

## 【原著・臨床】

## 固形癌治療後に発症した治療関連白血病/骨髄異形成症候群 6 例の経験

名取 一彦・和泉 春香・石原 晋・長瀬 大輔  
藤本 吉紀・加藤 元浩・梅田 正法・倉石 安庸

東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科\*

(平成 19 年 1 月 9 日受付・平成 19 年 3 月 8 日受理)

悪性腫瘍の治療後に発症する白血病 (therapy-related leukemia; TRL), あるいは骨髄異形成症候群 (therapy-related myelodysplastic syndrome; T-MDS) は悪性腫瘍の治療上重要な問題となっている。われわれは固形癌治療後に発症した TRL, T-MDS の 6 例 (TRL: 3 例, T-MDS: 3 例) を経験したので報告する。6 例の TRL および T-MDS に先行した病型は小細胞肺癌 1 例, 非小細胞肺癌 2 例, 腎癌 2 例, 食道癌 1 例, 胃癌 1 例, 前立腺癌 1 例であり, うち 2 例は重複癌であった (小細胞肺癌 + 前立腺癌, 食道癌 + 腎癌)。固形癌の治療については術後化学療法が施行された症例が 3 例, 化学療法と放射線療法の併用療法が施行された症例が 2 例, 手術療法単独症例が 1 例であった。骨髄液染色体検索で異常を認めた症例は 4 例であった。TRL と T-MDS の治療と予後については TRL では 2 例に対しては併用化学療法が施行されたが, いずれも完全寛解 (complete remission; CR) は得られなかった。しかし, FAB 分類 (French-American-British classification) による M3 症例では all-trans retinoic acid による分化誘導療法にて CR を得ることができた。T-MDS の 3 例に対しては化学療法は施行せず, 支持療法のみが施行された。現在までに T-MDS の 2 例が生存中であり, 4 例は死亡し, 死因は 1 例が固形癌 (小細胞肺癌), 3 例が TRM あるいは T-MDS によるものであった。

今後, 悪性腫瘍の治療において TRL あるいは T-MDS の発症を防げるようにするには本症の臨床的および生物学的病像をさらに解明していく必要がある。

**Key words:** solid cancer, therapy-related leukemia, myelodysplastic syndrome

悪性腫瘍に対する治療後に白血病または骨髄異形成症候群が発症することがあり, 治療関連白血病 (therapy-related leukemia; TRL) または治療関連骨髄異形成症候群 (therapy-related myelodysplastic syndrome; T-MDS) と呼ばれている。

急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia; AML) における TRL の占める割合は 10~30% とされ, その発症頻度は社会の高齢化そのもの, および悪性腫瘍に対して化学療法が施行される機会が多くなったこと, そしてその化学療法によって悪性腫瘍症例の予後が改善していることなどから高くなりつつあるとされている<sup>1,2)</sup>。また, TRL が最初に問題になったのはホジキン病 (Hodgkin's disease; HD) に対する MOPP 療法 (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisolone) による治療後に 10% 前後の TRL の発症が認められることが 1980 年代の初頭に判明してからであるが, その後, 小児癌における非造血器腫瘍の治療後の TRL が問題となり, さらに成人における固形癌の治療後の TRL についても注目されるようになったといえる<sup>1)</sup>。

現在, TRL および T-MDS の一次腫瘍の病型については造血器腫瘍では HD, 非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lym-

phoma; NHL), 多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) での報告が多く<sup>3-5)</sup>, 固形癌では乳癌, 卵巣癌などが多くとされている<sup>3,6)</sup>。従来, 造血器腫瘍の治療後の TRL および T-MDS についての報告は多数みられるのに比較して, 成人における固形癌治療後の TRL あるいは T-MDS に関して検討した報告は少ないといえる。今回, われわれは現在までに経験した TRL および T-MDS のうち造血器腫瘍治療後の症例を除いた 6 例の固形癌治療後の TRL あるいは T-MDS について検討したので報告する。

## I. 対象と方法

1988 年から 2004 年までの 6 年間に経験した AML, MDS は各々 220 例, 92 例であり, そのうち TRL は 10 例, T-MDS は 7 例であった。TRL 10 例中 7 例および T-MDS 7 例中 4 例は造血器腫瘍の治療後に発症した症例であった (MM: 6 例, NHL: 4 例, 原発性マクログロブリン血症: 1 例)。今回, 対象とした症例はこれら 11 例を除いた固形癌の治療後に発症した 6 例 (TRL: 3 例, T-MDS: 3 例) であり, これら 6 例につき先行した腫瘍型, 先行した腫瘍に対する治療法, およびその効果, TRL, T-MDS

\*東京都大田区大森西 6-11-1

Table 1. Patient profiles

Case	Age *	Gender	Primary cancer	Primary cancer treatment	Time to TRL or T-MDS (mos)	Type of TRL or T-MDS (FAB classification)
1	70	F	NSCLC	Surg. + CT	24	TRL (M2)
2	67	M	SCLC, Prostate Ca.	CT + RT	23	TRL (M3)
3	75	M	Esophageal Ca., Renal Cell Ca.	RT + CT	75	T-MDS (RAEB)
4	67	M	Renal Cell Ca.	Surg. + CT	108	T-MDS (RA)
5	67	M	NSCLC	Surg.	25	T-MDS (RA)
6	72	M	Gastric Ca.	Surg. + CT	35	TRL (M2)

\*: at diagnosis of TRL or T-MDS, F: female, M: male, NSCLC: nonsmall-cell lung cancer, SCLC: small-cell lung cancer, Ca.: cancer, Surg.: surgery, CT: chemotherapy, RT: radiotherapy, TRL: therapy-related leukemia, T-MDS: therapy-related myelodysplastic syndrome, mos: months, FAB: French-American-British, RAEB: refractory anemia with excess of blasts, RA: refractory anemia

Table 2. Karyotypes

Case	TRM or T-MDS (FAB classification)	Karyotype
1	TRL (M2)	46,XY,t(7p-;11p+),16p+
2	TRL (M3)	48,XY,inv(9)(p11q13), + 13,t(15;17)(p22;q1-21), + 21
3	T-MDS (RAEB)	47,XY,ins(2;?)(p11;?), -7,add(11)(q13), + 21, -22, + mar1 × 2
4	T-MDS (RA)	46,XY
5	T-MDS (RA)	46,XY
6	TRL (M2)	46,idem;11,del(20)(q1?)

TRL: therapy-related leukemia, T-MDS: therapy-related myelodysplastic syndrome, FAB: French-American-British, RAEB: refractory anemia with excess of blasts, RA: refractory anemia

発症までの期間、発症した TRL, T-MDS の病型、治療法、治療効果、予後について検討した。

AML および MDS の病型分類は FAB (French-American-British) 分類<sup>7,8)</sup>に準拠した。

## II. 結 果

### 1. 症例の背景

対象とした 6 例の男女比は 5:1, TRL あるいは T-MDS の発症時の年齢中央値は 69 歳であり (67~75 歳)、一次癌の発症から TRL あるいは T-MDS の発症までの期間の中央値は 30 カ月であった (23~108 カ月)。先行した固形癌の腫瘍型は非小細胞肺癌 (2 例)、小細胞肺癌 (1 例)、前立腺癌 (1 例)、食道癌 (1 例)、腎癌 (2 例)、胃癌 (1 例) の 6 種であり、2 例では重複癌であった (少細胞肺癌 + 前立腺癌, 食道癌 + 腎癌)。先行した固形癌に対する治療としては手術療法のみで症例が 1 例、手術療法および化学療法が施行されていた症例が 3 例、放射線療法および化学療法が施行されていた症例が 2 例であった。TRL が 3 例、T-MDS が 3 例であり、その病型は TRL では M2 が 2 例、M3 が 1 例であり、T-MDS では refractory anemia が 2 例、refractory anemia with excess of blasts (RAEB) が 1 例であった (Table 1)。

### 2. 染色体検索

全例に骨髄液染色体検索が施行され、6 例中 4 例に異常所見が認められた (Table 2)。

### 3. 固形癌の治療内容

肺癌症例 3 例のうち 1 例は扁平上皮癌で部分切除術が施行され、術後化学療法として carboplatin (CBDCA) と etoposide (VP-16) の併用療法が 10 コール施行されており (症例 1)、1 例は小細胞肺癌と前立腺癌の同時性重複癌であり、小細胞肺癌に対して cisplatin (CDDP) と VP-16 の併用化学療法を 4 コール施行後に放射線療法 (50 Gy) が施行され、その後、CDDP と irinotecan (CPT-11) の併用化学療法、CPT-11 単独療法、さらに docetaxel の単独療法が施行されており (症例 2)、1 例は扁平上皮癌の診断で右肺全摘施行後は術後化学療法は施行せずに経過観察されていた (症例 5)。食道癌症例 (腎癌との重複癌症例) では CDDP と 5-fluorouracil の併用化学療法と放射線療法の併用療法が施行されたが、肝障害の出現により化学療法は 2 コールで中止して放射線療法単独に切り替え、60 Gy の照射を施行することにより著効を得ていた (症例 3)。腎癌症例は手術療法後に CDDP, vinblastine, adriamycin による化学療法が施行されていた (症例 4)。胃癌症例は全摘後に術後化学療法として tegafur が投与されたが副作用のために 1 カ月で中止されていた (症例 6)。

なお、各症例の化学療法薬の総投与量を Table 3 に示した。

### 4. TRL/T-MDS に対する治療

TRL の 2 例は FAB 分類で M2 であり、初回寛解導入

Table 3. Total doses of anticancer agents

Case	Total Dose (mg/body)										
	CBDCA	CDDP	VP-16	DTX	CPT-11	5FU	VLB	ADM	MTX	FT	RT
1	4,500		5,250								+
2		660	1,680	1,080	320						
3		200				8,000					+
4		220					30	90	270		
5											
6										9,000	

CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin, VP-16; etoposide, DTX: docetaxel, CPT-11: irinotecan, 5FU: 5-fluorouracil, VLB: vinblastine, ADM: adriamycin, MTX: methotrexate, FT: tegafur, RT: radiotherapy

Table 4. Therapeutic effects and prognosis for TRL or T-MDS

Case	Type of disease	Treatment	Response	OS (mos)	Cause of death
1	M2	DCMP	PR	27	TRL
2	M3	ATRA	CR	1	Primary Ca.
3	RAEB	Palliative Care	—	6	T-MDS
4	RA	Palliative Care	—	23 +	alive
5	RA	Palliative Care	—	18 +	alive
6	M2	DC	NE	2	TRL

TRL: therapy-related leukemia, T-MDS: therapy-related-myelodysplastic syndrome, RAEB: refractory anemia with excess of blasts, RA: refractory anemia, DCMP: daunomycin (DM), cytosine arabinoside (Ara-C), 6-mercaptopurine, prednisolone, DC: DM, Ara-C, ATRA; all-trans retinoic acid, PR: partial remission, CR: complete remission, NE: nonevaluable, Ca.; cancer, OS: overall survival, mos: months

療法として1例ではDCMP療法 (daunomycin (DM), cytosine arabinoside (Ara-C), 6-mercaptopurine, prednisolone), 他の1例ではDC療法 (DM, Ara-C) が施行された。DCMP療法施行例では完全寛解 (complete remission; CR) に至らず, DC療法施行例では骨髄抑制期に肺出血で死亡した。M3症例はall-trans retinoic acid (ATRA) 45 mg/m<sup>2</sup>/日の内服による分化誘導療法により1カ月でCRに至った。T-MDSについては化学療法が施行された症例はなく, 全例に補充療法が施行された (Table 4)。

#### 5. 予後・死因

T-MDS症例の3例中2例は現在生存中で, 観察期間は各々23カ月, 18カ月である。T-MDS症例中死亡した1例はRAEBからAMLに移行したが, 高齢であること, および全身状態がきわめて不良であることから化学療法は施行せず, 支持療法に止めた症例である。TRLに関しては3例全例が死亡しており, 生存期間は各々1カ月, 2カ月, 27カ月であった。死因については死亡症例4例中, 一次癌が死因となった症例は小細胞肺癌にTRL (M3) を併発し, 1カ月間のATRAの投与によりTRLはCRと判定した5日後に小細胞肺癌のために死亡した1例のみであり, 他の3例はいずれもTRLまたはT-MDSが死因となった (Table 4)。

### III. 考 察

前述のごとく全AML, MDSに占めるTRLおよびT-MDSの割合は10~30%とかなりの幅があり<sup>1,2)</sup>, われわれの経験では他の報告と比較してその割合はやや低いといえるが, このことは各地域や各施設により悪性腫瘍の病型の分布や治療法などが異なっていることがその背景にあると思われる。また, TRL, T-MDSの一次腫瘍としてはわれわれの経験では造血器腫瘍が多少多かったが, 報告では造血器腫瘍と固形腫瘍とはほとんど差はないと思われる<sup>3,9)</sup>。また, TRLでは*de novo*のAMLに比べて複雑な核型異常を示す例が多いことが報告されているが<sup>9)</sup>, われわれの経験した6例でも, うち4例で複雑な核型異常が認められた。近年, TRLはその起因薬剤, 臨床像, および分子細胞遺伝学的所見から2つのタイプに分けられている<sup>1,2)</sup>。その第1のタイプはアルキル化剤を中心とする化学療法施行後や放射線療法施行後に発症するタイプである。このタイプではほとんどの症例で汎血球減少症やMDSの所見を呈する時期を経て, 化学療法あるいは放射線照射後4~10年の比較的長い経過後にTRLを発症し, 病型はM1, M2が多く, 細胞遺伝学的には欠失型染色体異常が特徴的であり, なかでも5番染色体と7番染色体の異常が高率に認められることが特徴であるとされている<sup>1,2,10)</sup>。その第2のタイプはVP-16やアントラサイクリン系抗腫瘍薬などのトポイソメラーゼII阻害薬

投与例で2~3年以内にMDSの所見を呈する時期を経ないで発症するタイプである。形態学的にはM4, M5が多く細胞遺伝学的には相互転座型異常を示し, 11番染色体長腕の11q23を含む相互転座によりMLL遺伝子の再構成を認めることが多いとされている<sup>1,2)</sup>。

T-MDSでは90%以上で染色体異常を有するとされ, 5番, 7番染色体を含む異常が多いとされているが<sup>3)</sup>, われわれの経験した固形癌治療後の3例のT-MDSでは染色体異常を示したのは1例のみであり, その症例では7番染色体を含む複雑な核型異常が認められている。

化学療法施行後のTRLまたはT-MDSの発症リスクは投与量依存性であることが知られている。VP-16では総投与量2,000 mg/m<sup>2</sup>以上では発症率が0.5%から2.6%へと上昇し<sup>11)</sup>, メルファランの総投与量が700 mg/m<sup>2</sup>を越えると, 白血球発生頻度が急激に増加するとされている<sup>12)</sup>。Travisら<sup>6)</sup>は卵巣癌患者にCBDCAあるいはCDDPを投与すると, TRLを発症するrelative riskは6.5および3.3と報告し, 白金製剤の白血球発症のriskは投与量依存性でありCDDPの総投与量が1,000 mgを超えると, そのrelative riskは7.6に上昇すると報告している。われわれの経験した症例1ではアルキル化作用をもつCDDPおよびトポイソメラーゼII阻害薬であるVP-16の総投与量が各々4,500 mg/body, 5,250 mg/bodyに及んでいたが, 核型, TRL発症までの期間からはトポイソメラーゼII阻害薬によるTRLを思わせる症例であった。

従来, TRLは治療抵抗性であり, 強力な化学療法を施行しても予後は不良であるとされていたが, 本邦においてはidarubicinとAra-Cの併用化学療法をTRLに対して施行し28例中20例(71.4%)にCRが得られ, 寛解後療法として若年者では第1CR期に同種造血幹細胞移植を行うことでCR例の30カ月の無病生存率が52%という良好な成績が得られている<sup>13)</sup>。また, 欧米からの報告では同種造血幹細胞移植後の長期生存率が30%と報告されている<sup>14)</sup>。すなわち, 同種造血幹細胞移植を視野に入れた治療によりTRLの治療成績が改善する可能性があることが示唆されているといえよう。

以上, 簡単に考察を試みたごとく悪性腫瘍に対する治療の進歩に伴って, TRLおよびT-MDSの発症頻度は高くなる可能性があることから, その発症要因の解明はもとより, その発症を防ぐ治療法の検討, さらに発症した場合の治療法の改善に向けて精力的な研究を展開するべきものと考えられる。

#### 文 献

- 1) Ng A, Taylor G M, Eden O B: Treatment related leukemia—clinical and scientific challenge. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 377-91
- 2) Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L: The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84: 937-45
- 3) Smith S M, LeBeau M M, Huo D, Karrison T, Sobecks R M, Anastasi J, et al: Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 2003; 102: 43-62
- 4) Kalder J M, Day N E, Clarke E A, Van Leeuwen F E, Henry-Amar M, Fiorentino M V, et al: Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 7-13
- 5) Pederson-Bjergaard J, Ersboll J, Sorensen H M, Keiding N, Larsen S O, Philip P, et al: Risk of acute non-lymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med* 1985; 103: 195-200
- 6) Travis L B, Holowaty E J, Bergfeldt K B, Lynch C F, Kohler B A, Wikund T, et al: Risk of leukemia after platinum based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 351-7
- 7) Bennet J M, Catovsky D, Daniel M T, Flandrin G, Galton D A G, Gralnick H R, et al: Proposals for the classification of the acute leukemia. *Br J Hematol* 1976; 33: 451-8
- 8) Bennet J M, Catovsky D, Daniel M T, Flandrin G, Galton D A G, Gralnick H R, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol* 1982; 51: 189-99
- 9) Schoch C, Kerm W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T: Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with *de novo* AML. *Leukemia* 2004; 18: 120-5
- 10) Keating M J, Cork A, Rroach Y, Smith T, Walters R S, McCredie K B, et al: Toward a clinically relevant cytogenetic classification of acute myelogenous leukemia. *Leuk Res* 1987; 11: 119-33
- 11) Kollmannsberger C, Beyer J P, Droz A, Harstrick J T, Hartmann P, Biron A, et al: Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3386-91
- 12) Greene M H, Boice J D, Greer B E, Blessing J A, Dembo J D: Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982; 307: 1416-21
- 13) Yokozawa T, Takeyama K, Fukushima T, Uike N, Nagata K, Kagami Y, et al: Standard dose of idarubicin and cytarabine is highly effective remission induction therapy for the patients with therapy-related leukemia (TRL): a result of multi-institutional phase II study. *Blood* 1994; Suppl 1: 298a
- 14) Yakob-Agha I, de La Salmoniere P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, et al: Allogenic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long term

study of 70 patients—report of the French Society of Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2000; 18:

963-71

### Six cases of therapy-related leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment for solid cancer

Kazuhiko Natori, Haruka Izumi, Susumu Ishihara, Daisuke Nagase, Yoshinori Fujimoto, Motohiro Katoh, Masanori Umeda and Yasunobu Kuraishi

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

The development of therapy-related leukemia (TRL) and myelodysplastic syndrome (T-MDS) are the most serious complications of intensive cancer chemotherapy and radiotherapy. We report 6 cases -3 each- of TRL and T-MD after treatment for solid cancers. The primary solid cancers involved were 2 cases each of non-small-cell lung cancer and renal cell cancer and 1 case each of esophageal cancer, small-cell lung cancer, gastric cancer, and prostate cancer, including 2 cases of double cancer (small-cell lung cancer + prostate cancer and esophageal cancer + renal cell cancer). Post operative chemotherapy was conducted to treat solid cancers in 3 cases, combined therapy consisting of chemotherapy and radiotherapy in 2 cases, and surgical therapy alone in 1 case. The median interval from the primary solid cancer to TRL or T-MDS was 30 months (23-108). In 4 of the 6 cases, the abnormal karyotypes were observed in chromosomal analysis at bone marrow. Although 2 of 3 TRL cases were treated by combination chemotherapy, neither achieved complete remission (CR). In another case of TRL classified as M3 type based on the French-American-British classification, CR was achieved following treatment by all-trans retinoic acid. No cases of T-MDS underwent chemotherapy, but were treated with palliative care alone. Of the 6 cases reported here, 2 with T-MDS are alive and 4 have died. One died due to primary solid cancer (small-cell lung cancer), and the other 3 due to TRL or T-MDS.

An improved understanding of clinical and biological features of TRL and T-MDS is essential for successful preventing these disorders.