呼ばれる inv(16)、t(16;16)、t(8;21)のいずれかの染色体核型をもつ AML は、化学療法による治療成績が良好であることから低リスク群に分類されている。しかし CBF 白血病であっても *c-kit* 変異がみられる場合には再発のリスクが高いことから、*c-kit* 変異陽性例は、NCCN ガイドラインの脚注に中間リスクと記載されている。染色体正常核型は本来予後分類標準リスクに分類されるが、予後不良の *FLT3*-internal tandem duplication (*FLT3-ITD*) 変異がなく *NPM1* 変異がみられる例と、*CEBPA* 単独変異が両方のアレルにみられる例は低リスクとされている。

JSHCT ガイドラインでは、この群への移植は DNR: 一般的には勧められない、とされている。寛解導入療法により CR が得られた場合には、地固め療法として大量シタラビン療法を 3 回繰り返すことが一般的である(1)。

### 2.2. 第一寛解期、予後分類標準リスクへの移植

この群には正常核型、トリソミー8 単独変異、t(9;11)、および染色体異常はあるが低リスクまたは高リスクと定義されている異常ではない例が含まれる。MRC AML10 研究では 35 歳未満の標準リスク群でのみ同種移植の有用性が示された(7)。しかしその後のメタアナリシスにより、標準リスク群および高リスク群の両方で同種移植による全生存率の改善が示されている(8, 9)。

JSHCT ガイドラインは、HLA 適合同胞がいる場合に S: 標準治療、HLA 適合非血縁からの移植は CO: 移植を考慮しても良い、としている。しかし近年、HLA-A, B, C, DRB1 がアリルレベルで適合している非血縁者間移植の成績は HLA 適合同胞間移植の成績と同等と報告されている(10)。また、骨髄バンクでのドナーコーディネイト期間中央値および最頻値が迅速コース導入前の 176 日から 147 日および 142 日から 123 日に短縮されていることから、発病後速やかに骨髄バンクへの登録を行うことにより、HLA 適合同胞とほぼ同時期に移植を行うことができる(11, 12)。これらのことから、アリルレベルで 8/8 一致の非血縁者ドナーからの移植は、HLA 適合同胞間移植の成績と変わらなくなっている可能性がある。一方、臍帯血移植は移植片を速やかに入手することができることや、HLA が A, B, DR の 6 座のうち 1-2 座不一致まで許容されることなどから、移植数は急速に増加している。しかし JSHCT ガイドラインでは GNR: 一般的には勧められない、とされている。これは、臍帯血移植が他の移植片を用いた移植と同等という成績が報告されている一方で、第一寛解期 AML では臍帯血移植の成績が劣るという報告(13)もあるためである。今後さらなる研究の成果が待たれる。

### 2.3. 第一寛解期、予後分類高リスクへの移植

3 つ以上の染色体異常を伴う複雑染色体核型、2 つ以上の常染色体モノソミーまたは 1 つの常染色体モノソミー+1 つ以上の構造異常(monosomal karyotype)、5 番/7 番染色体のモノソミーまたは長腕の欠失、11q23 異常(t(9;11)を除く)、inv(3)または t(3;3)、t(6;9)および t(9;22)がこ

の群に含まれる。また、*FLT3-ITD* 変異または *TP53* 変異を持つ正常核型症例は予後不良であるためこの群に含まれる。ただし、キナーゼ領域の変異や欠失をもつ *FLT3*-tyrosine kinase domain (*FLT3-TKD*) 変異が *FLT3-ITD* と同様に予後不良であるかどうかについては意見が分かっているため、この変異陽性例は高リスク群には含まれていない。高リスク群への同種移植の有用性は以前から報告されており(4, 14)、メタアナリシスでも先に記した標準リスクと共に有用性が確認されている(8, 9)。しかし、この群に分類される一部の病型では同種移植による予後の改善が十分とは言えず、新たな治療戦略の開発が必要である(15)。

JSHCT ガイドラインは、HLA 適合同胞または HLA 適合非血縁からの移植を S: 標準治療、臍帯血移植を CO: 移植を考慮しても良い、と規定している。しかしこの群は、第一寛解期に到達する可能性も高いとは言えないため、寛解導入療法の時点で、患者や家族に予後絶対不良であることを説明しながら、同種移植の準備を早期に開始する必要がある。

#### 2.4. 再発進行期/寛解導入不応期の移植

JSHCT ガイドラインでは、再発進行期/寛解導入不応期の移植を、移植片は問わず CO: 移植を考慮しても良い、としている。欧州のグループから報告された初回再発後 AML 症例の後方視的解析では、第一寛解維持期間、染色体異常、年齢、移植の既往の 4 因子で予後が予測できることが示されている。予後良好群では自家移植群も化学療法群と比べて良好な治療成績であったが、同種移植群は予後良好群、予後中間群、予後不良群いずれの群でも化学療法群の治療成績を上回っていた(16)。この結果から、化学療法後の再発症例に対しては同種移植が原則適応になると考えられる。

寛解導入療法を 2 回施行しても完全寛解が得られなかった初発 AML 例は一般に寛解導入不応例と呼ばれ、これらは初発 AML の約 2 割を占める。この群では同種移植の有用性が報告されており、移植適応があると考えられる(17, 18)。化学療法に不応であり移植を急ぐ必要があるため、HLA 適合同胞がない場合には臍帯血移植や HLA 半合致移植が選択される。

#### 2.5. 第二以降の寛解期移植

JSHCT ガイドラインでは第二以降の寛解期移植を、移植片は問わず S: 標準治療、としている。英国からの報告では、3 つの大規模試験に登録され、CR1 では移植を行わずにその後再発した症例の転帰が示されている(19)。第二寛解に到達した症例の約 2/3 が同種移植を受け、非移植群を有意に上回る治療成績であった。同様の結果は我が国のデータでも示されている(20)。これらの結果から、再発後であっても、寛解が得られた症例に対しては同種移植がよい適応と考えられる。

第二寛解が得られた例に対する同種移植成績が化学療法に比較して良好であることは、我が国の移植データベースの解析でも示されている(21)。(Accessed 2016 May 5.)。そのため、予後分類標準リスク群では、第一寛解期では移植を行わず、再発後の第二寛解で同種移植を行う、という戦略も考えられる。しかし、第一寛解で移植を行わなかった例が、再発後に第二寛

解に入るかどうかの確証はない。上述の英国および本邦の報告では、初回再発後に第二寛解が得られた例は全体の約半数であった。また、再発後に第二寛解が得られるかどうかを予測する方法が現時点では確立されていない。一方、第二寛解が得られなかった場合の予後は仮に移植を行ったとしても極めて不良である。これらのことから、第一寛解期に移植を行うかどうかは、その時点での微小残存病変や臓器障害を評価し、第一寛解期に移植を行わないことのリスクを患者や家族に十分説明したうえで決定する必要がある。

### 3. 急性前骨髄球性白血病に対する移植

t(15;17)または *PML-RAR $\alpha$*  をもつ急性前骨髄球性白血病に対しては、全トランス型レチノイン酸 (all trans retinoic acid; ATRA) と化学療法の併用療法や、亜ヒ酸 (arsenic trioxide; ATO) により、約 8 割の患者で *PML-RAR $\alpha$*  mRNA が陰性となる。約 2 割の患者は再発するが、多くの症例で第二寛解が得られる。第二寛解に到達した例を対象として、自家移植と、ATO または ATO+ATRA による地固め療法を比較した試験では、前者が有意に優れていたと報告されている(22)。また、第二寛解症例に対する自家移植と同種移植の比較では、自家移植が同種移植よりも有意に優れていた(23)。ただしこの研究は、第二寛解期に微小残存病変が陽性であった症例に対しては同種移植の方が優れている可能性を報告している。

JSHCT ガイドラインではこれらのデータを反映して、第一および第二寛解期の同種移植は GNR: 一般的には勧められない、としている。また、第二寛解期であっても微小残存病変が陰性の場合には自家移植を S: 標準治療、としている。一方、再発進行期/寛解導入不応期症例に対しては、移植片は問わず同種移植を CO: 移植を考慮しても良い、自家移植は GNR としている。

### 4. 高齢者に対する移植

加齢による臓器予備能の低下は生理的な変化であり避けることができない。このため、高齢者に対する同種移植は不可能とかつては考えられていた。しかし骨髄非破壊的移植、いわゆるミニ移植の開発により、同種移植が施行可能な年齢の上限は引き上げられ、80 歳前後の症例に対する移植成功例の報告も散見されるようになった。ただし、JSHCT ガイドラインが移植適応を規定しているのは、上述のように 55 歳以下患者のみである。このため高齢者に対して移植を検討する場合には、化学療法とミニ移植のそれぞれの優劣を症例ごとに判断する必要がある。一方、高齢者を対象とした治療成績は化学療法分野でも移植分野でも多くはない。そのため、移植を行うかどうかは、患者や家族に対して十分に情報を提供し、移植チームで議論を重ねた上で決める必要がある。代表的な研究として、60 歳代の APL を除く第一寛解 AML に対し、化学療法による地固め療法と同種移植を比較した結果が米国から報告されている(24)。この研究では同種移植群が、無白血病生存率や再発率において有意に優れていたものの、同種移植群では非再発死亡が有意に高かった。このため、全生存率は同種移植群が化学療法群より高かったが有意差はみられなかった。同種移植の適応を判断する際には、併存疾患を含めた患者の全身状態を考慮する必要があることは緒言でも触れたが、高齢患者においてはそれら(25)に加え

て社会的背景も勘案する必要がある。

#### 5. 併存疾患、全身状態と移植の適応

自家移植ではあまり問題にならないが、同種移植では治療関連死亡が約2~3割で起こりうる。このため、同種移植を選択する場合にはその危険性を患者と家族に十分説明したうえで同意を取る必要がある。治療関連死亡のリスクを評価する方法としてHCT-CIやEBMT risk score等が提唱され(26, 27)、臨床現場で用いられている。しかし、HCT-CIの妥当性を検証する我が国の前向き研究では、改良が必要であることを示唆する結果であったことから(28)、治療関連死亡を予測するためにはさらなる検討が必要と思われる。

#### 6. おわりに

近年の基礎研究の成果により、AMLの病態は複雑であることが徐々に明らかにされつつある。かつての形態学的な診断だけでは治療戦略が立てられず、染色体検査や遺伝子異常の検索が不可欠な時代になった。また移植データベースが整備されたことにより、病態ごとの移植成績が次々と報告されている。しかし我々が患者に対し治療を選択する際には、病態や全身状態、社会的背景等のさまざまな因子を考慮する必要があり、フィットするデータを見つけ出すことはなかなか難しい。既存データを各症例に外挿し移植の適応を判断する場合には、そのデータが作られた背景と結果をしっかりと理解する必要がある。

Table 1. The indications for hematopoietic stem cell transplantation in AML patients (except APL).

Table 2. The risk status according to the NCCN guidelines version 1, 2016.

Table 3. The indications for hematopoietic stem cell transplantation in APL patients.

#### References

1. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366-72.
2. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute

- myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2358-65.
3. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, 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(7):2322-33.
  4. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, 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(13):4075-83.
  5. Network NCC. Acute Myeloid Leukemia, Version 1, 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 2016 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)].
  6. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, 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(3):453-74.
  7. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, 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(2):385-400.
  8. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301(22):2349-61.
  9. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005;103(8):1652-8.
  10. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012;119(10):2409-16.
  11. 日本骨髄バンク. コーディネート期間 (2015 年度実績) [Available from: <http://www.jmdp.or.jp/coordinate/kanri/co-kikan-2015do.pdf>].

12. 日本骨髄バンク. コーディネート期間 (2003年1月~12月実績)  
[Available from: <http://www.jmdp.or.jp/coordinate/kanri/co-kikan-20031-12.pdf>.
13. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2009;113(8):1631-8.
14. Suci S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, 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(4):1232-40.
15. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WL, Gratwohl AA, Passweg JR, Pabst T, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2140-6.
16. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1969-78.
17. Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2011;25(5):808-13.
18. Othus M, Appelbaum FR, Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Neville T, et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):559-64.
19. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1293-301.
20. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Sakura T, Kanamori H, et al. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica*. 2010;95(11):1857-64.
21. 日本造血細胞移植データセンター. 日本における造血細胞移植. 平成26年度全国調査報告書 Ⅲ. 移植アウトカムの成績、AML症例での生存曲線2016 [Available from: <http://www.idchct.or.jp/data/report/2014/3-3-2.pdf>.
22. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, Lakshmi KM, Balasubramanian P, Viswabandya A, 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(11):1479-84.

23. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, Thomas X, Sanz M, 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(1):120-6.

24. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, Perez WS, George SL, Mrozek K, 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(12):1796-803.

25. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA*. 2011;306(17):1874-83.

26. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):749-56.

27. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.

28. Nakaya A, Mori T, Tanaka M, Tomita N, Nakaseko C, Yano S, et al. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1553-9.

Table 1. Indication for hematopoietic stem cell transplantation in AML patients (except APL)

予後分類		同種移植			自家移植
		HLA適合同胞	HLA適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期	低リスク	GNR	GNR	GNR	Dev
	標準リスク	S	CO	GNR	Dev
	高リスク	S	S	CO	Dev
第二以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期/寛解導入不応期		CO*	CO*	CO*	GNR

\* 移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとしたが、若年患者などでは積極的に行われることが多い。

S : standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO : clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev : developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR : generally not recommended 一般的には勧められない

Table 2. Risk status by NCCN guidelines version 1, 2016.

<u>RISK STATUS</u>	<u>CYTOGENETICS</u>	<u>MOLECULAR ABNORMALITIES</u>
Favorable-risk <sup>5</sup>	Core binding factor: inv(16) <sup>2,3</sup> or t(16;16) <sup>2</sup> or t(8;21) <sup>2</sup> t(15;17)	Normal cytogenetics: NPM1 mutation in the absence of FLT3-ITD or isolated biallelic CEBPA mutation
Intermediate-risk	Normal cytogenetics +8 alone t(9;11) Other non-defined	
Poor-risk	Complex (≥3 clonal chromosomal abnormalities) Monosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) <sup>4</sup>	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation <sup>6</sup> TP53 mutation

Table 3. Indication for hematopoietic stem cell transplantation in APL patients

	同種移植			自家移植
	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	臍帯血	
第一寛解期    MRD (－)	GNR	GNR	GNR	GNR
第二寛解期    MRD (－)	GNR	GNR	GNR	S
再発進行期 / 寛解導入不応期	CO	CO	CO	GNR

S : standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

CO : clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev : developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR : generally not recommended 一般的には勧められない