

琉球大学学術リポジトリ

多施設共同研究における急性骨髄性白血病の中央診断システムの再構築

メタデータ	言語: 出版者: 栗山一孝 公開日: 2007-07-31 キーワード (Ja): 急性骨髄性白血病, FAB分類, WHO分類, 遺伝子変異, 個別化治療, デジタルカメラ付顕微鏡, 画像情報, 中央診断システム キーワード (En): 作成者: 栗山, 一孝, 宮崎, 泰司, 波多, 智子, Kuriyama, Kazutaka, Miyazaki, Yasushi, Hata, Tomoko メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/1207

研究成果報告書

多施設共同研究における急性骨髄性
白血病の中央診断システムの再構築

15590492

平成15年度～平成17年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成18年6月

研究代表者 栗山一孝
琉球大学医学部教授

<はしがき>

急性骨髄性白血病（AML）の治療は、化学療法と造血幹細胞移植に加えて遺伝子異常に基づく分子標的治療を中心とした個別化治療が指向されている。個別化治療の本格的到来に備え成人白血病治療共同研究グループ（Japan Adult Leukemia Study Group; JALSG）においても、従来の形態学的分類（FAB 分類）から染色体・遺伝子異常を組み込んだ WHO 分類へ転換を図っていく必要がある。すなわち WHO 分類を基点とした中央診断システムを再構築して、WHO 分類の特徴と有用性を検討し、我が国における AML/WHO 分類の Evidence Based Medicine (EBM) を確立するとともに形態診断の質を高めるために細胞形態をデジタル画像化して診断情報に組み込み JALSG 参加施設へフィードバックするシステムを新たに構築することも本研究の目的とした。

研究組織

研究代表者： 栗山一孝（琉球大学医学部教授）
研究分担者： 宮崎泰司（長崎大学・医学部附属病院・講師）
研究分担者： 波多智子（長崎大学・医学部附属病院・助手）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	2,300,000	0	2,300,000
平成16年度	400,000	0	400,000
平成17年度	700,000	0	700,000
総計	3,400,000	0	3,400,000

研究発表

- (1) 学会誌等; 栗山一孝, 他. AML/MDS の細胞形態学. 臨床血液. 発表予定.
- (2) 口頭発表: Miyazaki Y, et al. A New Scoring System To predict the prognosis of patients with acute myeloid leukemia. -study from the Japan Adult Leukemia Study Group. 46th American Society of Hematology, 2005
- (3) 出版物; 栗山一孝. みんなに役立つ白血病の基礎と臨床. 大野竜三. 平成 17 年 12 月 1 日.

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

はじめに

成人白血病治療研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)は、全国の大学医学部附属病院を主体に 89 施設（平成 18 年 3 月現在）を擁し、国内最大規模の多施設共同研究グループである。筆者（研究代表者）は、JALSG における形態診断小委員会委員長を務め、急性白血病の形態診断をレビューして診断を確定している。このような中央診断は、世界標準といえる French-American-British (FAB)分類¹⁻⁵⁾に依拠してきた。しかし近年の分子生物学の進歩により急性白血病の病因・病態は遺伝子レベルで解明されつつあり、このような研究成果を組み込んだ新たな白血病分類が待望されていた。こうした状況を踏まえ、1999 年世界保健機構（World Health Organization; WHO）は遺伝子診断を組み込んだ造血器・リンパ組織悪性腫瘍分類の一環として急性白血病分類を発表した⁶⁾。その後も細胞形態写真を多用した「Blue book」⁷⁾と急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia; AML）/WHO 分類についての課題にも答えてきた⁸⁾。

JALSG では、成人急性白血病の 75～80% を占める AML について、症例全体を対象とした画一的療法（主体は化学療法）を行ってきたが、その治療成績の解析から種々の有意な予後因子の存在が明らかとなった⁹⁾。AML は、予後良好因子を有する群、予後不良群、その中間群などに層別化され¹⁰⁾、それぞれの群に対して治療戦略を練るべきであるとする層別化治療（強力化学療法と造血幹細胞移植、一部分子標的療法、抗体療法を含む）が試みられている。欧米の大規模治療研究グループによる予後因子の解析から、染色体・遺伝子変異が最も強力な生物学的予後因子であることが明らかになり^{11,12)}、遺伝子情報を組み込んだ WHO 分類の出現は白血病研究の成果とも言える。遺伝子変異は AML の主たる病因と考えられ、これに対応した個別化治療（分子標的療法、遺伝子療法、免疫療法、細胞療法、再生療法など）が 21 世紀の治療法であると期待されているが、まだ基礎的研究段階やアイデアの域にあるものが多い。しかし、今後臨床応用される個別化治療は確実に増加していくと予想される。WHO 分類は、こうした白血病治療法の開発を見越した特異的染色体・遺伝子変異の病型を組み込むことによって 21 世紀型白血病分類法の端緒を開いたと思われる。JALSG における AML の個別化治療研究は、AML-M3 病型にオールトランスレチノイン酸（ATRA）を導入することによってすでに開始されている¹³⁾。したがって、従来の形態学的分類から特異的染色体・遺伝子変異による分類法へ転換を図っていく必要がある。すなわち FAB 分類から WHO 分類へ転換した中央診断システムを再構築して個別化治療の本格的到来に対応すると共に WHO 分類の特徴と有用性を検討し、わが国における AML/WHO 分類の Evidence Based Medicine (EBM) を目指し、また従来の形態診断の質を高めるために細胞形態をデジタル画像化して診断情報に組み込む中央診断システムを確立することを本研究の目的とした。

1. AMLの中央診断システムの再構築

1) 従来の中央診断システム

JALSGの形態診断システムにおいては、各施設から施設診断を付けて未染血液塗抹標本（末梢血及び骨髓液）が診断センター（長崎大学）に郵送され、診断センターでは、May-Giemsa (MG)、myeloperoxidase (MPO)、esterase (Es)の各染色を行い、FAB分類に準拠して中央診断を下してきた。各施設との診断不一致例については、形態診断小委員会委員の合意の上で最終診断を行ってきた。このように形態診断システムは一応確立しており¹⁴⁾、すでにJALSGのAML治療研究（AML-87、AML-89、AML92、AML-95、AML-97の各プロトコル）¹⁵⁻¹⁸⁾では、このシステムに沿って下された診断が採用されている。また治療成績とは別に、形態学的診断から見たAMLの病態研究として、形態学的に三血球系に異形成を有する病型（AML with trilineage dysplasia; AML/TLD）が予後不良であること¹⁹⁾、白血病性芽球のMPO陽性率高値群が予後良好であること²⁰⁾、さらに形態学的所見と臨床所見を組み合わせる予後判定スコアリングシステムを作成し、AML-97ではこの予後判定スコアリングシステムに基づいて前方向視的に患者群を層別化し、予後中間群と不良群については同種造血幹細胞移植を導入した層別化治療を行った¹⁸⁾。このように中央診断システムはFAB分類を基底にした形態学的分類法によってJALSGの臨床研究に多くの貢献をしてきた。しかし、前述したようにAMLの病因・病態は遺伝子レベルで研究されており、その研究成果を組み込んだ新WHO分類の登場によって形態学的分類法であるFAB分類法のみでは不十分であることが明らかになってきた。

2) 中央診断システムの再構築

AMLにおける予後因子の解析では、AML-92から染色体核型のデータが各施設から入用可能になり、これを加えた解析では染色体が最も強い予後因子であることが判明した。すなわち、 $t(8;21)(q22;q22)$ 、 $inv(16)8p13;q22)$ 又は $t(16;16)(p13;q22)$ および $t(15;17)(q22;q12)$ を有する症例は、長期生存率50~60%を示し、予後良好であること、また11q23異常を有する症例などは予後不良であった^{9,10,21)}。このことは、すでにイギリス Medical Research Council (MRC)¹¹⁾によって明らかにされており、米国の Southwest Oncology Group (SWOG)と Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)との共同研究によっても確認された¹²⁾。したがって、JALSG参加各施設による染色体検索データは、予後を規定する上で最も重要なので、レビューデータの質を高める必要があると認識され、AML-97から染色体レビュー小委員会が立ち上げられている。しかし、染色体検索は細胞分裂像が得られない、あるいは正常核型とされる中に遺伝子変異が存在することも指摘されており、少なくともAML/WHO分類のカテゴリーIに上げてある遺伝子変異（先に示した各染色体核型に対応する）、すなわち *AML1/ETO*、*CBFβ/MYH11*、*PML/RARα*

および MLL は、予後因子として最も重要なので検索すべきである。しかし、多施設共同研究においてセンター方式で遺伝子検索を行うことは、検体運搬、検査精度管理や再現性、検査コストあるいは遺伝子検査用検体の取り扱いなど未解決な課題を抱えている。したがって、遺伝子検索については、参加各施設の判断によって行い、検査結果を解析し、形態診断と合わせて最終的な WHO 分類を行うこととした。一方、形態診断システムは、より迅速に、より精確に行うために、デジタルカメラ付顕微鏡を導入し、インターネットを介して形態学的所見と共に画像情報を各施設へ報告するシステム構築を目指した。まず 15 年度にデジタルカメラ付顕微鏡の撮影条件を確立した。16 年度は、染色標本撮影画像の配信について検討を開始した。その結果、画像情報は文字診断情報と共に診断報告システムに組み込むことにし、e-mail によって希望施設に配信を開始した。次に画像配信システムを合理化するために JALSG の web サイトに「形態診断セントラル・レビュー結果報告」を開設し、JALSG 参加施設の了承を得、診断情報の機密保持を確立 (ID、パスワード発行) して各施設への報告を開始する体制を整えた。17 年度は登録症例の末梢血・骨髓塗抹標本を検鏡し所見とデジタル写真を web サイト「形態診断セントラル・レビュー結果報告」(Fig.1) にアップロードしていき、結果報告と同時に AML 症例の形態デジタル写真 (Fig.2) と形態所見のデータベース化を図っている。また AML-97 プロトコールの形態診断結果に基づく予後判定システムについて米国血液学会で発表した²²⁾。

2. JALSG における WHO 分類

1) WHO 分類における AML の細胞形態学

AML の WHO 分類⁶⁻⁸⁾(Table 1)は、第 1 カテゴリーに特異的染色体・遺伝子異常である t(8;21)(22q;22q); AML-1/ETO, t(15;17)(q22;q21); PML/RAR- α , inv(16)(p13;q22) あるいは t(16;16)(p13;q22); CBF β /MYH11X, 11q23; MLL 異常を有する群を取り上げ、細胞形態学的分類法である FAB 分類との違いを際立たせている。しかし、細胞形態学的視点からみても 11q23 異常を除きいずれも形態学的特徴を有している。t(8;21)型 AML は、その多くが FAB 分類 AML-M2 に属し、増殖芽球には小型で核の切れ込みを有するものやアウエル小体を認めることが多く、脱顆粒や核周囲不整を伴う各分化段階の好中球、偽 Pelger-Huët 核異常、好酸球増多などが認められる。また芽球の myeloperoxidase (MPO)陽性率が高い²³⁾。(15;17)型 AML は、AML-M3 の 95% 以上を占め、豊富なアズール顆粒を有した前骨髓球が増殖し¹⁾、一部アズール顆粒に乏しい variant type が存在する⁵⁾が形態学的診断一致率は 95% を超え¹⁴⁾最も特徴的な形態学的病型といえる。inv(16)型は、FAB 分類の AML-M4 with eosinophilia (M4Eo)²⁾に属し、骨髓で粗大異常好酸性顆粒を有する好酸球が 5%以上認められる。細胞形態学的診断と染色体・遺伝子診断との一致率は 90%以上である²⁴⁾。このように 11q23 異常を有する病型を除き第一カテゴリーに属する病型は、細胞形態学的にも特徴を有している群であり、染

染色体・遺伝子診断は細胞形態学的診断を確認する意味合いが強いことであろう。さらに細胞形態学では見逃すか、あるいは診断できない少数例が存在し、これらの症例を染色体・遺伝子検査によって確実に診断できる意義は大きい²⁴⁻²⁶⁾。

AMLのWHO分類において細胞形態学的に最も注目されるのは、第2カテゴリーに2血球系以上に形態学的異形成(dysplasia)を有するAML(AML with multilineage dysplasia; AML-MLD)を取り上げ、さらにMDSの病歴を有する場合とde novo例の存在を認知し1つの病型に加えたことであろう。AML-MLDは、従来増殖している芽球成分の他に赤血球系、顆粒球系、血小板系の3血球系にdysplasiaを認めるAML with trilineage dysplasia (AML/TLD)として認識されていたが^{27,28)}、WHO分類の基準⁶⁻⁸⁾では、2血球系(多くは血小板—巨核球系を含む)以上にdysplasiaを認めれば確診できるとしている。このようにdysplasiaを有する血球系が2血球系でも診断できるようになったことやMyelodysplastic syndrome (MDS)のFAB分類ではRefractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)と診断されていた症例の多くがAML-MLDに含まれてくる可能性が高いこと²⁹⁾を考慮すると、この病型診断は増加してくると予想される。

AML-MLDの細胞形態学的診断は、上述したように2血球系にdysplasiaを認めることであるが、その頻度は50%以上としている⁸⁾。しかし、この数値基準にも確かな根拠がある訳ではなく、MDSの場合と同様どのような種類のdysplasiaを採用するのか言及されていない。FAB分類ではAML病型診断にdysplasiaを考慮することはなかったが、WHO分類ではAML-MLDの登場によって細胞形態学の位置付けは一層大きくなったといえよう。

WHO分類では、第4カテゴリーに新しい4病型を追加している。いずれも細胞形態学的診断が大事な病型である。まず急性赤白血病(acute erythroid leukemia)としてerythroleukemia (FAB分類AML-M6に相当)に真性赤白血病(pure erythroid leukemia)を新たに加えた。このpure erythroid leukemiaは、前赤芽球類似の大型芽球の増殖を特徴とするまれなAMLであり、acute poorly differentiated erythroid leukemia³⁰⁾、early erythroblastic leukemiaあるいはAML-M6'variant'³¹⁾などと呼称されていた。増殖芽球の形態は非常に特徴的(大型で細胞質は好塩基性が強く空胞を有することが多く、前赤芽球類似)であり、赤血球系細胞としての特徴(赤血球系抗原陽性、periodic acid-Schiff(PAS)染色陽性、erythropoietin反応性)を有している^{32,33)}。さらに急性好塩基性白血病(acute basophilic leukemia)、骨髄線維を伴う急性汎骨髄症(acute panmyelosis with myelofibrosis)、腫瘍形成性急性骨髄性白血病(骨髄肉腫; myeloid sarcoma)を追加している。いずれもまれな病型である。

2) JALSGにおける中央形態診断

JALSGでは、1987年発足以来AMLプロトコールに登録された症例については中央診断システムによって各施設診断をレビューし診断を確定してきた¹⁴⁾。AML診断基準は、FAB分類に従ってきたが、染色体分析結果が利用できるAML-92およびAML-95プロトコールからは後方視的にWHO分類によるAML診断と病型分類を試みてきた^{29,34)}。本研究においてはAML-97プロトコールについて中央診断結果を解析し、細胞形態学診断に絞ってその概略を加えて示す。

(1) プロトコール登録と形態診断レビュー

Table 2にAML-87からAML-97プロトコールに登録された症例数と形態診断レビューされた症例数とその適格症例数を示した。AML-92まではAML-M3が含まれたプロトコールであったが、AML-95からはAML-M3は除外されたが一部症例が本プロトコール中央診断レビューに送付されてきた。全プロトコールに計2932例が登録され中央形態診断レビューに2538例(87%)の標本が診断センター(長崎大学)へ送付されてきた。その中で32例(2%)が不適格症例として除外され、2506例(85%)が適格症例と診断された。不適格症例の多くは、染色不良や骨髄液吸引不良によるなどのために形態診断ができなかった症例である。

(2) FAB分類

Table 3とFig. 3にAML-92、-95と-97のFAB分類による各病型の症例数と頻度を示した。各プロトコール間でほとんど同様な頻度の病型パターンを示している。全体でみるとM2が最も多く約43%を占め、M4; 27%、M1; 16%、M5; 8%、M0; 4%、M6; 3%と続き、最も症例数が少ないAML-M7の頻度は1.1%(18/1649; AML-M3を除く)であることが判明した。AML-M7の頻度は、ECOGでは1.2%(20/1649; AML-M3を含む)³⁵⁾、M.D.Andersonでは2.0%(37/1837; AML-M3を除く)³⁶⁾であり、概ね1~2%を占めると思われる。小児ではAML-M7が比較的多いためにAML-M7の頻度がこれより高い場合には、小児例が混在していないかどうか注意する必要がある。また筆者らは、成人AML-M7がFAB病型の中では最も予後不良であることを示してきた¹⁴⁾が、ECOGとM.D.Andersonの報告でも極端に予後不良な病型であることが示されている^{35,36)}。

(3) WHO分類

WHO分類を行うには、FAB分類の対象とした1649例(AML-92; 611例, AML-95; 383例, AML-97; 655例)中、染色体分析データが利用でき細胞形態観察が可能であった1518例(AML-92; 513例, AML-95; 363例, AML-97; 642例)が対象となった(Table 4)。AML-M3あるいはt(15;17)を有する症例、MDS病期を有する症例、治療関連白血病などは除外ないし適応外となつて

いる。

Table 4 に WHO 分類による病型分布を示した。AML-92、-95、-97 を合わせた全体で見ると、第 1 カテゴリーは 355 例(23.4%)であり、その内訳は t(8;21); 239 例(15.7%)、inv(16); 58 例(3.8%)、11q23 異常が 58 例(3.8%)であった。AML-MLD と診断されたのは 372 例(24.5%)であり、791 例(52.1%)が上記以外の AML と診断された。第 4 カテゴリーに新たに追加された 4 病型の中 acute basophilic leukemia、acute panmyelosis with myelofibrosis、myeloid sarcoma の 3 病型は経験していない。一方、pure erythroid leukemia は、acute erythroid leukemia と診断した 50 例(Table 3 の AML-M6 に相当)中 3 例(6%)と極めてまれな病型であるが多数例で検討すると確実に存在することが判明した。

(4) 中央形態診断の今後

多施設共同研究における中央形態診断の第一義的役割は、施設診断を複数の細胞形態学者によってレビューし診断の適格性を判断し、共同研究の質を高めることに資することであろう。

AML の診断と病型分類は、FAB 分類から WHO 分類へ移行していくと考えられるが、前述してきたように WHO 分類においても細胞形態学の位置付けは決して軽くなっているわけではない。したがって AML 診断の質を担保していくには今後とも中央診断システムを維持・充実させていく必要がある。さらに中央形態診断レビューの結果を迅速に各施設にフィードバックし、日常診療の診断と治療に活用できるように JALSG では、Web ページ上に「形態診断セントラル・レビュー結果報告」を構築してきた。このシステムによって、血液細胞形態学の学習に役立てるようなデータベース化していくことも大事だと思われる。

参考文献

- 1) Bennett JM, et al. Proposals for the classification of acute leukaemias. *Br J Haematol.* 1976;33:451-458.
- 2) Bennett JM, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med.* 1985;103:620-629.
- 3) Bennett JM, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). *Ann Intern Med.* 1985;103:460-462.
- 4) Bennett JM, et al. Proposal for the recognition minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol.* 1991;78:325-329.
- 5) Bennett JM, et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia(M3). *Ann Intern Med.* 1980;92:261-262.
- 6) Harris NL, 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.
- 7) Brunning RD, et al. Acute myeloid leukaemias. In: Jaffe ES, et al, eds. *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press; 2001:75-107.
- 8) Vardiman JW, et al. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2292-2302.
- 9) 栗山一孝, 他. JALSGにおけるAMLの化学療法-スコアリングシステムを用いたと予後判定-. *臨床血液.* 1998;39:98-102.
- 10) 栗山一孝. 急性骨髄性白血病の化学療法と予後因子. *臨床血液.* 2000;41:256-260.
- 11) Grimwade D, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood.* 1998;92:2322-2333.
- 12) Slovak ML, 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.
- 13) Asou N, et al. Analysis of prognosis factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998;16:78-85.
- 14) Kuriyama K, et al. Morphological diagnoses of the Japan Adult Leukemia Study Group Acute Myeloid Leukemia Protocols: Central Review. *Int J Hematol.* 2001;73:93-99.
- 15) Ohno R, et al. Randomized study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance-intensification therapy

- between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. *Cancer*. 1993;71:3888-3895.
- 1 6) Kobayashi T, et al. Randomized trials between Behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/ intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14:204-213.
 - 1 7) Miyawaki S, et al. No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML92 study. *Int J Hematol*. 1999;70:97-104.
 - 1 8) Miyawaki S, et al. A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. *Cancer*. 2005;104:2726-34.
 - 1 9) Kuriyama K, et al. Poor response to intensive chemotherapy in acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Hematol*. 1994;86:767-773.
 - 2 0) Matsuo T, et al. The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype. *Leukemia*. 2003;17:1538-1543.
 - 2 1) 栗山一孝,他. 難治性急性白血病の治療. *臨床血液*. 2001;42:372-375.
 - 2 2) Miyazaki Y, et al. A New Scoring System To predict the prognosis of patients with acute myeloid leukemia. -study from the Japan Adult Leukemia Study Group. 46th American Society of Hematology, Atlanta, Georgia, USA, 2005
 - 2 3) Nakamura H, Kuriyama K, Sadamori N, et al. Morphological subtyping of acute myeloid leukemia with maturation (AML-M2): homogenous pink-colored cytoplasm of mature neutrophils is most characteristic of AML-M2 with t(8;21). *Leukemia*. 1997;11:651-655.
 - 2 4) Mrózek K, Prior TW, Edwards C, et al. Comparison of cytogenetic and molecular genetic detection of t(8;21) and inv(16) in a prospective series of adults with de novo acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2001;19:2482-2492.
 - 2 5) Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, et al; Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. *Blood*. 2000;96:1297-1308.
 - 2 6) Langabeer SE, Walker H, Gale RE, et al. Frequency of CBF beta/MYH11

- fusion transcripts in patients entered into the U.K. MRC AML trials. the MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1997;96:736-739.
- 2 7) Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DA. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol.* 1987;66:445-450.
- 2 8) Jinnai I, Tomonaga M, Kuriyama K, et al.: Dysmegakaryocytopoiesis in acute leukemias: Its predominance in myelomonocytic (M4) leukaemia and implication for response to chemotherapy. *Br J Haematol.* 1987;66: 467-472.
- 2 9) 栗山一孝. AML の WHO 分類—その有用性と課題—. *臨床血液.* 2004;45:1-14.
- 3 0) Tomonaga M, Jinnai I, Tagawa M, et al. Leukemic blast cell colony formation in semisolid culture with erythropoietin: a case report of acute poorly differentiated erythroid leukemia. *Blood.* 1987;69:546-552.
- 3 1) Garand R, Duchayne E, Blanchard D, et al. Minimally differentiated erythroleukaemia (AML M6 'variant'): a rare subset of AML distinct from AML M6. *Br J Haematol.* 1995;90:868-875.
- 3 2) Miyazaki Y, et al. Establishment and characterization of a new erythropoietin-dependent acute myeloid leukemia cell line, AS-2. *Leukemia.* 1997;11:1941-1949.
- 3 3) Domingo-Claros A, et al. Acute erythroid neoplastic proliferations. a biological study based on 62 patients. *Haematologica.* 2002;87:148-153.
- 3 4) 栗山一孝. 急性骨髄性白血病の分類と現状. *日検血会誌.* 2002;3:285-294.
- 3 5) Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood.* 2000;96:2405-2411.
- 3 6) Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X, et al. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood.* 2006;107:880-884.

Table 1. WHO Classification of acute myeloid leukaemia (AML)

1st category; Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities
-Acute myeloid leukaemia with t(8;21)(q22;q22); (AML/ETO)
-Acute myeloid leukaemia with abnormal bone marrow eosinophils inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11)
-Acute promyelocytic leukaemia (AML with t(15;17)(q22;q12)(PML/RAR α) and variants
-Acute myeloid leukaemia with 11q23 (MLL) abnormalities
2nd category; Acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia
-Following a myelodysplastic syndrome or myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative disorder
-Without antecedent myelodysplastic syndrome
3rd category; Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes, therapy-related
-Alkylating agent-related
-Topoisomerase type II inhibitor-related (some may be lymphoid)
-Other types
4th category; Acute myeloid leukaemia not otherwise categorised
- Acute myeloid leukaemia minimally differentiated
- Acute - myeloid leukaemia without maturation
- Acute myeloid leukaemia with maturation
- Acute myelomonocytic leukaemia
- Acute monoblastic and monocytic leukaemia
- Acute erythroid leukaemia
- Acute megakaryoblastic leukaemia
- Acute basophilic leukaemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis
- Myeloid sarcoma

Table 2. Cases who entered to the JALSG protocols and were centrally reviewed.

	JALSG AML protocols					total
	AML-87	AML-89	AML-92	AML-95	AML-97	
Entry	265	341	986	531	809	2932
Review	242(91%)	313(91)	872(88)	457(86)	669(82)	2538(87)
Eligible	234(88)	311(91)	863(88)	443(83)	655(81)	2506(85)
Except for M3	192(72)	246(72)	611(62)	377(71)	-	-

Table 3. AML subtypes according to FAB classification - except for AML-M3 -

	AML-92	AML-95	AML-97	Total
AML- M0	27(4%)	15 (4)	32 (5)	74 (4)
M1	83 (14)	70 (18)	111 (17)	264 (16)
M2	276 (45)	169 (44)	267 (41)	712 (43)
M4	169 (28)	97 (25)	175 (27)	441 (27)
M5	26 (4)	11 (3)	44 (7)	137 (8)
M6	22 (4)	10 (3)	18 (3)	50 (3)
M7	8 (1)	5 (1)	5 (<1)	18 (1)
MLL	-	6 (2)	3 (<1)	9 (<1)
Total	611	383	655	1649

Table 4. WHO classification of AMLs centrally reviewed (except for AML-M3 or the cases having t(15;17)) - JALSG AML-92, -95 and -97. -

WHO subtypes	AML-92	AML-95	AML-97	total
1st category				
(AML with recurrent genetic abnormalities)				
	103(20.0%)	81(22.3)	171(26.6)	355(23.4)
t(8;21)	76(14.8)	50(13.7)	113(17.6)	239(15.7)
inv(16)	16(3.1)	16(4.1)	26(4.0)	58(3.8)
11q23 abnormaly	11(2.1)	15(4.1)	32(5.0)	58(3.8)
2nd category				
(AML with multilineage dysplasia)				
de novo	145(28.3)	85(23.4)	142(22.1)	372(24.5)
3rd category				
(AML, therapy-related)	-	-	-	-
4th category				
(AML, not otherwise categorized)				
	265(51.7)	197(54.7)	329(51.2)	791(52.1)
total	513	363	642	1518

形態診断セントラル・レビュー結果報告

JALSG AML-201登録症例の形態診断結果をご報告します。
 enterボタンをクリックしてください。

最終更新日 2006.3.12

連絡先
 波多 智子、黒山 一孝
 長崎市坂本1-12-4 長崎大学医学部附属内科
 TEL: 095-849-7111, FAX: 095-849-7113
 E-mail: adl-hema@med.nagasaki-u.ac.jp

Fig.1. Report of morphological central review in the web site of JALSG .

ACUTE LEUKEMIA CLASSIFICATION (JALSG AML 201)

AML201: Name of Institute:

Smears PB BM Slides: adequate for diagnosis

[Peripheral blood]
 WBC: (blast: present) neutrophil: present monocyte: <50000
 Platelet: decrease

[Bone marrow]
 Cellularity: hyper

1 Blast: Type I/II leukemic promyelocytes lymphoblasts
 monoblasts megakaryoblasts
 % % of ANC % of NEC % of Neutrophil
 MPO positivity: % Auer: none Es-biurate: negative

2 Erythroid: %
 dysplasia: none
 multinuclear bizarre nucleus others
 karyorrhexis megakaryoblastoid

3 Granulo: neutro: %
 dysplasia: absent
 Poirer-Auer condensed chromatin hypo segment others
 agranular hyper segment MPO deficiency
 Eosino: % Baso: %

4 Lymph: %

5 Mono: % Ea-0: negative Ea-double: negative

6 Megakaryocyte: decrease
 dysplasia: none
 micro-Mp large mononucleus others
 multi-separated nucleus bizarre nucleus

[Diagnosis]
 Institute: AML-M2
 Cancer: AML-M2 Trilineage dysplasia: none
 Kurayama's Comments: 18:21: t(8:21)陽性あり、

Department of Hematology, Molecular Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute,
 Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

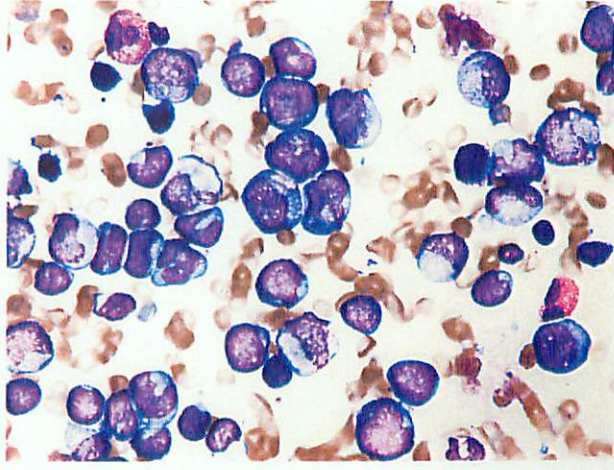


Fig.2. Data sheet and morphological picture in the web side of JALSG

