

## 6. 再発・難治性 AML（急性骨髄性白血病）に対する治療の EBM は？

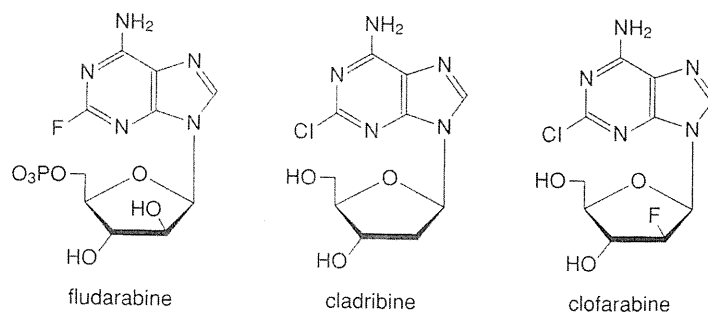
### 1 序論

本項の対象は、急性骨髄性白血病 acute myeloid leukemia (AML) のうち急性前骨髄性白血病 acute promyelocytic leukemia (APL with t(15;17)(p22;q21)) および Down 症にともなう AML を除く、小児期発症の AML の再発例および寛解導入不能例である。小児に限らず再発・難治性 AML に対する標準的化学療法は確立しておらず、key drug の1つであるアントラサイクリン系抗がん剤の蓄積量に伴う心筋障害のリスクが同剤の容量規制因子になるため、cytosine arabinoside (CA) に依存した化学療法レジメンが用いられる傾向にある。本項に関連して中外医学社の「EBM 血液疾患の治療 2010-2011」に「マイロターゲットの適応と治療成績」と「標準的化学療法抵抗性 AML の治療は？」の2編があり、本項では小児 AML の治療成績を中心に述べる。

我が国の小児 AML99 研究 (2000~2002 年) において登録 240 例中 70 例が再発し、再寛解率 (CR2 率) は 47%、再発後 3 年全生存率 (OS) は 38.5%であった。初発時低リスク (LR) 群や中間リスク (IR) 群の化学療法後再発例では、初回の寛解導入療法と同様の etoposide (エトポシド, VP), CA 持続静脈注射および mitoxantrone (ミトキサントロン, MIT) 等の併用レジメンによる化学療法によって約 7 割が再寛解を得たが、高リスク (HR) 群の再発例では 1 例も再寛解が得られず、予後は極めて厳しいものであった。この AML99 再発例の解析は各施設で行われた治療の結果を集計したものでエビデンスとはいえないが、AML 再発例の再寛解率や再発後の生存率は海外からの報告とほぼ同じである。

fludarabine (フルダラビン) が CA 投与の 4 時間前に投与されると、CA の代謝活性物質である Ara-CTP の細胞内濃度を上昇させ CA の抗白血病作用が増すこと、更に、G-CSF の投与により AML 細胞が細胞周期に導入され、CA などの代謝拮抗薬に対する感受性が増すことが FLAG の有効性の根拠として知られており、欧米では再発 AML に対する標準的治療となりつつある。我が国でも成人領域において日本成人白血病研究グループ (JALSG) が FLAG+MIT の臨床第 I/II 相試験を実施して、56%の再寛解率が得られている。

Gemtuzumab ozogamicin (GO, mylotarg マイロターゲット<sup>®</sup>) は、抗腫瘍性抗生物質 calicheamicin の誘導体とヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体を化学的に結合させたもので、再発または難治性の CD33 陽性 AML に対する新規抗がん剤として本邦でも 2005 年 7 月に承認された。現在本邦で唯一承認されている AML に対する分子標的薬剤であるが、単剤では効果に限界<sup>8</sup>があることが示されており、海外では成人・小児ともに初発 AML に対する GO 併用療法の臨床試験が行われている。英国の MRC は、de novo 症例を含む対象に 3 つの寛解導入療法について GO の併用効果を調べる無作為割り付け試験を行い、完全寛解率および生存期間については差がないが、再発率および無病生存率 (DFS) は、GO 併用群が有意に良いという結果を発表し



**図1** Structures of clofarabine and other nucleoside analogs.  
 Derived from Jeha, et al (2004).  
 (Ther Clin Risk Manag. 2008; 4: 327-36. Published online 2008 April.)

た。しかし、米国での第Ⅲ相臨床試験の結果より、2010年6月に、米国ファイザー社とFDAは米国内でのマイロターゲットの販売中止と承認取り下げを同年10月に行うことを発表した。我が国での再発難治性AMLに対する単剤使用は今のところ中止となっていないが、今後GOを含む臨床試験の実施は困難な状況となった。

clofarabine (クロファラビン) はDNAを構成するデオキシヌクレオチドの一種であるデオキシアデノシン (deoxy-adenosine) 誘導体で、プリン系代謝拮抗性抗がん剤である(図1)。米国では小児の再発ALLの治療薬としてFDAの承認を得ているが、本邦では未承認薬である。成人のALL、AML、MDSなどにも有効性が認められている。デオキシアデノシン誘導体の作用機序は各薬剤で若干異なり、フルダラビンはDNAに取り込まれた後、DNAポリメラーゼを阻害するが、クロファラビンはDNAポリメラーゼ阻害、リボヌクレオチド還元酵素 ribonucleotide reductase (RnR) 阻害、さらにデオキシシチジンキナーゼ deoxycytidine kinase (dCyd) に高い親和性を有する、といった特徴を介してDNA合成を阻害するとされている。

## 2 指針

再発例や寛解導入不能例に対して、何らかの化学療法により再寛解あるいは初回寛解に持ち込んで同種造血幹細胞移植 (HSCT) を行うことは現在のところ異論のないところである。

再寛解導入の化学療法としては、FLAGあるいはFLAG+アントラサイクリン系抗がん剤、さらに最近米国ではAMLに対してもクロファラビンが注目されている。

クロファラビンは発売元のGenzyme社が昨年11月に成人AMLの治療薬としての新薬承認をFDAに申請したばかりであり、小児AMLに対しては再発例を対象とした臨床試験が進められている段階である。

## 3 エビデンス

1) Aladjidi N, et al. (J Clin Oncol. 2003; 21: 4377-85.)<sup>1)</sup>

目的: 小児AMLの初回再発例の治療成績を後方視的に検討する。

対象と方法: 1988~1998年の間にフランスの多施設前方視的治療研究小児AML 89/91プロトコール (LAME) に登録された308例のうち106例が再発し、このうち

学療法後再発 77 例と第 1 寛解期の同種骨髄移植 (BMT) 後の再発 19 例を合わせた計 96 例に再寛解導入療法が行われた。治療は各施設により計画されたが、再寛解導入療法が 1 コース行われたのは 67 例であり、18 例は 2 コース、11 例は 3 コース以上の寛解導入療法を受けた。

**結果:** 再寛解導入療法が施行された 96 例のうち、68 例 (71%) が第 2 寛解を得た。再寛解導入療法の内容別の再寛解率は、CA 中等量を中心とした治療をうけた 27 例が 67%、CA 大量療法を中心とした治療を受けた 19 例が 72%、フルダラビンをを用いた 5 例が 71%であったが、その他の治療を受けた 14 例の再寛解率は 21~26%であった。再寛解を得た 68 例中 53 例 (78%) に BMT が行われた (おもに第 1 寛解期に採取された自家骨髄 25 例、HLA 一致同胞 12 例、それ以外の同種 BMT 16 例)。106 例の 5 年生存率 (OS) は 33%であり、第 2 寛解を得た症例の DFS は 45%であった。多変量解析によると、第 1 寛解期 12 カ月以上は 12 カ月未満より 5 年 OS が有意に高く (54%対 24%,  $p=0.001$ )、第 1 寛解期に維持療法を行っていた再発例は維持療法を行わなかった再発例や HLA 一致 BMT 後の再発例よりも第 2 寛解後の 5 年 OS は低い (12%対 40%対 52%,  $p=0.002$ )。第 2 寛解期の 5 年 DFS は、HLA 一致同胞間 BMT、自家移植あるいは HLA 一致同胞以外からの同種 BMT の間で有意差はなかった (60%、47%、44%)。

**結論:** 強力な化学療法後の小児の再発 AML は約 1/3 が治っているが、さらに前方視的な試験によって適切な再寛解導入療法や大量化学療法を開発し、それらの治療の晩期障害を評価する必要がある。

---

2] Kaspers GJL, et al. (Blood Nov. 2009; 114: 18, ASH Annual Meeting Abstracts)<sup>2)</sup>

**目的:** International BFM Study Group は、心毒性が少ないといわれるリポ化ダウノマイシン (ダウノキソーム, DNX) を FLAG に併用する臨床第 III 相試験を国際共同研究として行った。

**対象と方法:** 20 カ国 13 研究グループの 100 以上の施設が参加した。再発または治療抵抗性の小児 AML 360 例を対象に、再寛解導入療法として FLAG と FLAG+ダウノキソーム (DNX) のランダム化比較 (RCT) による第 III 相試験を行った。寛解導入療法の第 1 コースは、FLAG と FLAG+DNX の 2 群にランダム化し、第 2 コースは標準的な 5 日間の FLAG を推奨した。DNX は  $60 \text{ mg/m}^2$  を day 1, 3, 5 に投与した。寛解後は同種 HSCT を行い、移植までの間に強化療法を入れることを推奨した。

**結果:** 再寛解 (CR2) 率は 62%、再発後 4 年 OS は 35% (SE 2%) であった。初期反応良好群の 4 年 OS は 45%、反応不良群の 4 年 OS は 10%で有意差 ( $p<0.0001$ ) があり、早期再発群においても (36%対 5%)、後期再発群においても (53%対 17%) 同様の差が認められた。FLAG+DNX 群は FLAG 群に比べて、初期反応率が 81%対 69%と 12%高かった。

**結論:** FLAG に DNX を追加することにより、再寛解導入 1 コース後の骨髄所見と 2

コース後の第2寛解率が改善した。DNX併用群はOSが5%良かったが統計学的に有意なものではなく、今回の研究ではこの小差を検証できなかった。また、FLAG/DNXの短期的な毒性はFLAGと同程度であった。今回のデータより、I-BFMグループは小児の再発AMLに対する標準的再寛解導入療法として大量CAにDNXを加えることになった。小児の再発AMLのうち早期の治療反応良好群は再発時期に関わらず治癒可能である。小児の再発AMLの治療において国際共同研究が実行可能であることが実証されて、現時点での成績として再発後OSが35%であった。

3) Aplenc R, et al. (J Clin Oncol. 2008; 26: 2390-3295.)<sup>3)</sup>

目的: 米国のChildren's Oncology Group (COG)において小児AMLに用いている化学療法にGOを併用した場合のGOの最大耐用量(MTD)を調べる。

対象と方法: 対象はde novo AMLの寛解導入療法不応例、1年未満の再発例および未治療の二次性AMLで、登録時21歳未満でHSCT後6カ月以上経過した患者で、心臓、腎臓および肝の障害およびVODの既往例等は対象から除外された。CA 1,000 mg/m<sup>2</sup>×2×4日間+MIT 12 mg/m<sup>2</sup>×4日間、および(CA 3,000 mg/m<sup>2</sup>×2×2日間+L-asparaginase 6,000 IU/m<sup>2</sup>)×2回(Capizzi IIレジメン)の化学療法レジメンに併用するGOのdose escalationを行った。

結果: 前者のGOのMTDは3 mg/m<sup>2</sup>、後者のGOのMTDは2 mg/m<sup>2</sup>であった。後者では、GO 3 mg/m<sup>2</sup> 3例に肺炎1例を含むgrade 3-4の非血液毒性が発生し、2 mg/m<sup>2</sup>へ減量されて6例が追加された。その6例中grade 4の肺炎1例とgrade 3の感染症2例が発生し、MTDは2 mg/m<sup>2</sup>となった。

結論: 米国でよく用いられるAMLの2つの化学療法に併用するGOの小児のMTDが判明した。この結果に基づいて、COGは標準的AML化学療法にGOを加える効果を検証する第III相臨床試験を実施している。

4) Jeha S, et al. (J Clin Oncol. 2009; 27: 4392-7.)<sup>4)</sup>

目的: 再発・難治性AMLの小児患者におけるクロファラビンの有効性と安全性を評価する。

対象と方法: 再発または難治性AMLの小児患者を対象として、クロファラビン単剤の臨床第II相多施設共同研究。クロファラビン 52 mg/m<sup>2</sup>を2時間以上かけた点滴により5日間連日投与し、2~6週毎に繰り返した。治療反応を独自の反応評価票により判定した。

結果: 42例の年齢中央値は13歳(2~22歳)で、中央値2回の治療を受けた。血小板の回復を伴わない寛解(CRp)の1例と部分的反応10例も含めて治療反応率は26%であった。

結論: クロファラビンは複数回再発あるいは治療抵抗性の小児AMLに有効である。クロファラビンによる反応が良好でHSCTに進んだ13例(31%)の生存期間は24

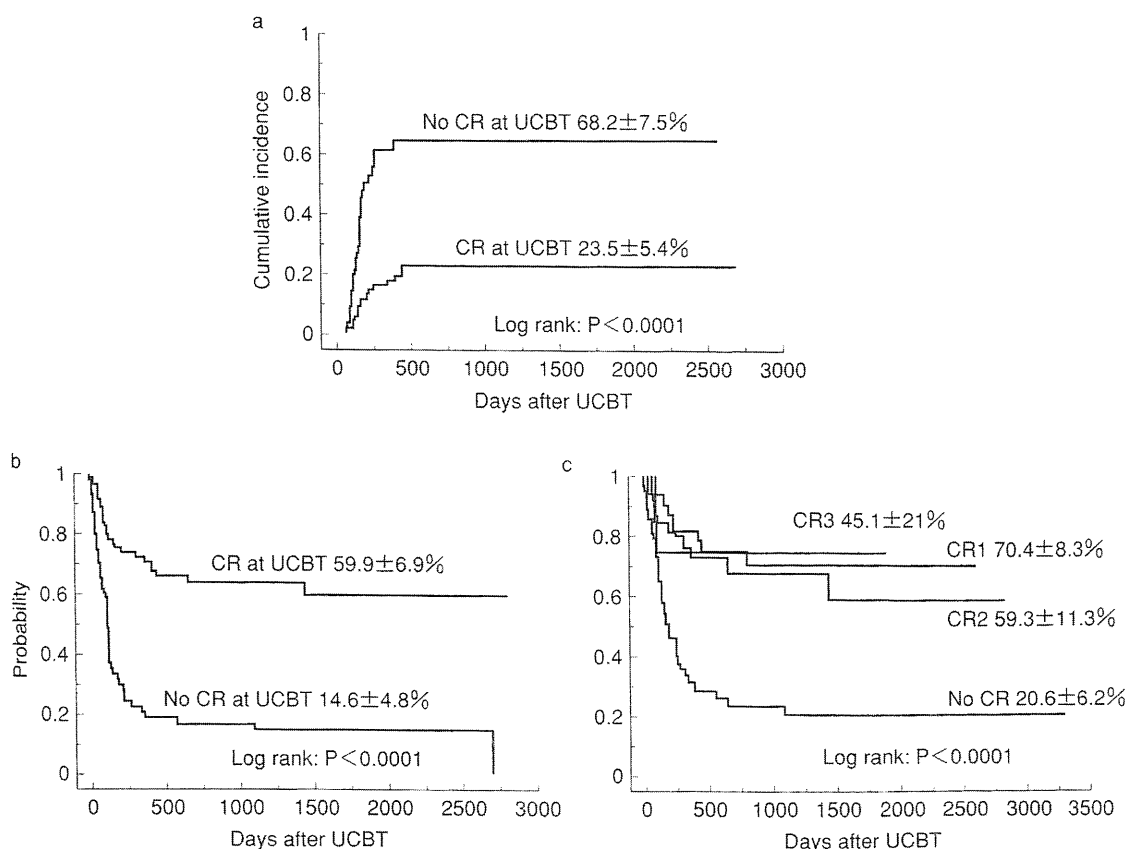
週から160週以上であった。報告時点で5例(12%)は移植後63, 71, 86, 114および130週生存中である。Grade 3以上の有害事象は発熱性好中球減少, けいれん, 低血圧, 吐き気および発熱であった。肝酵素の一過性上昇と低カリウム血症は頻回に見られた。5例がクロファラビン投与後に白血病の進行により死亡し, 5例が副作用の結果として死亡した。

**結論:** クロファラビンは再発または難治性AMLの小児患者にも効果があり, 一部の患者はHSCTへ進むことができた。毒性はこの患者集団に予測される範囲のものであった。

5) Isoyama K, et al. (Bone Marrow Transplant. 2010; 45; 69-77.)<sup>5)</sup>

**目的:** 日本で小児AMLに対して行われた非血縁臍帯血移植(UCBT)の成績を後方視的多施設共同研究として解析する。

**対象と方法:** 小児AML 141例(第1寛解期39例, 第2寛解期33例, 第3寛解期4例,



**図2** Six-year cumulative relapse incidence (RI).

Cumulative incidence of relapse according to disease status at unrelated cord blood transplantations (a). 6-year disease-free survival. Probability of disease-free survival according to disease status at unrelated cord blood transplantations (b). and 6-year OS. Probability of overall survival according to disease status at unrelated cord blood transplantations (c).

非寛解期 65 例) を対象とした。移植時年齢中央値は 4.0 歳であった。急性 GVHD 予防として短期メソトレキセート療法が 80 例 (57%) に用いられた。

結果: 移植後 6 年の再発率は 38.8%, 生存率は 45.8% であった。病期別の移植後 OS は、第 1 寛解期 70.4%, 第 2 寛解期 59.3%, 第 3 寛解期 75.5%, 非寛解期 20.6% であった (図 2)。

結論: UCBT は予後不良の染色体核型や早期再発後の第 2, 第 3 寛解期での移植例にも有効である。

#### 4 根拠となった臨床試験の問題点と限界

小児の再発・難治性 AML の多数例を解析した報告は少なく、筆者の知る限りでは治療成績は retrospective study ばかりである。2) は本格的な prospective study であり、対象を小児に限れば国際共同研究が必要かつ実行可能なことを示しており、最終的な解析結果が待たれるところである。しかし、初発時の化学療法の違いや国によって新規薬剤の承認状況が異なることが国際共同研究への参加を妨げており、今後の大きな課題である。

GO に関しては、期待された薬剤であったが、米国では承認取り下げ・販売中止となり、今後の動向が注目される。

#### 5 (本邦の) 患者に適應する際の注意点

我が国ではフルダラビンは急性白血病に対して未承認薬であり、クロファラビンとダウノキソームは未認可薬である。これらの薬剤を用いた治療には臨床試験として施設や研究グループにおける倫理委員会等の承認が必要であり、当該患者および保護者へ予測される毒性を含めた十分な説明が必要である。

いずれの治療も著明な骨髄抑制と臓器障害を起こすリスクが高く、重症感染症対策と各臓器障害への迅速な対応を準備する必要がある。

#### 6 コメント

小児 AML の再発・難治症例に対する治療の確立には新規薬剤の導入やその併用療法を多施設共同研究の形で検討することが不可欠である。また、微少残存病変 (MRD) のモニタリングの精度が高くなれば、これまでより早い時期に治療介入が起こる可能性もある。いずれにしても我が国の小児例では症例数が限られており、小児科領域での国際共同研究への参加やイギリスのように国内で成人 AML と共同研究を行うことも視野に入れていく必要がある。

#### ■文献■

- 1) Aladjidi N, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucemie Aigue Myeloide Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. J Clin Oncol. 2003; 21: 4377-85.
- 2) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Addition of Liposomal Daunorubicin (DaunoXome®) to FLAG Significantly Improves Treatment Response in Pediatric

- Relapsed AML: Final Results From the International Randomised Phase III Study Relapsed AML 2001/01. *Blood*. 2009; 114: 18 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- 3) Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2390-3295.
  - 4) Jeha S, Razzouk B, Rytting M, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4392-7.
  - 5) Isoyama K, Oda M, Kato K, et al; Japan Cord Blood Bank Network. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 69-77.

<中山秀樹 多和昭雄>

### III クリニカルクエスチョン



#### 小児 AML の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

#### 推奨 II

小児 AML は Down 症候群に伴う AML と APL, およびその他の AML に分けて個別の治療法を行う。これらの分類を行うためには診察所見に加えて、白血病細胞の形態学的診断と染色体・遺伝子検査が必要である。

■エビデンスレベル：III

■推奨グレード：A

#### 解説

急性骨髄性白血病 (AML) の代表的分類には形態を中心にした FAB 分類 (表 1) と染色体・遺伝子異常を中心にした WHO 分類 (表 2)<sup>1)</sup> がある。小児 AML の 10~15% を占める Down 症候群 (21 番染色体のトリソミー) に伴う AML では、より強度の低い薬物療法でも長期生存が得られることが知られており、Down 症候群を診察所見によ

表 1 急性骨髄性白血病の FAB 分類

M0	最未分化型急性骨髄芽球性白血病：光学顕微鏡的 MPO 陰性，電子顕微鏡的 MPO 陽性，CD13 and/or CD33 陽性，リンパ球系マーカー陰性
M1	未分化型急性骨髄芽球性白血病：芽球の 3% 以上が MPO 陽性，顆粒球系への分化傾向少ない
M2	分化型急性骨髄芽球性白血病：前骨髄球やそれ以降への分化傾向が強い
M3	急性前骨髄球性白血病：多数の顆粒のある異形前骨髄球，faggot 細胞 (束状の Auer 小体)，DIC による著しい出血傾向
M3v	微小顆粒型：非常に細かい顆粒が細胞質一面にみられる，一見単球様だがエステラーゼ染色陰性，臨床的，細胞遺伝学的には治療も含め M3 と同じ
M4	急性骨髄単球性白血病：骨髄で NEC の 30% 以上が芽球，20% 以上が単球系，末梢血の単球が 5,000/ $\mu$ L 以上
M4Eo	好酸球増多型：骨髄で好酸球が NEC の 5% 以上，好塩基性の異常な顆粒
M5	急性単球性白血病：単芽球，前単球，単球が骨髄の NEC の 80% 以上
M5a	未分化型：全単球の 80% 以上が単芽球
M5b	分化型：全単球の 80% 未満が単芽球，残りは前単球と単球
M6	急性赤白血病：骨髄で赤芽球が ANC の 50% 以上，骨髄芽球が NEC の 30% 以上
M7	急性巨核芽球性白血病：電子顕微鏡的 PPO 陽性，CD41 and/or CD42 陽性，骨髄線維症のため生検が必要となることがある，Down 症候群の多くはこのタイプ

NEC ; nonerythroid cells, bone marrow cells excluding erythroblasts

ANC ; all nucleated bone marrow cell



り診断することは重要である<sup>1)</sup>。また、小児 AML の約 10% を占める急性前骨髄球性白血病 (APL) は形態に特徴があり、高度の出血傾向を示し、ATRA (トレチノイン) を用いた特異的分化誘導療法により飛躍的に治療成績が向上することから<sup>1)</sup>、形態学的診断 (FAB 分類の M3) が重要となってくる。

表 2 急性骨髄性白血病の WHO 分類<sup>1)</sup>

1) 特定の遺伝子染色体異常を有する AML
・ t(8; 21)(q22; q22), <i>RUNX1-RUNX1T1 (CBFA/ETO)</i> を有する AML
・ inv(16)(p13q22) または t(16; 16)(p13; q22), <i>CBFB-MYH11</i> を有する AML
・ t(15; 17)(q22; q12), <i>PML-RARA</i> を有する APL
・ t(9; 11)(p22; q23), <i>MLLT3-MLL</i> を有する AML
・ t(6; 9)(p23; q34), <i>DEK-NUP214</i> を有する AML
・ inv(3)(q21q26.2) または t(3; 3)(q21; q26.1), <i>RPNI-EVII</i> を有する AML
・ t(1; 22)(p12; q13), <i>RBM15-MKL1</i> を有する AML (megakaryoblastic)
・ <i>NPM1</i> 遺伝子変異を有する AML
・ <i>CEBPA</i> 遺伝子変異を有する AML
2) 骨髄異形成関連の変化を有する AML
3) 治療関連骨髄性腫瘍
4) 特定不能の AML
・ 最未分化型 AML
・ 未分化型 AML
・ 分化型 AML
・ 急性骨髄単球性白血病
・ 急性単球性白血病
・ 急性赤白血病
・ 急性巨核芽球性白血病
・ 急性好塩基球性白血病
・ 骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症
5) 骨髄肉腫
6) Down 症候群関連骨髄増殖症
・ 一過性異常骨髄症
・ Down 症候群関連骨髄性白血病
7) 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍

### 摘要②

その他の AML に関しては、白血病細胞の染色体・遺伝子分析結果および初期治療反応性に基づくリスク分類を用いて層別化治療を行う。

■エビデンスレベル：Ⅲ

■推奨グレード：A

### 解説

AML の染色体異常のうち t(8; 21), inv(16) または t(16; 16) は予後良好因子であり、

monosomy 5, monosomy 7, 5q- は予後不良因子である<sup>2-5)</sup>。また、初期治療反応性不良も強力な予後不良因子であることが知られている<sup>24-6)</sup>。そこで、表3に示すように染色体分析結果と初期治療反応性に基づいて予後不良因子をもつ群を高リスク群、予後良好因子をもつ群を低リスク群、いずれももたない群を中間リスク群に層別化し、薬物療法の強度を設定し、造血幹細胞移植 (SCT) の適応を決定する層別化治療が行われる<sup>7,8)</sup>。

遺伝子異常である *FMS-like tyrosine kinase 3* の internal tandem duplication (以下, *FLT3*-ITD) 陽性も予後不良因子であることが最近明らかとなり<sup>9,10)</sup>、本邦を含め3つの研究グループが治療層別化に用いている<sup>6,7)</sup>。その他、染色体の 11q23 を含む転座<sup>11)</sup>、t(6;9)などの染色体異常、*MLL*、*c-Kit*などの遺伝子異常と予後との関係が明らかとなってきた<sup>27)</sup>。

表3 急性骨髄性白血病のリスク分類と治療選択

リスク群	予後因子	治療
高リスク	1コースの化学療法で完全寛解に入らず、2コース後に完全寛解に入った例。 Monosomy 7, 5q-, t(16;21)(p11;q22), Ph1, <i>FLT3</i> -ITD を有する例	同種 SCT
中間リスク	高リスク, 低リスクを除いた例	強化した化学療法
低リスク	1コースの化学療法で完全寛解に入った t(8;21), inv(16), t(16;16)を有する例	化学療法



## 小児 AML の標準的寛解導入治療は何か

### 摘要 II

*de novo* AML の寛解導入治療としてシタラビン持続静注とアントラサイクリンの併用を基本とした化学療法を用いる。

■エビデンスレベル：I

■推奨グレード：A

### 解説

AML における標準的寛解導入治療は、シタラビン  $100 \text{ mg/m}^2$  の持続静注 7 日間とダウノルビシン  $45 \text{ mg/m}^2$  の 3 日間投与を組み合わせた “7 and 3” 療法である<sup>12)</sup>。実際は、各研究グループにおいて抗がん剤の投与量、投与方法、併用薬剤に工夫がこらされ、寛解導入率は 80~90% のレベルに達している<sup>8,13-15)</sup>。併用抗がん剤に関しては、エトポシド、thioguanine など、またアントラサイクリンとしてダウノルビシンに代えてミトキサントロン、イダルビシンなどが導入されたが、治療成績の向上についての報告は一定しておらず、その意義は確立していない<sup>16-19)</sup>。本邦では、ANLL91 研究、AML99 研究におけるシタラビン、ミトキサントロンにエトポシドを併用した寛解導入治療にて完全寛解率は 90% に達している<sup>16,20)</sup>。

## II. 薬剤編

### 4) 血液・腫瘍疾患

# 1 抗腫瘍薬

＜宮澤大輔，長澤正之＞

#### 薬用量（使用頻度の高い薬剤）

- ・抗腫瘍薬の薬用量および用法は，対象疾患や併用薬の有無，治療スケジュールなどにより大きく異なるため，原則として使用する治療プロトコールに従って投与する。
- ・抗腫瘍薬の処方のがん薬物療法に十分な経験をもつ医師にのみ許される医療行為であり，逆に言えば抗腫瘍薬についての十分な知識と経験を有さない医師は，抗腫瘍薬を処方してはならない。

一般名・商品名・規格	主な適応疾患	販売元
<b>アルキル化薬</b>		
シクロホスファミド水和物 エンドキサン 注：100, 500mg	①リンパ腫，急性白血病，神経芽腫，網膜芽腫，骨腫瘍，横紋筋肉腫 ②急性白血病・慢性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群・重症再生不良性貧血・リンパ腫・遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害，先天性血液疾患）における造血幹細胞移植の前処置	塩野義
イホスファミド イホマイド 注：1g	悪性骨・軟部腫瘍，小児悪性固形腫瘍（Ewing肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫，腎芽腫など），再発または難治性の胚細胞腫瘍	塩野義
ブスルファン ブスルフェクス 点滴：60mg	同種造血幹細胞移植の前処置，Ewing肉腫ファミリー腫瘍・神経芽腫における自家造血幹細胞移植の前処置	協和発酵キリン
メルファラン アルケラン 静注：50mg	白血病・小児固形腫瘍における造血幹細胞移植の前処置	GSK
テモゾロミド テモダール カ：20, 100mg 点滴：100mg	悪性神経膠腫	MSD
<b>代謝拮抗薬</b>		
メトトレキサート メソトレキセート 錠：2.5mg 注：5, 50mg 点滴：200mg	骨肉腫・軟部肉腫，急性白血病，リンパ腫	武田
シタラビン キロサイド 注：20, 40, 60, 100, 200mg キロサイドN 注：400mg	急性白血病，リンパ腫	日本新薬
メルカプトプリン水和物 ロイケリン 散：10%	急性白血病	大原
フルダラビンリン酸エステル フルダラ 静注：50mg	急性骨髄性白血病・骨髄異形成症候群・慢性骨髄性白血病・リンパ腫などにおける同種造血幹細胞移植の前処置	バイエル
ネララビン アラノンジー 注：250mg	再発または難治性のT細胞急性リンパ性白血病・T細胞リンパ芽球性リンパ腫	GSK

一般名・商品名・規格	主な適応疾患	販売元
L-アスパラギナーゼ ロイナーゼ 注：5,000, 10,000KU	急性白血病, リンパ腫	協和発酵 キリン
<b>抗がん性抗生物質</b>		
ドキソルビシン塩酸塩 アドリアシン 注：10mg	リンパ腫, 悪性骨・軟部腫瘍, 小児悪性固形腫瘍 (Ewing肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫など)	協和発酵 キリン
ダウノルビシン塩酸塩 ダウノマイシン 静：20mg	急性白血病	明治製菓
ビラルビシン テラルビシン/ピノル ピン 注：10mg	急性白血病, リンパ腫	明治製菓 /日本化 薬
イダルビシン塩酸塩 イダマイシン 注：5mg	急性骨髄性白血病	ファイ ザー
ミトキサントロン塩酸塩 ノバントロン 注：10, 20mg	急性白血病, リンパ腫	あすか, 武田
アクチノマイシンD コスメゲン 静注：0.5mg	小児悪性固形腫瘍 (Ewing肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)	MSD
<b>微小管阻害薬</b>		
ビンクリスチン硫酸塩 オンコピン 注：1mg	白血病, リンパ腫, 小児腫瘍 (神経芽腫, Wilms腫瘍, 横紋筋肉腫など), 悪性星細胞腫, 神経膠腫	日本化薬
<b>白金製剤</b>		
シスプラチン ランダプリプラチン 注：10, 25, 50mg	骨肉腫, 胚細胞腫瘍, 再発・難治性リンパ腫, 小児悪性固形腫瘍 (Ewing肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫など)	日本化薬 /ブリス トル
カルボプラチン バラプラチン 注：50, 150, 450mg	リンパ腫, 小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 中枢神経系胚細胞性腫瘍, 再発または難治性のEwing肉腫ファミリー腫瘍, 腎芽腫)	ブリス トル
<b>トポイソメラーゼ阻害薬</b>		
エトポシド ラスデット/ヘブンド 注：100mg	リンパ腫, 急性白血病, 胚細胞腫瘍, 小児悪性固形腫瘍 (Ewing肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫など)	日本化薬 /ブリス トル
<b>分子標的治療薬</b>		
ゲムツズマブオゾガマイ シン マイロターグ 点滴：5mg	再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病	武田
リツキシマブ リツキサン 注：100, 500mg	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫	中外
イマチニブメシル酸塩 グリベック 錠：100mg	慢性骨髄性白血病, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ノバル ティス
トレチノイン ベサノイド カ：10mg	急性前骨髄球性白血病	中外

# 1 薬の特徴・作用機転と分類 (図)

## ◆ アルキル化薬

特徴および作用機転：

核酸タンパク（主としてDNA）などにアルキル基（ $-CH_2-CH_2-$ ）を結合させる能力をもつ化合物の総称で、多くの悪性腫瘍の化学療法における中心的薬剤として用いられている。その殺細胞効果は細胞周期に依存せず、用量依存性に増強される。

分類：

ナイトロジェン・マスタード類（シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランなど）、ニトロソウレア類（ニムスチン、ラニムスチン）他に分類される。

## ◆ 代謝拮抗薬

特徴および作用機転：

葉酸、ピリミジン、プリンなど核酸やタンパク合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物で、正常の核酸代謝を阻害して抗腫瘍効果を示す。主としてDNA合成期（S期）に作用する。L-アスパラギナーゼは主として急性リンパ性白血病で使用されるが、白血病細胞が増殖するために必要とするアスパラギンを加水分解する酵素製剤である。

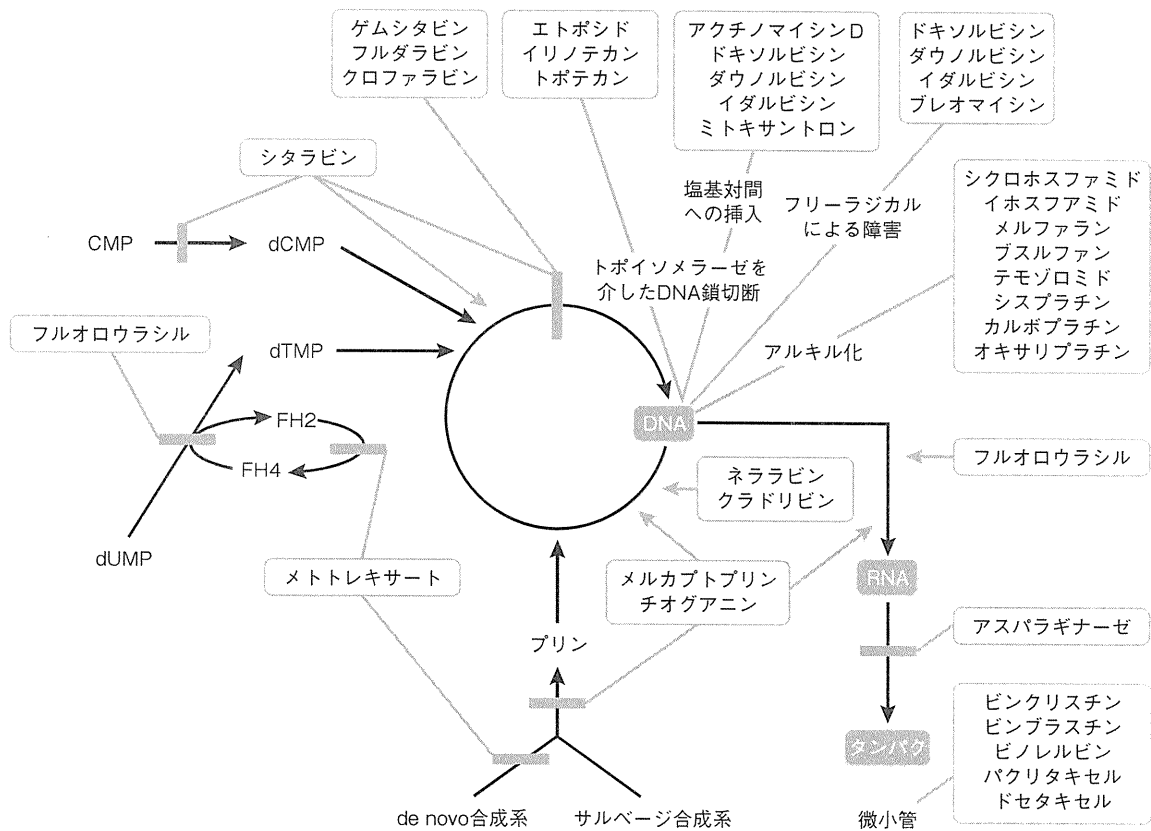


図 抗腫瘍薬の作用機序

文献1, p.294を参考に作成

**分類：**

葉酸代謝拮抗薬（メトトレキサート）、ピリミジン代謝拮抗薬（5-FU, シタラビンなど）、プリン代謝拮抗薬（メルカプトプリン, フルダラビン）など。

**◆ 抗がん性抗生物質****特徴および作用機転：**

抗腫瘍効果をもつ抗生物質の総称。作用機序は単一でなく、2本鎖DNAの塩基対間に挿入されDNAおよびRNAポリメラーゼを阻害、フリーラジカル産生によるDNAの切断やミトコンドリアの障害、トポイソメラーゼII阻害作用など。

**分類：**

アントラサイクリン系薬（ドキソルビシン, ダウノルビシン, イダルビシン, ピラルビシン）、アントラキノン系薬（ミトキサントロン）、その他（アクチノマイシンD, プレオマイシンなど）。

**◆ 微小管阻害薬****特徴および作用機転：**

微小管は細胞分裂の際の紡錘体形成、細胞内小器官の配置や物質輸送など、細胞の正常機能維持に重要な役割を果たしており、がん化学療法の重要な標的の1つである。

**分類：**

ビンカアルカロイド（ビンクリスチン, ビンブラスチン, ビンデシン, ビノレルビン）、タキサン（パクリタキセル, ドセタキセル）。

**◆ 白金製剤****特徴および作用機転：**

主としてDNA鎖内架橋の形成により細胞死が誘導されることにより抗腫瘍効果が発揮される。固形腫瘍に対し幅広く高い奏効率を示す。

**分類：**

シスプラチン, カルボプラチン, オキサリプラチンなどが含まれる。

**◆ トポイソメラーゼ阻害薬****特徴および作用機転：**

トポイソメラーゼはDNAを一時的に切断し、DNAのねじれを解消した後には再結合させる酵素であり、トポイソメラーゼI（トポI）とII（トポII）がある。特にトポII阻害薬であるエトポシドは、急性白血病や固形腫瘍など幅広い抗腫瘍活性をもつ。

**分類：**

トポI阻害薬（イリノテカン, トポテカン）、トポII阻害薬（エトポシド, アントラサイクリン系抗がん剤など）。

**◆ 分子標的治療薬****特徴および作用機転：**

悪性腫瘍がもつ特異的な分子生物学的特徴に対応する分子を標的にした治療薬。

分類：

シグナル伝達系阻害薬（イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ボルテゾミブなど）、抗体薬（リツキシマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、トラスツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ）、その他（トレチノイン、三酸化ヒ素）。

## 2 副作用と投与の際の留意事項

### ◆ アルキル化薬

- ・主な毒性は骨髄抑制。晩期毒性として性腺機能障害や二次性白血病などがある。
- ・シクロホスファミドやイホスファミドでは特徴的な出血性膀胱炎が生じるため、十分な輸液により利尿を図り、特に大量投与時にはメスナの併用を行う。

### ◆ 代謝拮抗薬

- ・メトトレキサートの大量投与時には血中濃度測定や、毒性軽減を目的として葉酸の活性型誘導体であるホリナート（ロイコボリン<sup>®</sup>）の投与などを行う。
- ・シタラピンは骨髄抑制が用量規制因子であり、特に大量投与時は十分な感染症対策や輸血療法が必須である。
- ・L-アスパラギナーゼはアレルギー反応や凝固障害、膵炎など特徴的な副作用がある。

### ◆ 抗がん性抗生物質

- ・アントラサイクリン系およびアントラキノ系薬の主たる副作用は心毒性、骨髄抑制、粘膜障害である。特に心毒性は蓄積性があり、ドキソルビシンの場合は総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると高率に起こる。また、血管外への薬剤漏出により皮膚壊死が生じる。
- ・ブレオマイシンは肺毒性（肺線維症）が用量規制因子。

### ◆ 微小管阻害薬

- ・ビンクリスチンは末梢神経障害が特徴的で、便秘や麻痺性イレウスを認めることもある。髄腔内投与（髄注）をしてはならない。
- ・ビンカアルカロイドは組織障害作用が強く、血管外漏出時には強い炎症を起こして潰瘍形成に至ることもある。

### ◆ 白金製剤

- ・シスプラチンは、強い悪心や嘔吐を起こし、腎障害が強く、多量の補液を必要とする。用量依存性に聴力障害が起こる。

### ◆ トポイソメラーゼ阻害薬

- ・代表的なトポ I 阻害薬であるイリノテカンの用量規制因子は下痢である。イリノテカンの活性体であるSN38はUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）によりグルクロン酸抱合されて胆汁中に排泄されるが、このUGT遺伝子であるUGT1A1の多型が副作用と相関する。
- ・エトポシドの用量規制因子は骨髄抑制である。二次性白血病を発症することがある。

### ◆ 分子標的治療薬

- ・トレチノインや三酸化ヒ素は、急性前骨髄性白血病（APL）分化誘導症候群を起こす。



### 参考にしたガイドラインとエビデンス

- 1) Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th Ed. (Pizzo, P.A. & Poplack, D.G. ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005





## 乳児 ALL の標準的治療は何か

### 推奨 1

MLL 遺伝子再構成陰性群では、小児 ALL に準じた多剤併用化学療法（寛解導入治療，強化療法，再寛解導入治療，維持療法）を行う。

- エビデンスレベル：Ⅲ
- 推奨グレード：A

### 解説

MLL 遺伝子再構成陰性群は乳児 ALL の約 20% を占め、ほとんどが CD10 陽性の B-precursor ALL である。小児 ALL に準じた多剤併用化学療法により、欧州を中心とした Interfant-99 研究では 4 年 EFS 74% の治療成績が得られている<sup>2)</sup>。

本邦の MLL96/98 研究は、寛解導入治療（プレドニゾンとデキサメタゾン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン，L-アスパラギナーゼ，シタラビン，エトポシド），強化療法（大量 MTX 療法，プレドニゾン，シクロホスファミド，L-アスパラギナーゼ，ビンクリスチン，ダウノルビシン，シタラビン，メルカプトプリン），再寛解導入治療（寛解導入治療と同じ），維持療法（メルカプトプリン，MTX，エトポシド，シタラビン，プレドニゾン，ビンクリスチン），および 21 回の髄注からなり，5 年 EFS が 95% であった<sup>36)</sup>。

### 推奨 2

MLL 遺伝子再構成陽性群では、強力な多剤併用化学療法を行い、高リスク群では第一寛解期における同種 SCT を併用する。

- エビデンスレベル：Ⅲ
- 推奨グレード：B

### 解説

MLL 遺伝子再構成陽性群は乳児 ALL の約 80% を占め、多くが CD10 陰性の ALL である<sup>37,38)</sup>。小児 ALL における最も予後不良な病型の一つであり、本邦では強力な多剤併用化学療法後の第一寛解期に同種 SCT が行われてきた。MLL98 研究では、3 年 EFS 43% の治療成績が得られ、前処置における全身放射線照射の有無による治療成績の差は認めなかった<sup>1)</sup>。一方で、MLL96/98 研究の移植後生存例において成長障害を半数以上に認めるなど、晩期合併症の問題が明らかになりつつある<sup>39)</sup>。

Interfant-99 研究では、ALL 型化学療法にシタラビンを中心とした AML 型化学療法

を組み合わせた治療を行い、*MLL* 遺伝子再構成陽性群においても予後良好因子（診断時月齢6カ月以上または診断時白血球数30万/ $\mu$ L未満）を有する場合は4年EFS 44%と、化学療法単独で治療できる可能性を示した<sup>2)</sup>。ただし、6カ月未満かつ診断時白血球数が30万/ $\mu$ L以上などの高リスク群では同種SCTの有用性があるとしている<sup>40)</sup>。

## ***DNMT3A* mutations are rare in childhood acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia**

Acute myeloid leukaemia (AML) is a complex disease caused by mutations and deregulated gene expression, leading to increased proliferation and decreased differentiation of haematopoietic progenitor cells. Contemporary treatments have resulted in 5-year event-free survival rates of almost 60% for paediatric AML (Pui *et al*, 2011).

Recently, a whole genome sequencing study of AML uncovered recurrent mutations of an epigenetic regulator, the *DNA methyltransferase 3A (DNMT3A)* gene, in approximately 20% of adult AML patients (Ley *et al*, 2010; Yamashita *et al*, 2010; Yan *et al*, 2011). In these studies, *DNMT3A* mutations were frequently associated with *FLT3*-internal tandem duplication (ITD), *nucleophosmin 1 (NPM1)* and *isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1)* mutations (Ley *et al*, 2010; Yan *et al*, 2011). *DNMT3A* mutations were also found in adult myelodysplastic syndromes (MDS) (8%, 12/150) (Walter *et al*, 2011), AML secondary to myeloproliferative neoplasms (MPNs) (14%, 5/35), myelofibrosis (15%, 3/20) and polycythaemia vera (7%, 2/30) (Stegelmann *et al*, 2011).

*DNMT3A* is involved in epigenetic regulation of genes by enzymatic de novo addition of methyl groups to the cytosine residue of CpG dinucleotides. *DNMT3A* mutations were significantly enriched with a cytogenetic profile associated with intermediate risk, including a normal cytogenetic profile, as well as the M4 and M5 subtypes, according to the French-American-British (FAB) classification system (Ley *et al*, 2010; Yan *et al*, 2011). In AML patients with a normal karyotype and *FLT3*-ITD, patients with *DNMT3A* gene mutations showed a worse prognosis than those without *DNMT3A* gene mutations (Ley *et al*, 2010; Yan *et al*, 2011); however, the frequency and clinical impact of *DNMT3A* gene mutations in paediatric AML and myeloproliferative neoplasms (MPN) remain uncertain. We searched for *DNMT3A* gene mutations in 149 AMLs who were treated on the Japanese Childhood AML Cooperative protocol, AML 99 (range: 0–15 years old, M0: 5, M1: 23, M2: 44, M3: 13, M4: 22, M5: 21, M6: 1, M7: 17, unclassified: three patients), 40 juvenile myelomonocytic leukaemias (JMMLs; range: 2 months to 8 years), 24 myelodysplastic syndromes (MDSs) and 20 paediatric therapy-related leukaemia/MDSs (t-Leuk/MDSs, range: 1–17 years). *FLT3*-ITD and *NPM1* gene alterations have been reported in these 149 AML patients (Shimada *et al*, 2007, 2008).

Total RNA extracted from the bone marrow or peripheral blood samples at diagnosis was reverse transcribed to cDNA with a cDNA Synthesis Kit (Amersham Bioscience, Tokyo,

Japan). *DNMT3A* mutations were thus far reported to be almost exclusively involved in exons 16–23 (especially codon R882 in exon 23) (Ley *et al*, 2010; Yamashita *et al*, 2010; Stegelmann *et al*, 2011; Walter *et al*, 2011; Yan *et al*, 2011); thus, we confined our analysis to these exons. cDNA was amplified using the following primers: *DNMT3A* cDNA 15F, 5'-CAGGTGCTTTTGCCTGGAGTGT-3' and 19R, 5'-ATGCAGGAGCGGTAGAACTCA-3', 17F, 5'-AAGATCATGTACGTCGGGGA-3' and 22R, 5'-CTTTGCCCTGCTTTA TG-GAG-3' and 20F, 5'-CCCTGTGATGATTGATGCCA-3' and 23R, 5'-GTATTTCCGCCTCTGTG-GTT-3' for AML samples. For JMML, MDS and t-Leuk/MDS, we confined our analysis to exon 23, including the hotspot of codon R882, of the *DNMT3A* gene using the following primers: *DNMT3A* DNA 23F, 5'-AGAACTAAGCAGGGCC-TCAGAGGA-3' and 23R, 5'-GTATTTCCGCCTCTGTGGTT-3'. Subsequently, direct sequencing was performed on a DNA sequencer (ABI 310; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) using a BigDye terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems). The study adhered to the principles of the Helsinki Declaration, and was conducted under the regulations enacted by the Ethics Board of Gunma Children's Medical Centre.

No *DNMT3A* mutations were detected in any AML patients in our study. Recently, *DNMT3A* mutations have been reported in paediatric AML patients (Ho *et al*, 2011; Thol *et al*, 2011). Only two patients were identified (both 15 years old). Combined with these and our data, the frequency of *DNMT3A* mutations is extremely rare (2/524, 0.4%) in childhood AML. Furthermore, we did not identify *DNMT3A* mutations in MDS, JMML or paediatric t-Leuk/MDS. These findings were not compatible with those of adult MDS and MPN, suggesting that the frequency of *DNMT3A* gene mutations depends on age.

On the other hand, we found *FLT3*-ITD in 20 (13%) of 149 AML patients; however, no *NPM1* mutations were found (Shimada *et al*, 2007, 2008). Nine AML patients with *FLT3*-ITD were found to lack *DNMT3A* mutation. *DNMT3A* mutations have been correlated with *FLT3*-ITD and *NPM1* in adult AML, but not in paediatric AML. Although patients with *DNMT3A* mutations have been associated with FAB-M4, M5, especially *MLL*-negative M5, no mutations in these paediatric M4/M5 patients were found in this study. *DNMT3A* mutations have not been detected in any adult AML with favourable cytogenetics, including *t(8;21)* and *inv(16)* (Ley *et al*, 2010; Yan *et al*, 2011). Higher frequencies of *t(8;21)* and *inv(16)* in

paediatric than in adult AML patients may be associated with rare *DNMT3A* mutations in paediatric AML. These data suggest that the pathology of paediatric AML may be different from that of adult AML. We concluded that *DNMT3A* mutations, as well as *NPM1* mutations, may be infrequent in paediatric AML and MDS patients, especially those <15 years old.

## Acknowledgements

We thank Mrs. Chisato Murata for her excellent technical assistance. This work was supported by a grant for Cancer Research, a grant for Research on Children and Families, and Research on Intractable Diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, a Grant-in-Aid for Scientific Research (B, C) and Exploratory Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan and by a Research grant for Gunma Prefectural Hospitals.

## Authorship

TT and YH designed the study. AS, MS, SA, AT, KH and MT provided critical reagents and samples. NS and MP performed the experiments. RH, IT and HA supervised the work. NS and MP analysed the results. NS, TT, and YH wrote the paper and all the authors critically reviewed and revised it.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Norio Shiba<sup>1,2</sup>

Tomohiko Taki<sup>3</sup>

## References

Ho, P.A., Kutny, M.A., Alonzo, T.A., Gerbing, R.B., Joaquin, J., Raimondi, S.C., Gami, A.S. & Meshinchi, S. (2011) Leukemic mutations in the methylation-associated genes *DNMT3A* and *IDH2* are rare events in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*, **57**, 204–209.

Ley, T.J., Ding, L., Walter, M.J., McLellan, M.D., Lamprecht, T., Larson, D.E., Kandoth, C., Payton, J.E., Baty, J., Welch, J., Harris, C.C., Lichti, C.F., Townsend, R.R., Fulton, R.S., Dooling, D.J., Koboldt, D.C., Schmidt, H., Zhang, Q., Osborne, J.R., Lin, L., O'Laughlin, M., McMichael, J.F., Delehaunty, K.D., McGrath, S.D., Fulton, L.A., Magrini, V.J., Vickery, T.L., Hundal, J., Cook, L.L., Conyers, J.J., Swift, G.W., Reed, J.P., Alldredge, P.A., Wylie, T., Walker, J., Kalicki, J., Watson, M.A., Heath, S., Shannon, W.D., Varghese, N., Nagarajan, R., Westervelt, P., Tomasson, M.H., Link, D.C., Graubert, T.A., DiPersio, J.F., Mardis, E.R. & Wilson, R.K. (2010) *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, **363**, 2424–2433.

Myoung-ja Park<sup>1</sup>  
Akira Shimada<sup>4</sup>  
Manabu Sotomatsu<sup>1</sup>  
Souichi Adachi<sup>5</sup>  
Akio Tawa<sup>6</sup>  
Keizo Horibe<sup>7</sup>  
Masahiro Tsuchida<sup>8</sup>  
Ryoji Hanada<sup>9</sup>  
Ichiro Tsukimoto<sup>10</sup>  
Hirokazu Arakawa<sup>2</sup>  
Yasuhide Hayashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology/Oncology, Gunma Children's Medical Centre, Shibukawa, <sup>2</sup>Department of Paediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, <sup>3</sup>Department of Molecular Diagnostics and Therapeutics, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, Kyoto, <sup>4</sup>Department of Paediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, <sup>5</sup>Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, <sup>6</sup>Department of Paediatrics, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, <sup>7</sup>Clinical Research Centre, National Hospital Organization Nagoya Medical Centre, Nagoya, <sup>8</sup>Department of Paediatrics, Ibaraki Children's Hospital, Ibaraki, <sup>9</sup>Division of Haematology/Oncology, Saitama Children's Medical Centre, Saitama, and <sup>10</sup>Department of First Paediatrics, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan.

E-mail: hayashi-ytky@umin.ac.jp

Keywords: AML, myeloproliferative neoplasms, paediatric, *DNMT3A*.

First published online 8 October 2011

doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08879.x

Pui, C.H., Carroll, W.L., Meshinchi, S. & Arceci, R.J. (2011) Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 551–565.

Shimada, A., Taki, T., Kubota, C., Tawa, A., Horibe, K., Tsuchida, M., Hanada, R., Tsukimoto, I. & Hayashi, Y. (2007) No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia*, **21**, 1307.

Shimada, A., Taki, T., Tabuchi, K., Taketani, T., Hanada, R., Tawa, A., Tsuchida, M., Horibe, K., Tsukimoto, I. & Hayashi, Y. (2008) Tandem duplications of *MLL* and *FLT3* are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*, **50**, 264–269.

Stegelmann, F., Bullinger, L., Schlenk, R.F., Paschka, P., Griesshammer, M., Biersch, C., Kuhn, S., Schauer, S., Döhner, H. & Döhner, K. (2011) *DNMT3A* mutations in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, **25**, 1217–1219.

Thol, F., Heuser, M., Damm, F., Klusmann, J.H., Reinhardt, K. & Reinhardt, D. (2011) *DNMT3A*

mutations are rare in childhood acute myeloid leukemia. *Haematologica*, **96**, 1238–1240.

Walter, M.J., Ding, L., Shen, D., Shao, J., Grillo, M., McLellan, M., Fulton, R., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., O'Laughlin, M., Kandoth, C., Baty, J., Westervelt, P., Dipersio, J.F., Mardis, E.R., Wilson, R.K., Ley, T.J. & Graubert, T.A. (2011) Recurrent *DNMT3A* mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, **25**, 1153–1158.

Yamashita, Y., Yuan, J., Suetake, I., Suzuki, H., Ishikawa, Y., Choi, Y.L., Ueno, T., Soda, M., Hamada, T., Haruta, H., Takada, S., Miyazaki, Y., Kiyoi, H., Ito, E., Naoe, T., Tomonaga, M., Toyota, M., Tajima, S., Iwama, A. & Mano, H. (2010) Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene*, **29**, 3723–3731.

Yan, X.J., Xu, J., Gu, Z.H., Pan, C.M., Lu, G., Shen, Y., Shi, J.Y., Zhu, Y.M., Tang, L., Zhang, X.W., Liang, W.X., Mi, J.Q., Song, H.D., Li, K.Q., Chen, Z. & Chen, S.J. (2011) Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene *DNMT3A* in acute monocytic leukemia. *Nature Genetics*, **43**, 309–315.