

4. 茨城県立こども病院におけるチームアプローチの取り組み

医師、看護師、保育士、CLS、臨床心理士から構成されるチームをつくる。看護師は「幼少同胞ドナー（およそ7歳未満）」担当チームと、学童同胞ドナー（年長7歳以上）担当チーム」に分担。

幼少ドナー（3歳から6または7歳） 方法：担当医師、プライマリー看護師、保育士がつく。ことばによる説明だけは提供までの実際を理解出来ないのでイラストを用いる。目的は、不安の早期にドナーとラポールをつけ、入院による孤独感、不安感を除去する。保育士の役割が大きい。

対象：3歳妹YM（提供）、4歳兄KK、4歳弟SK（提供）、5歳兄HS（提供）、5歳兄KR、3歳兄KS、7歳妹（結果は別途提示）

学童ドナー（7または8歳以上）：方法

- ・HLA検査についての説明後、事前情報質問用紙を渡し、その結果について看護師が面接をする。
- ・医師・看護師・臨床心理士の同席のもと、医師が説明し、提供意思の確認・同意を得る。その後臨床心理士による面接を行い不安の有無・納得度、提供意思を再評価する。
- ・ドナー候補決定後、移植の説明をしてドナーとなる意思の最終確認を行う。プライマリ・ナースを付ける。ドナーの態度・反応から、不安が強いと評価された場合には心理外来にてカウンセリングを受ける。
- ・自己血採取・骨髄採取時、看護師が反応を評価する。
- ・退院2週間後（外来受診時）看護師・臨床心理士は別々に面接を行い、骨髄採取後の反応・態度の評価をする。

結果（一部）：医師によるHLA検査、骨髄提供説明後に臨床心理士によるインタビュー評価の結論

- 10歳以上では提供への葛藤がみられた。葛藤がありながらも同意したとみなせた例（4例）
ほぼ消極的に同意したとみなせた例（1例） 必ずしも同意しているとはみなせなかった例（3例）
- 8歳以下では明らかな葛藤はみられなかったが、理解自体に疑問がみられた。同意に疑問がみられた例（4例）

5. 海外でのとりくみと小児血液学会倫理指針の英訳による情報交換

1) MacLeod KD, BA, "Peretier W. MSW" et. al. (University of Calgary) : *Pediatric Sibling Donors of Successful and Unsuccessful Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT): A Qualitative Study of Their Psychological Experience.*

Conclusions Some themes differentiated sibling donors of successful and unsuccessful transplants, while others were common to both groups. All emergent themes reinforced the importance of providing sibling donors with developmentally appropriate, accurate information and long-term psychological support. H19年12月 Alberta Children's Hospital, Calgary の Peretier W. MSW を訪問し、日本の取り組みについて意見を聞いて、高い評価を得た。同様の取り組みは未着手とのこと。

2) NIHにおける進行中の研究：Pilot Study of Educational Interventions in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Donors to Increase Donation and Transplantation Procedure Knowledge (NIH)

6. 本研究の総括と課題

- 学会倫理指針の浸透は予想以上に遅れている。理念提示型の指針：現実との乖離を埋める。
- 説明ツールの開発と有用性の評価。
- コメディカルを巻き込んだ移植チームによる研究の推進、専門看護師の養成、小児臨床心理領域への浸透をはかる。
- 移植実施後の心理的サポート：ドナーおよび候補者、患者生死別の計画的な追跡。

今後のアプローチ：JSHSCTガイドラインによる更なる啓発

ドナーを含む家族全体を対象とした研究への発展をめざす

骨髄バンク 骨髄採取

自己血準備量と骨髄採取量・採取後Hb

中尾 康夫^{1,2)}、日野 雅之^{1,3)}

1)骨髄移植推進財団ドナー安全委員会

2)札幌北極病院麻酔科

3)大阪市立大学医学部血液内科

最近2年間(2005~2006)の骨髄バンク骨髄採取ドナーの採取データより、自己血準備量と骨髄採取量・採取後Hbを検討し、採取時の安全性を確認した。

対象及び方法

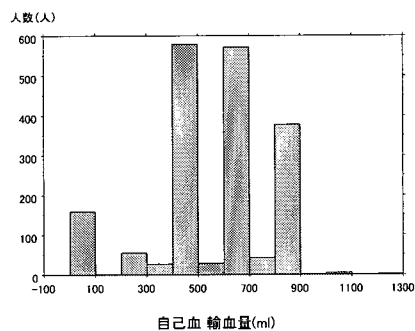
• 対象

- 骨髄バンクでの2005~2006年の骨髄採取症例
1850例

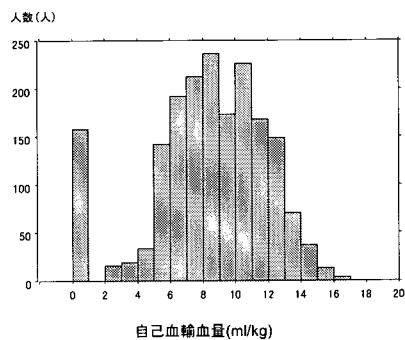
• 方法

- 自己血準備量・骨髄採取量
- 採取前検診時・入院時・採取直後・採取後検診時のHbを検討した

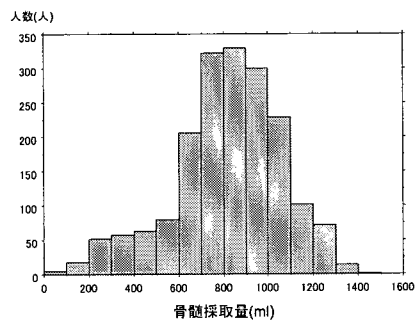
自己血輸血量の分布



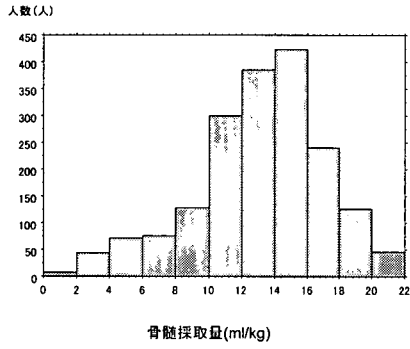
ドナー体重当り自己血輸血量の分布



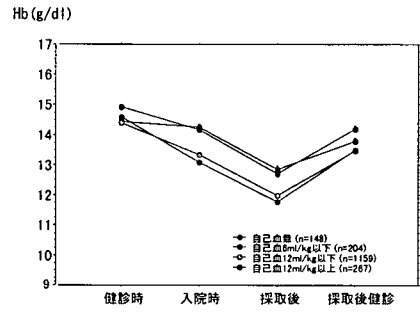
骨髄採取量



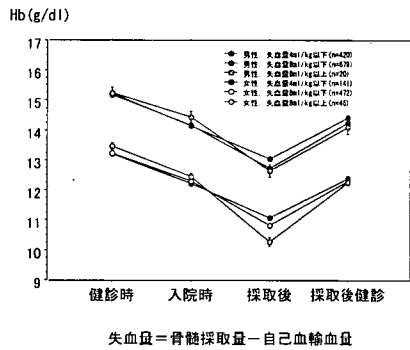
骨髓採取量(ドナー体重当り)



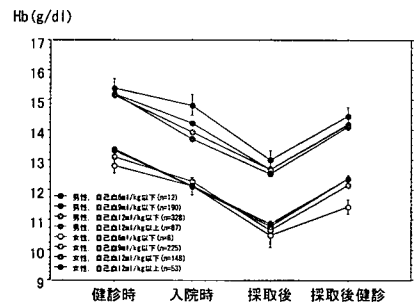
自己血輸血量別ドナーHb値の変化



採取時失血量別Hb変化



骨髓採取量(6~12ml/kg)ドナーのHbの変動



平成19年度第2回小寺班・加藤班合同班会議

同胞小児ドナーになることの 正確な理解に役立つ、年齢群別 「ドナーズキット」の作成

2008年1月27日

中通総合病院小児科 渡辺 新
国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部 掛江直子
国立成育医療センター研究所成育社会医学研究部 坂本なほ子
東海大学医学部基盤診療学系 加藤俊一

健常小児ドナーからの造血幹細胞採取に関する倫理指針 日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会：2002年4月20日

1. 目的
15才以下の健常小児からの造血幹細胞採取の安全性を確保し、かつ小児ドナーの権利を擁護する目的で本指針を作成した。
2. 小児同胞をドナーとする場合の倫理的問題
(1)造血幹細胞提供に際してドナーには身体的ならびに精神的負担を与える。
(2)ドナーの自己決定権が保証されないことがある。
(3)両親の関心が患者に傾きやすいため、同胞ドナーの代理人として不十分である可能性がある。
3. 同胞ドナーの権利擁護のための配慮
(1)説明は患者および同胞のHLA 検査を行う前に行い、以下の諸点をききむものとする。
両親の注意が患者に傾きやすいため同胞には潜在的に不安、孤独感、鬱状態、問題行動などが存在する。一方、両親の注意が同胞にも充分払われた場合には共感やいたわりの感情が養われるとの報告がある。

小児ドナーにおけるインフォームド アセントの問題点

子どもが同意能力のない年齢期における治療決定は、通常は親権者(両親)の「代諾」で決定される。

この「代諾」は元々、同意能力がない子どもの治療を受ける権利を守るために行なわれる行為。

ドナーは病人ではなく健康なため、ドナー自身のために造血幹細胞の採取を行うわけではないことから、代諾のみで決定される事は、ドナーの権利が守られているとは言えない。

どの年齢の患児に対してもすべてを正直に話していくことが重要で、年齢・理解力に応じた説明を行なっていくことになるが、本当の気持ちを汲み上げる(聞き取る)手段が必要となる。

「ドナーズキット」の使い方

1)血縁間造血幹細胞移植を検討される患者さまご家族に対して、担当の先生がご説明をされる際に「ドナーズキット」をお渡しください。

2)キットの中には、①保護者の方へのお手紙、②大人用説明冊子「リレーション 一家族の造血幹細胞移植を考えたとき」、③子ども用説明冊子10歳未満の子ども用「骨髄移植」と10歳以上の子ども用「造血幹細胞移植」、④血縁造血幹細胞ドナー登録票⑤「ドナー団体傷害保険のご案内」が入っています。ご家族へのご説明の際に、これらをご活用ください。移植に関連して必要なものをパッケージにしました。

3)説明終了後は、「ドナーズキット」を患者ご家族に持ち帰っていただけてください。そして、ご自宅で同胞のお子さんらと一緒に読むなど、ご活用いただけてください。

保護者の方へ…

ご家族に血液の病気が診断され、とても不安を感じておられることと思います。そんな中、患者さんの治療の選択肢として、造血幹細胞移植のご説明を医師から受けられたことと思います。造血幹細胞移植には、HLAの型の合うドナーさんからの細胞提供が必要です。一般的に、血縁のご家族の間ではこのHLAの型が合う確率が高いことがわかっています。このため、患者さんのごきょうだいである子どもさんがドナーとなることもめずらしくありません。しかし、子どもがドナーになる場合には、親御さんにも気をつけていただかなければならないことがあります。

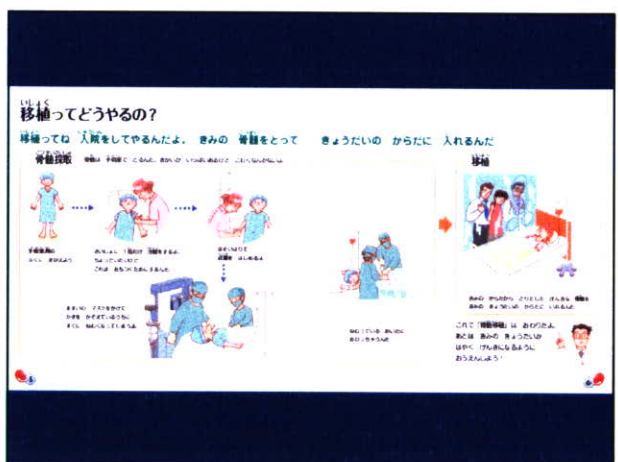
- 1)ごきょうだいにも関心を払ってあげてください。
- 2)ごきょうだいにも、どういう病気なのか、十分に説明してあげてください。
- 3)子どもの気持ちを尊重してあげてください。
- 4)造血幹細胞移植のドナー検査を受ける前に十分にお話し

ピンクの冊子「骨髄移植」とブルーの冊子「造血幹細胞移植」

ピンクの「骨髄移植」は10歳未満のお子さまにお読みいただくために作られた説明冊子です。

ブルーの「造血幹細胞移植」は10歳以上のお子さま用です。10歳以上のお子さまでは、骨髄のほかに末梢血幹細胞を提供するという方法もあるため、内容はすこし違っています。ごきょうだいの年齢にあわせてお使いください。

担当の先生からの説明があると思いますが、ご自宅に帰ったあとにでも、親御さんと一緒に何度も読み返してみてください。お子さんの理解を助けるものです。



V. 公開シンポジウム記録

五研究班合同公開シンポジウム

日時 2008年1月27日(日) 午後2時～午後5時

会場 東京医科歯科大学湯島キャンパス歯学部特別講堂(歯科外来事務棟4階)
東京都文京区湯島1-5-45 TEL:03-3813-6111(代) (交通機関: JR、東京メトロ「御茶ノ水駅」下車)

開会の挨拶 (2:00) 小寺 良尚 主任研究者
厚生労働省挨拶 原 口 真 厚生労働省健康局疾病対策課臓器移植対策室
発表演題 (五研究班からの発表)

I. 【座長 加藤俊一 (主任研究者)】

1. 非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植の比較
加藤 俊一 東海大学医学部
2. 非血縁者間臍帯血移植におけるGVHD
宮腰 重三郎 東京都老人医療センター

II. 【座長 中畑龍俊 (主任研究者)】

1. *ex vivo* 増幅造血幹細胞を利用した臍帯血移植
中畑 龍俊、伊藤 仁也、田中 宏和、永井 謙一
京都大学大学院医学研究科
先端医療センター

III. 【座長 神田善伸 (主任研究者)】

1. アレムツスマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験
および造血幹細胞移植移植領域における医師主導治験発展のための研究
大島 久美、神田 善伸 自治医科大学附属さいたま医療センター

IV. 【座長 小寺良尚 (主任研究者)】

1. 非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に向けて
- 日本造血細胞移植学会・当研究班の提言 -
小寺 良尚・日本造血細胞移植学会ドナー委員会 名古屋第一赤十字病院
2. 本邦における造血細胞移植データ登録の一元化と、アジアでの造血細胞移植登録・
世界との連携
鈴木 律朗、熱田 由子、吉見 礼美 名古屋大学医学部
3. 非血縁者間骨髄移植におけるHLAとNK細胞受容体適合度に基づくドナー選択
森島 泰雄、屋部 登志雄 愛知県がんセンター中央病院
東京都赤十字血液センター

4. 骨髄内骨髄移植の改良法
池原 進 関西医科大学

5. 小児ドナー候補者への説明資料
渡辺 新、掛江 直子、坂本 なほ子、加藤 俊一 中通総合病院
国立成育医療センター研究所
順天堂大学医学部
東海大学医学部

V. 【座長 小澤敬也 (主任研究者)】

1. 移植片対宿主病と移植片対白血病効果: 別々のコントロールは可能か?
尾崎 勝俊 自治医科大学

閉会の挨拶 (4:55) 加藤 俊一 主任研究者

主催

厚生労働科学研究再生医療等研究事業

- 「臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究」班
連絡先: 東海大学医学部基礎診療学系再生医療科学教授室内 (Tel: 0463-93-1121 Fax: 0463-91-6235)
- 「サイトカインによる増幅培養臍帯血による臍帯血移植の臨床試験」班
連絡先: 先端医療センター血液再生研究グループ (Tel: 078-304-5773 Fax: 078-304-5774)
- 「アレムツスマブを用いたHLA不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域
における医師主導治験発展のための研究」班
連絡先: 自治医科大学附属さいたま医療センター (Tel: 048-647-2111 Fax: 048-648-5188)
- 「間葉系幹細胞を利用した造血幹細胞移植技術の高度化・安全性向上に関する研究」班
連絡先: 自治医科大学医学部内科学講座血液学部門内 (Tel: 0285-58-7353 Fax: 0285-44-5258)
- 「骨髄、末梢血等を利用した効率的な造血細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立並びにドナー及び
レシビエントの安全確保とQOL向上に関する研究」班
連絡先: 名古屋第一赤十字病院輸血部内 (Tel: 052-481-5111 Fax: 052-483-3647)

VI. 研究班會議記錄

研究班会議記録

班会議：

第一回研究班会議

期日：2007年6月23日（土）午前10時～午後5時30分

会場：名古屋第一赤十字病院 東棟内ヶ島講堂

第二回研究班会議

一日目：2008年1月26日（土）午後3時～午後5時30分

二日目：2006年1月27日（日）午前9時30分～午後1時30分

会場：東京医科歯科大学湯島キャンパス 歯学部外来事務棟4階特別講堂

研究打合せ会：

組織適合性関連第一回研究打合せ会

期日：2007年6月23日（土）午後12時35分～午後1時35分

会場：名古屋第一赤十字病院 会議室三

組織適合性関連第二回研究打合せ会

期日：2008年1月27日（金）12時30分～午後2時

会場：東京医科歯科大学 会議室

VII. (財) ヒューマンサイエンス振興財団

「平成 19 年度再生医療等研究推進事業」に
基づく研究班事業報告並びに研究実績報告書

[外国人研究者招へい事業]
(再生医療等研究推進事業)

研究実績報告書

1. 招へいされた外国人研究者

所属、職名 (和文) : フレッドハッチンソンがんリサーチセンター 準教授
(英文) : Associate professor, Fred Hutchinson Cancer Research
Center
氏名 (和文) : ステファニー ジェイ リー
(英文) : Stephanie J Lee

2. 招へい申請者

所属、職名 : 名古屋第一赤十字病院輸血部長、造血細胞移植センター長
氏名 : 小寺良尚

3. 受入研究者

所属、職名 : 名古屋第一赤十字病院輸血部長、造血細胞移植センター長
氏名 : 小寺良尚

4. 招へい期間 : 平成 20 年 1 月 7 日 ~ 平成 20 年 1 月 14 日

5. 研究課題 : 造血幹細胞移植後の晩期合併症に関する日米比較に関する研究

6. 研究活動の概要

平成 20 年 1 月 8 日に名古屋第一赤十字病院小寺センター長、名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学吉見礼美助教、熱田由子助教らと日米の造血細胞移植を取り巻く医療制度、患者晩期フォローアップシステムの相違、患者情報登録などに関する議論をおこなった。

1 月 9 日には名古屋においてシアトルのフレッドハッチンソンがんリサーチセンター (FHCR) における移植患者の長期フォローアップ方法に関して、慢性 graft versus host disease (GVHD) を含む長期合併症への対応に関する最新の知見を含めた講演会を開催した (世話人 : 小寺良尚造血細胞移植センター長、参加人数約 50 名)。翌 1 月 10 日は、名古屋第一赤十字病院の宮村耕一血液内科部長、血液内科スタッフ及び研修医らと慢性 GVHD 診断と治療に関する日米の比較をしつつ意見交換を行った。そ

の際に実際に慢性 GVHD 患者を対象とした診察を行い、診断および治療に関する意見交換をおこなった。その後名古屋大学医学部血液内科を訪問し、造血幹細胞移植領域における Outcomes research に関する講演を行った（世話人：直江知樹血液内科教授、村田誠血液内科助教、参加人数約 20 名）。

1 月 11 日には、東海大学医学部を訪問し、慢性 GVHD を含む晩期合併症の診断と治療に関する講演会を行い（世話人：安藤潔血液・腫瘍内科教授、村瀬忠准教授、参加人数約 40 人）、その後参加者と造血幹細胞移植後晩期合併症に関する議論を行った。翌 12 日は東京へ移動し、FHCRC の移植患者の長期フォローアップ方法に関して、準教授が経験したボストンダナハーバーでのシステムと比較した慢性 graft versus host disease (GVHD) を含む長期合併症への対応に関する講演会を開催した（世話人：岡本真一郎慶應義塾大学医学部血液内科準教授、参加人数約 50 人）。

7. 研究課題の成果

準教授が所属する FHCRC は米国における最大の造血幹細胞移植センターの一つであり、1 施設からきわめて多数の研究成果が出されており、造血幹細胞移植医療の進歩に多大な貢献がある。準教授はなかでも造血幹細胞移植後晩期障害の専門家であり、FHCRC が持つ優れた長期フォローアップシステムに関して十分な知識と経験を持つ。準教授は FHCRC のみでなく、ボストンダナハーバーでの造血幹細胞移植医療および移植患者の長期フォローの実施経験ももち、両者のシステムを比較することにより、講演参加者はより深い理解を得ることになった。また、名古屋大学で行った Outcome research に関する講演と議論からは、本邦ではまだ十分に行われていない研究領域の一分野に関する知見が深まったとともに移植医療の大規模登録データベースを持つ本邦の今後の方向性に対しても参考となる指針となった。

1990 年代から飛躍的に増えた造血幹細胞移植件数は近年年間約 3500 件である。移植医療の向上から長期生存者の数が増え、長期合併症は極めて重要な課題となっている。長期生存者をどのようにフォローしていくべきか、情報をどのように収集していくのか、1 施設ごとの移植例数が米国に比べ少ない本邦においては、複数の施設間でそれらスタンダードを定め協力してフォローアップ体制を作ることが重要と考えられる。そういったシステム構築においても、今回の準教授の講演や行った議論は大変有用であったと考えられる。

8. 外国人研究者のレポートは別添のとおりである。

The Seattle Approach to Long-Term Follow-up, including chronic GVHD

Stephanie Lee, MD MPH
Fred Hutchinson Cancer Research Center
January 2008

Speaker Financial Disclosure – None

Background

- Late non-relapse mortality is a tragic outcome of an otherwise successful transplant
- Substantial morbidity results from chronic GVHD and other treatment-related effects
- Optimal medical care after transplant is important
 - Can't prevent many late adverse effects
 - Good medical care can minimize their impact
 - Poor medical care can certainly exacerbate them

	Incidence	Treatable	Morbidity	Mortality
Relapse	++	+/-	+++	+++
Chronic GVHD	+++	++	++	++
Secondary cancer	+	++	+++	++
Organ failure	+	+/-	++	++
Infections	++	++	+	+
Bone	++	++	+	-
Hypothyroid	++	+++	-	-
Iron overload	+	+	-	-
Psychosoc distress	++	+	++	-

	Preventable
Relapse	-
Chronic GVHD	-
Secondary cancer	-
Organ failure	-
Infections	+
Bone	-
Hypothyroid	-
Iron overload	-
Psychosoc distress	-

- Among 2 year disease-free survivors, chance of subsequent survival:
 - 90% at 5 years
 - 85% at 10 years
 - 80% at 15 years

Socle et al, NEJM 1999
Bhatia et al, Blood 2007

LTFU missions

	Clinical care	Research
Focus	Individual	Population
MD involvement	Continuity of care	Rotations
Documentation	Problem-focused	Comprehensive
Optimal model	Primary care	Referral center



Care models

- “Primary care” center (Dana-Farber Cancer Institute)
 - Continuity of care, from HCT through FU
 - Local patients
- “Referral” center (Fred Hutchinson Cancer Research Center)
 - Focus is on conducting the HCT and preventing immediate complications
 - Patients live far from center
 - Lack of primary long-term follow-up

Seattle LTFU support staff

Clinical (9)

- 1 Mid-level (ARNP)
- 3 Nurses
- 1 Program Coordinator
- 4 Support Staff
- 7 Physicians
(4 overlap with research)

Research (10)

- 2 Nurses
- 1 Program Manager
- 1 Data Manager
- 2 Data Coordinators
- 2 Data Entry
- 2 Support Staff
- 4 Physicians

> 4000 patients followed

Clinical Care

“An extremely successful transplant gives one the privilege of dying of something else.”

LTFU clinical services

- **Clinic visits**
 - One year comprehensive LTFU visit
 - Some ongoing chronic GVHD visits
 - A few annual comprehensive LTFU visits
 - Rarely emergency evaluations
 - Staffed by 7 attending physicians who rotate monthly
- **Telephone advice**

Telephone advice

- 5,000 phone calls individually received, triaged, responded to, documented
 - 100 per week, 20 per day
- Nurses receive calls / messages and review clinical issues with attending physician at rounds 3x / week

Ongoing monitoring “Oil changes”

- Routine interval visits
- Usually brief
- H & P for new signs and symptoms
- Routine diagnostic studies: blood counts, chemistry panel
- Review medications & adjust dosages

FHCRC does not perform these
DFCI does these almost exclusively

Chronic GVHD visits

- Every 3 months, for more worrisome patients
 - Severe multi-system chronic GVHD
 - Rapidly progressive chronic GVHD
 - Inexperience or preference of local physician
- Comprehensive chronic GVHD evaluation
- Provide specific advice on type and dose of immune suppressive medications

FHCRC follows a small number of pts
DFCI did not do this

Time-dependent evaluations "30,000 mile checkup"

- Comprehensive evaluations at set times after transplant
- Lose track of time & what was done before
 - Vaccinations
 - Dental, eye, gynecology exams
 - Screening procedures
 - New and old cancers
 - Thyroid function, bone health, lipids etc

FHCRC does this at one year
DFCI does not do this

Comprehensive LTFU visits

- Almost all patients return for a 1 year visit
- Most patients spend 2-3 days in Seattle
- Staff gather all prior relevant notes and diagnostic test results
- Mid-level provider sees and examines patient, reviews clinical status with physician
- Comprehensive testing & subspecialty consultations occur

- Once all results back, the attending physician meets with the patient to summarize results
 - Usually 1 hour consultations
- Physician dictates a detailed letter using a standardized template that summarizes history completely (including LTFU visit) and provides specific recommendations
 - Often 4-6 single spaced typed pages
 - Comprehensive chronic GVHD evaluation

1 year LTFU visit - allogeneic

- CBC with diff, chemistry panel (LFTs, glucose, Cr)
- Immunoglobulin levels
- Fasting lipid panel
- Virology screen (hep, CMV)
- Immunization titers
- Endocrine evaluation: thyroid, sex hormones
- Iron studies
- Immunosuppressive drug levels
- Bone marrow aspirate
- Skin biopsy
- Pulmonary function tests
- Schirmer's test
- DEXA scan
- Chest xray
- Eye and dental exam
- Gyn exam / mammogram
- Prostate specific antigen

Retrospective LTFU chart review

- Allogeneic adult recipients
- Transplanted in 2005, seen at LTFU in 2006
- N=118 (88% of eligible pts without relapse)
- Dictated notes and lab results reviewed
- 25% charts reviewed by two abstractors

Characteristics

Male	69 (58%)
Reduced intensity	47 (40%)
Unrelated donor	62 (53%)
Peripheral blood	105 (89%)
Second transplant	18 (15%)
Testing in Seattle	102 (86%)

•Median age = 46.9 yrs

•16 (12%) did not return for evaluation

•no difference in age or other variables

Medications

Median 6 (IQR 4-9) systemic meds

	n (%)		n (%)
Antibiotic	111 (94%)	Hormone	32 (27%)
Csa/tac	66 (56%)	Anti-Depress	31 (26%)
Prednisone	59 (50%)	Diabetes	18 (15%)
Anti-HTN	38 (32%)	Thyroid	15 (13%)
Bisphos	35 (30%)	Anti-Lipid	11 (9%)

84 (71%) on IST

Relapse, chronic GVHD

- 106 (90%) had no prior evidence of disease relapse
 - 4 (4%) diagnosed with recurrent malignancy on LTFU visit
- 31 (26%) with no prior diagnosis of chronic GVHD [others: 56% active, 18% inactive or resolved]
 - 9 (29%) diagnosed with chronic GVHD on LTFU visit

Changes in management

Problem	Prevalence	Recommendation*	
		Current management	Dose change or new med
Active chronic GVHD	64%	19%	79%
Abnormal iron studies	71%	26%	15%
Elevated fasting lipids	56%	21%	18%
Abnormal thyroid tests	22%	52%	16%
Osteopenia+osteoporosis	52% + 6%	42%	44%

* Among patients with problem

Vaccines

- Routinely immunized at LTFU visit:
 - pneumococcus, hemophilus influenzae B, diphtheria-tetanus, inactivated polio, hepatitis B, hepatitis A (if liver abnormalities), influenza
- Pre-immunization titers checked
- Lack of immunity documented in
 - 45% pneumococcus
 - 79% hemophilus influenzae B
 - 64% tetanus
 - 74% hepatitis B
- 95% required additional doses of at least one vaccine (12 mos, 14 mos, 24 mos)

Lack of continuity

- Attending physicians rotate
 - Mary Flowers MD, Clinical Director – 5 mos
 - Paul Martin MD, Head of Research Program – 1 mo
 - Paul Carpenter, MD – 2 mo
 - Stephanie Lee, MD – 1 mo
 - Other attendings (Warren, Fero, Kiem) – 3 mos
- Despite comprehensive 1 year evaluation, limited ability to follow patients yearly on site or on an as-needed basis
- Try to involve the patient: copies of notes and lab results

Some Web resources

- Rizzo et al. BBMT and BMT 2006
 - Patient & Physician guidelines of tests and medications (www.cibmtr.org/posttransplant)
- BMT InfoNet (www.bmtinfonet.org)
- Health Links (www.survivorshipguidelines.org)
- National Marrow Donor Program (www.nmdp.org)

Standard practice manual

- Guidance for referring physicians
- Brief literature review
- Specific detailed recommendations
- 78 pages, indexed .pdf
- Fred Hutchinson website (www.fhcrc.org):
 - <<patient information>>
 - << long-term follow-up program>>
 - <<information for physicians>>

Summary of Clinical LTFU

- Long-term follow-up of HCT survivors involves prevention, screening, appropriate interventions and patient education
- Best if evaluations are consolidated into a designated clinic visit, separate from "routine" visits, perhaps conducted by another provider
- Very labor- and resource-intensive to provide comprehensive follow-up

Research

"If you want to improve the outcome of HCT, you can do that by caring for one patient at a time, or you can try to learn something that will help many at once"

Duration of follow-up

Diagnosis	Time Interval from Treatment (years)							Total
	<1	1-5	5-10	10-15	15-20	20-25	> 25	
AML/ALL	126	295	190	152	150	142	67	1122
CML	13	130	323	270	196	72	5	1009
MDS	37	115	68	55	22	10	0	307
Lymphoma	24	83	36	30	28	11	0	212
Myeloma	11	47	21	9	2	0	0	90
CLL	3	21	16	2	0	0	0	42
Total	214	691	654	518	398	235	72	2782

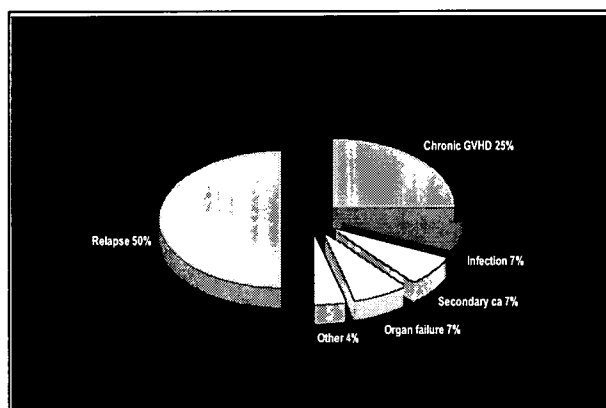
As of 1/2006

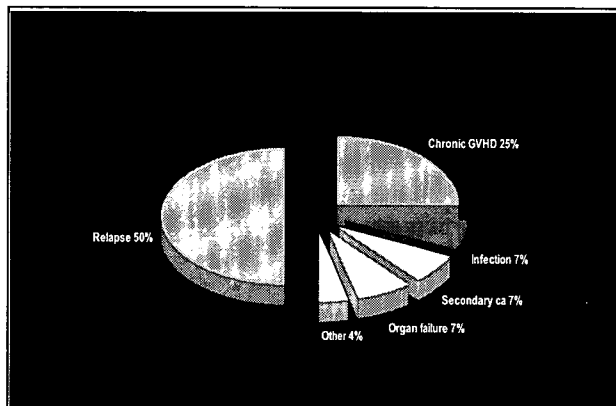
Last follow-up

Interval	n	# Years since Last Contact (%)					
		< 1	< 2	< 3	< 4	< 5	> 5
1 – 5 years	875	92	99	100	100	100	n/a
5 – 15 years	1672	73	85	93	93	94	6
> 15 years	1043	62	75	85	85	89	11

Annual mailed survey to patients and physicians
– 50% response rate from patients

Sept 2005, of 3590 > 1 year survivors





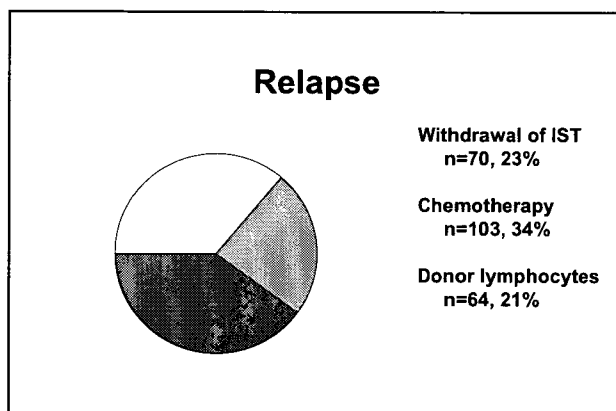
Relapse

- Retrospective, 1st allografts 1995 – 2004
- ≥ 18 years of age
- Recurrent or persistent malignant cells in marrow after transplant resulting in intervention

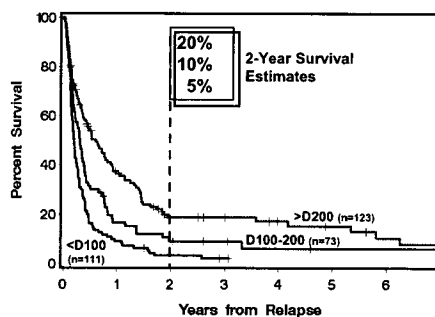
Diagnosis	%
AML	61
ALL	19
CML-BP	9
MDS (RAEB/t)	11

N=307

Mielcarek and Martin, ASH 2006



Survival According to Interval from HCT to Relapse



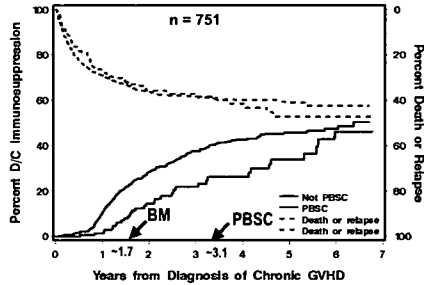
Poor options for treatment of relapse

- 30% achieved complete remission
 - Associated with disease type, time until relapse
 - Not associated with conditioning regimen intensity, therapeutic intervention
- Median survival prolongation 6-12 mos
- Therefore, need to prevent disease relapse
 - Prophylaxis – chemotherapy, immunotherapy
 - Monitoring and pre-emptive therapy

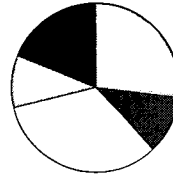
Chronic GVHD

- There is a 10% absolute survival difference between those with and without chronic GVHD, manifest by 5 yrs and maintained at 10 yrs post HCT
- Follow NIH consensus conference recommendations for diagnosis, staging and supportive care
- Initial treatment: Steroids +/- calcineurin inhibitor
 - Pre-specify 5-9 month steroid taper, emphasizing every other day dosing

Duration of Immunosuppression is longer after PBSC compared to BM



Outcome of chronic GVHD at 3 years



Salvage therapy

- Mycophenolate mofetil (MMF)
- Extracorporeal photopheresis (ECP)
- Sirolimus
- Rituximab
- Methotrexate
- Azathioprine
- Pulse steroids
- Thalidomide
- Pentostatin
- PUVA, UVB
- Hydroxychloroquine
- Clofazimine
- Etretnate
- TLI

Salvage response: 25-50%

Salvage therapy

- Mycophenolate mofetil (MMF)
- Extracorporeal photopheresis (ECP)
- Sirolimus
- Rituximab
- Methotrexate
- Azathioprine
- Pulse steroids
- Thalidomide
- Pentostatin
- PUVA, UVB
- Hydroxychloroquine
- Clofazimine
- Etretnate
- TLI

Salvage response: 25-50%

Research studies

- Randomized, placebo-controlled trial of initial treatment with prednisone + tacrolimus/cyclosporine +/- MMF (PI Martin)
- Multi-center observational study (PI Lee)
 Core centers: Fred Hutchinson, University of Minnesota, Stanford University, Dana-Farber Cancer Institute
 Additional centers: National Institutes of Health, Northwestern
 Biomarkers: Kirk Schultz (cells, cytokines, antibodies), John Hansen (proteomics, genomics)

Secondary solid tumors

- 2-3x general population risk
- Highest O/E ratios: Bone (13.4), oral cavity (11.1), connective tissue (8.0), liver (7.5), brain (7.6), thyroid (6.6), melanoma (5.0), breast
- Highest absolute incidence (80 cases in 19,229 pts): Buccal cavity (17), brain/CNS (11), melanoma (11)
- Japanese population: Oral cavity, esophagus, cervical

Curtis et al, NEJM 1997
 Shimada et al, BMT 2005