

c-KIT exon 10 遺伝子変異陽性の t(8;21) を伴う急性骨髄性白血病の 1 例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

松井 道志 日野 賢次郎 田村 直紀 宮原 裕子 伊藤 満

(独立行政法人国立病院機構京都医療センター 血液内科)

奥野 芳章

要 旨

69歳男性。胃びまん性大細胞B細胞リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma: DLBCL）に対してR-CHOP療法6コース実施し寛解を維持していた。治療終了約2年後に末梢血中に芽球の出現を認めた。骨髄検査で芽球15.6%、白血病キメラ遺伝子スクリーニングで*RUNX1-RUNX1T1* 遺伝子変異陽性を認め急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia: AML）と診断された。*KIT* 遺伝子変異解析では exon 10 p. Lys546= を認めた。daunorubicin（DNR）と cytosine arabinoside（Ara-C）による寛解導入療法を施行し、完全寛解を獲得した。地固め療法として大量 Ara-C 療法を3コース行い治療を終了した。治療終了から11ヶ月後も再発なく経過している。*RUNX1-RUNX1T1* 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病における *KIT* 遺伝子変異は、exon 17 変異の場合は予後不良とされるが、この症例での変異は exon 10 であったため、予後への影響は少ないと判断し、造血幹細胞移植を施行せず、化学療法で治療を終了した。その妥当性の判断については議論が必要であるが、興味深い症例であり文献的考察を加えて報告する。

(京市病紀 2022; 42: 10-13)

Key words: 急性骨髄性白血病, t(8;21), *c-KIT*

緒 言

RUNX1-RUNX1T1 遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病は core binding factor (CBF) -acute myeloid leukemia (AML) と総称される¹⁾。

CBF-AML は daunorubicin (DNR) や idarubicin (IDR) と cytosine arabinoside (Ara-C) による標準的寛解導入療法、Ara-C 大量療法による地固め療法が有効であることが示されている。CBF-AML は予後良好の AML と考えられているが約40%の症例は再発し予後不良となる症例も存在する。近年になってAMLの予後に関して遺伝子変異による層別化が行われるようになり、CBF-AML において約25%認められる *KIT* 変異が予後因子として注目されている。

症 例

69歳男性、X-2年に胃びまん性大細胞B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL）（stage II）と診断され前医にてR-CHOP療法を6コース施行し完全寛解を維持していた。X年4月2日に前医定期受診時に末梢血中に芽球3%を認めた。骨髄検査では芽球16%を認め、白血病キメラ遺伝子スクリーニングでは *RUNX1-RUNX1T1* 陽性であった。AMLの診断で4月23日に当科へ紹介され入院となった。既往歴は胃DLBCLの他、胃空腸バイパス術後、尋常性乾癬があった。

入院時現症は意識清明、体温36.8℃、脈拍60回/分、血圧122/65 mmHg、呼吸回数16回/分だった。口腔内に口内炎や出血斑を認めず、扁桃腫大や発赤を認めなかった。表在リンパ節は触知しなかった。心音は整、心雑音聴取せず、肺音は清、雑音聴取しなかった。腹部は

平坦、軟で圧痛なく、腸蠕動音正常、肝脾触知しなかった。四肢は浮腫や関節痛を認めなかったが四肢末梢に知覚障害、疼痛を認めた。皮膚は紅斑、紫斑とも認めなかった。

末梢血検査所見ではWBC 3,900/μLであったが白血球分画では芽球2.0%を認めた。Hb 12.6 g/dL、Plt 10.7 × 10⁴/μLと貧血、血小板減少を認めた。生化学ではT-bil 1.3 mg/dLと軽度上昇を認めたが他の異常は認めなかった。凝固異常を認めなかった。生理検査では心電図、心エコーで異常を認めなかった。画像検査では胸部レントゲン、体幹CTでは異常を認めなかった。骨髄検査では塗抹標本でmyeloperoxidase (MPO) 陽性芽球を16.8%認めた。芽球は中型でAuer小体を認めた。表面抗原検査では芽球領域にCD13, CD33, CD34, CD56, HLA-DR 陽性の異常細胞集団を認めた。染色体検査では46, XY, t(8;21)(q22;q22)を認め、遺伝子検査では *RUNX1-RUNX1T1*: 3.2 × 10⁵ copy/μgRNA を認めた。*c-KIT* 遺伝子変異検査では *KIT* 変異陽性 (exon 10 p. Lys546=) (解析 exon: 8, 10, 11, 17) を認めた。

以上より *RUNX1-RUNX1T1* 遺伝子変異陽性 CBF-AML, *c-KIT* 変異陽性 (exon 10 p. Lys546=) と診断した。寛解導入療法としてDNR40 mg/m² 3日間点滴および、Ara-C100 mg/m² 7日間持続点滴を4月26日から開始した。発熱性好中球減少症を合併したが、末梢血芽球、骨髄中芽球は速やかに消失し血液学的完全寛解への導入に成功した。地固め療法としてAra-C大量療法2 g/m² 点滴、12時間毎5日間を3コース行い、こちらも重症合併症なく治療を完遂した。完全寛解維持を確認しX年10月治療を終了した(図1)。X+1年9月の時点で寛解を維持している。

考 察

t(8;21)(q22;q22)やinv(16)(p13.1q22)の染色体異常を有するAMLは、CBF-AMLと総称され、標準的寛解導入療法、高容量AraC療法による地固め療法が有効であることが示されている²⁾。

CBF-AMLは予後良好のAMLと考えられているが、約40%の症例は再発し、予後不良となる症例も存在する³⁾。

*KIT*変異はAML全体では4-5%程度にしか認められないが、CBF-AMLでは約25%に*KIT*変異を認めており、予後因子として注目されている⁴⁾。

*c-KIT*遺伝子はヒト染色体上の4q12に位置し、21のexonをもち976のアミノ酸に翻訳される。*c-KIT*分子はⅢ型受容体チロシンキナーゼに属し、SCFR (stem cell factor receptor)もしくはCD117と呼ばれている。細胞外に免疫グロブリン様ドメインを5つもち、膜貫通ドメイン、膜近傍ドメイン、キナーゼインサートを挟む2つのキナーゼドメインからなる。生体における主な役割は造血、メラニン形成、配偶子形成である。リガンドはSCF (stem cell factor)でありSCFが細胞外ドメインに結合すると二量体を形成してキナーゼ領域のチロシン残基をリン酸化、細胞内シグナル伝達を活性化させ、分化や増殖、自己複製に重要な役割を果たす⁵⁾。

*KIT*変異は主に細胞外領域(exon8)、膜貫通領域から傍膜貫通領域(exon10-11)、チロシンキナーゼ領域(exon17)の3か所に認められ、これらの変異が生じると、リガンド非依存性に*KIT*受容体はリン酸化して恒常的にその下流シグナルを活性化させる^{3), 5)}。

*RUNX1-RUNX1T1*変異陽性CBF-AMLにおける*c-KIT*変異が早期再発や予後不良因子であるとする報告がある一方で予後に影響を与えないとする報告も存在する⁶⁾。

*c-KIT*変異が予後不良因子であるとする報告では*c-KIT*変異の中でもexon17変異、その中でもD816変異陽性が予後不良としている報告がある。

CairolisらはCBF-AML 67例の解析で、D816変異を有する群は*c-KIT*変異陰性群と比べ、再発率高値、OS低値だったがD816以外の*c-KIT*変異を有する群は、*c-KIT*変異陰性群との間に再発率、OSに有意差がなかったと報告した⁴⁾。

Yuiらは1stCRを達成したCBF-AML 136例の解析を行ったところ、*KIT*変異の中でもD816変異を有する症例のみが予後不良であったとした⁷⁾。

また、本邦のCBF-AMLを解析したJALSG CBF-AML209-*KIT* Studyでは1stCRを達成したCBF-AML 199例の*KIT*遺伝子exon8, 10-11, 17の変異を分析したところ、t(8;21)AML患者ではexon17変異例のみが*KIT*非変異例に比しRFSが有意に劣っていた³⁾。

本症例は*c-KIT*変異陽性*RUNX1-RUNX1T1*変異陽性AMLであったが*KIT* exon10変異であり予後への影響は少ないと判断した。そのため寛解導入療法後、第一寛解期での造血幹細胞移植の適応ではないと判断し大量AraC療法による地固め療法後、寛解を確認し治療終了とした。

一方で*c-KIT*変異陽性*RUNX1-RUNX1T1*変異陽性AMLに対する至適治療は確立されていない。これまで同種造血幹細胞移植やgemtuzumab ozogamicin (GO), dasatinibなどが有効であったとされている。

Wuらは2011年から2017年に診断された195名のCBF-AML (内*RUNX1-RUNX1T1*陽性AML134名)の解析を行い、*c-KIT* exon17変異陽性*RUNX1-RUNX1T1*陽性AMLで第一寛解期での同種造血幹細胞移植は無病生存率を改善させると報告した⁸⁾。

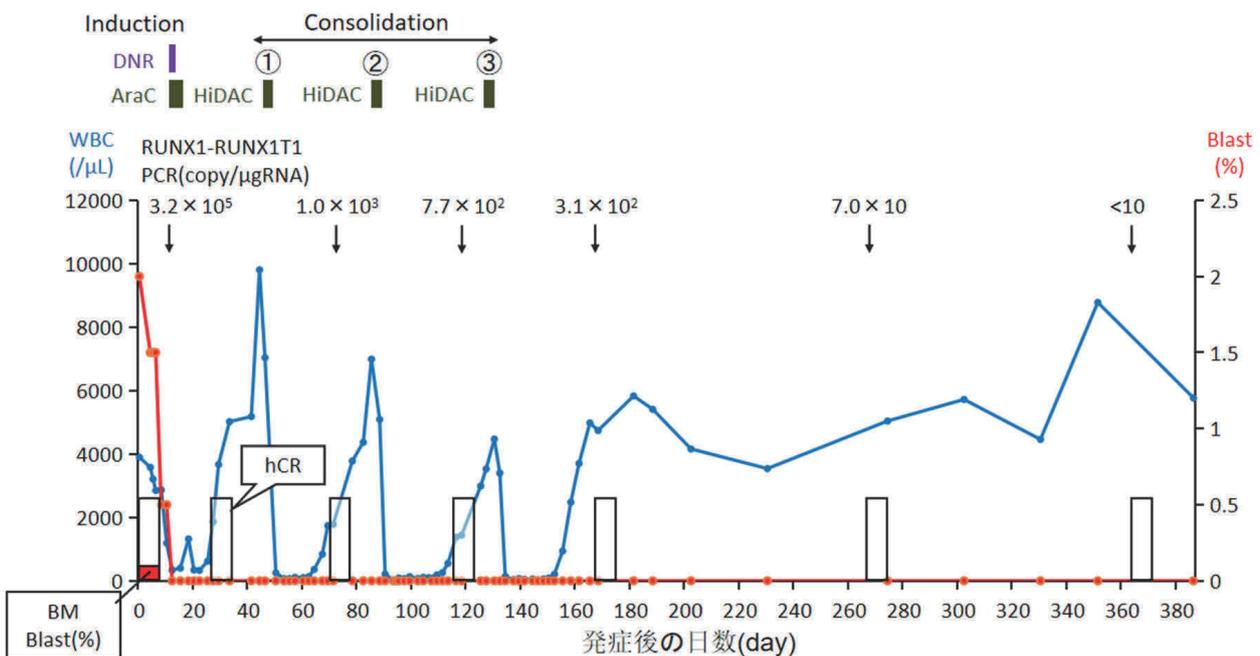


図1

Tarlock らは小児 CBF-AML に対して標準化学療法と GO 併用療法を比較した第Ⅲ相試験を行った。予後解析では GO の併用と *KIT* 変異の有無を比較すると *KIT* exon17 に変異を認める症例は GO を併用することで再発率の低下、無病生存率を改善させる傾向を認めた⁹⁾。

Marcucci らは 61 名の CBF-AML に対して標準化学療法に加えて dasatinib 併用療法を行い評価した¹⁰⁾。寛解導入療法、地固め療法にそれぞれ datatinib を併用し、12 か月 dasatinib で維持療法を行った。90% が寛解導入に成功した。*KIT* 変異陽性 CBF-AML を 12% に認めたが *KIT* 変異の有無で無病生存率や全生存率に差は認めなかった¹⁰⁾。*KIT* 変異陽性 CBF-AML の予後不良を dasatinib が克服できる可能性を示したという点は評価できるが、この研究では exon17 変異に対する評価が行われていない点を考慮する必要がある。

結 語

今回我々は *c-KIT* exon10 変異陽性 *RUNX1-RUNX1T1* 陽性 AML の一例を経験した。*RUNX1-RUNX1T1* 陽性 AML は予後良好とされる一方で *c-KIT* 変異陽性例、特に exon17 変異陽性例は予後不良である可能性があるが、至適治療は現在確立されていない。今後、*c-KIT* 変異陽性例の予後評価や至適治療が明らかとなっていくことを期待する。

引 用 文 献

- 1) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al : The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127(20) : 2391-2405.
- 2) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al : Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129(4) : 424-447.
- 3) Ishikawa Y, Kawashima N, Atsuta Y, et al : Prospective evaluation of prognostic impact of *KIT* mutations on acute myeloid leukemia with *RUNX1-RUNX1T1* and *CBFB-MYH11*. *Blood Adv* 2020 ; 4(1) : 66-75.
- 4) 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(9) : 3463-3468.
- 5) Lennartsson J, Rönstrand L : Stem cell factor receptor/*c-Kit*: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2012 ; 92(4) : 1619-1649.
- 6) Chen W, Xie H, Wand W, et al : Prognostic Significance of *KIT* Mutations in Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS One* 2016 ; 11(1) : e0146614.
- 7) Yui S, Kurosawa S, Yamaguchi H, et al : D816 mutation of the *KIT* gene in core binding factor acute myeloid leukemia is associated with poorer prognosis than other *KIT* gene mutations. *Ann Hematol* 2017 ; 96(10) : 1641-1652.
- 8) Wu TM, Xue SL, Li Z, et al : Prognostic value of *KIT* and other clonal genetic mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Zhonghua xueyaxue zazhi* 2021 ; 42(8) : 646-653.
- 9) Tarlock K, Alonzo T, Wand Y, et al : Functional Properties of *KIT* Mutations Are Associated with Differential Clinical Outcomes and Response to Targeted Therapeutics in CBF Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2019 ; 25(16) : 5038-2048.
- 10) Marcucci G, Geyer S, Laumann K, et al : Combination of dasatinib with chemotherapy in previously untreated core binding factor acute myeloid leukemia : CALGB 10801. *Blood Adv* 2020 ; 4(4) : 696-705.

Abstract

Case Report of Acute Myeloid Leukemia with *c-KIT* t(8;21) Exon10 Mutation

Masashi Matsui, Kenjiro Hino, Naoki Tamura, Yasuko Miyahara and Mitsuru Ito

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

Yoshiaki Okuno

Department of Hematology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 69-year-old male diagnosed with gastric diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) was in remission after receiving 6 courses of R-CHOP therapy which consisted of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine and prednisolone. Myeloblasts were detected in the peripheral blood approximately two years after the treatment. The results of the bone marrow examination revealed 15.6 % myeloblasts. Mutation of the *RUNX1-RUNX1T1* gene was detected in the screening of chimeric genes related to leukemia and the patient was diagnosed with acute myeloid leukemia (AML). The *KIT* gene mutation analysis revealed the mutation exon 10p.lys546=. Remission induction therapy consisting of daunorubicin (DNR) and cytosine arabinoside (Ara-C) was conducted, and complete remission was achieved. Consolidation therapy consisting of three courses of large dose Ara-C therapy was conducted. At 11 months after the treatment, no recurrence was observed. Among the *KIT* gene mutations identified in AML with mutation in the *RUNX1-RUNX1T1* gene, the exon 17 mutation has a poor prognosis. However, since the mutation exon 10 found in the present case was considered to have little effect on the prognosis, we conducted chemotherapy without hematopoietic stem cell transplantation. Whether this decision was appropriate requires verification. Discussion with a review of the literature is given on this interesting case.

(J Kyoto City Hosp 2022; 42:10-13)

Key words: Acute myeloid leukemia, t(8;21), *c-KIT*