

Fig. 1. Trial design of Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. ABMT, autologous bone marrow transplantation; CAF, cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; HDC, high-dose chemotherapy; PBSC, peripheral blood stem cell; STD, standard-dose; TAM, tamoxifen.

were required to have adequate bone marrow, hepatic, renal, cardiac, and respiratory functions (leukocyte count $\geq 3.5 \times 10^9/L$; hemoglobin ≥ 10 g/dL; platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$; aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ≤ 4 times the upper normal limit; total bilirubin ≤ 1.5 times the upper normal limit; blood urea nitrogen and serum creatinine within normal limits; creatinine clearance ≥ 60 mL/min; no severe cardiac disorder on electrocardiogram; ejection fraction $\geq 50\%$; and $PaO_2 \geq 70$ mmHg). Physical examination, chest X-ray, abdominal ultrasound examination, brain computed tomography and a radionuclide bone scan had to be negative for distant metastases. Negative result for bone marrow aspiration or biopsy from the posterior iliac bone was also required.

Patients meeting any one of the following criteria were excluded from the trial: contralateral breast cancer; active concurrent cancer; active peptic ulcer; seropositive for hepatitis B virus surface antigen, hepatitis C virus antibody, or HIV antibody; liver cirrhosis; pulmonary fibrosis or chronic obstructive lung disease; severe psychiatric disorder; diabetes mellitus requiring insulin treatment; uncontrollable hypertension (diastolic pressure ≥ 110 mmHg); hypercalcemia (serum Ca ≥ 11 mg/dL); pregnancy or lactation; history of cardiac failure or renal failure; or evidence of concurrent bacterial and fungal infection.

This clinical trial was planned to be conducted at 11 centers belonging to the Autologous Bone Marrow Transplantation Study Group and the Breast Cancer Study Group of JCOG. The JCOG 9208 study protocol and the informed consent document complying with JCOG guidelines and policies were approved by the Clinical Trial Review Committee of JCOG and by the institutional review committee of each participating institution before the start of the study.⁽²⁷⁾ All patients provided their written or oral consent before the start of the study. Registration involved a telephone call or facsimile from the participating physicians to the JCOG Statistical/Data Center, National Cancer Center, Tokyo, Japan (1991–1997, Statistical Center; 1998–, Data Center).⁽²⁷⁾ The attending physicians were responsible for submitting periodic data reports on toxicity, relapse, and survival.

Treatment. As shown in Fig. 1, eligible patients were randomly assigned to the STD or HDC arm at the time of enrolment by minimization method to balance the numbers of positive axillary nodes (10–19 or 20–), menopausal status (pre or post) and institution between the arms.

Patients assigned to the STD arm were planned to receive six courses of cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil (CAF) at 21-day intervals. Each course consisted of intravenous injection with cyclophosphamide 500 mg/m², doxorubicin 40 mg/m², and 5-fluorouracil 500 mg/m². The first course of CAF chemotherapy had to be initiated within 10 weeks after primary surgery.

Patients assigned to the HDC arm underwent bone marrow procurement under general anesthesia before CAF chemotherapy within 9 weeks after primary surgery. Typically, 1 week after primary surgery, they received the first course of CAF together with lenograstim (granulocyte colony-stimulating factor) to collect peripheral blood stem cells (PBSC) as previously described.⁽²⁹⁾ Lenograstim was given subcutaneously daily from day 8 after CAF chemotherapy until the day of the last leukapheresis. Leukapheresis was carried out once or twice when the leukocyte count increased to greater than $10 \times 10^9/L$ as described previously.⁽²⁶⁾ At least 3 weeks after the sixth course of CAF chemotherapy, the patients underwent HDC consisting of cyclophosphamide 2000 mg/m²/day and thiotepa 200 mg/m²/day for three consecutive days (days -5 to -3). The doses of cyclophosphamide and thiotepa were determined based on the results of combination phase I/II studies^(24,25) and our own feasibility study.⁽²⁶⁾ Autologous bone marrow and PBSC were thawed and infused on day 0 and 1, respectively. All patients received oral antibiotics, antifungal agents, sulfamethoxazole/trimethoprim and oral acyclovir (200 mg \times 5, daily) prophylactically. Irradiated platelet transfusions were given to maintain the platelet count above $20 \times 10^9/L$, and irradiated red blood cells were given if necessary. Then 5 μ g/kg lenograstim was started on day 2.

Following the above-described therapy, all patients received tamoxifen 20 mg/day for at least 2 years, irrespective of receptor status. Radiation therapy was not planned. All toxicities were

graded according to the toxicity grading criteria of JCOG,⁽³⁰⁾ a modified and expanded version of the National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria version 1.0.

Baseline evaluation included staging examination (mammography, bone scintigram, brain computed tomography, chest X-ray, abdominal ultrasonography, and bone marrow aspiration/biopsy), complete medical history, physical examination, complete blood cell count, serum chemistry, urinary analysis, tumor marker, and estrogen receptor/progesterone receptor. Restaging evaluation, including chest X-ray, bone scintigram, abdominal ultrasonography, and tumor marker, was conducted every 3–4 months for the first 3 years, and every 6 months for the subsequent 2 years. Central monitoring was carried out every 6 months throughout the study.

Study design and statistical analysis. The primary endpoint was RFS and secondary endpoints were OS and toxicity. RFS was defined as the time from randomization to the first observation of relapse or death due to any cause. OS was defined as the time from randomization to the time of death due to any cause. Survival curves were estimated by the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test.

All eligible patients were analyzed as a data set. To detect a 40% increase in RFS at 5 years of the HDC arm compared with 30% of the STD arm at a significance level of 5% by two-sided log-rank test and a power of 80%, 25 patients are required in each arm. Three years of accrual time and 4 years of follow-up time from the last patient enrolment were assumed initially. As up to 25% of patients in the HDC arm might fail to receive HDC, we estimated a requirement of 100 patients in total (50 patients in each arm) in order to have sufficient statistical power at the beginning of the study.

Patient enrolment into this trial was closed in March 1999, and the actual accrual period was 5.8 years. The follow-up time from the last patient enrolment was amended to 2 years, as approved by the JCOG Data and Safety Monitoring Committee in September 2000.⁽²⁷⁾ Statistical re-calculation revealed 90% power to detect a 30% increase in RFS at 5 years or 60% power to detect a 20% increase with a significance level of 5% by one-sided log-rank test. No interim analysis was carried out.

Results

Patients. Between May 1993 and March 1999, a total of 97 patients were enrolled from eight institutions. Two patients were ruled ineligible, as one had stage IV disease and the other was enrolled after the start of chemotherapy. Median age was 46 years (range 27–55 years), and 72 patients (74%) were premenopausal. The median number of involved axillary nodes was 16 (range 10–49), and 41 patients (42%) had 20 or more positive axillary nodes. All patients had undergone a radical mastectomy. Forty-eight patients were assigned to receive six courses of CAF (STD arm), and 49 patients were assigned to receive additional HDC with autologous stem cell support (HDC arm). The treatment groups were well balanced in terms of characteristics such as age, menopausal status, performance status, number of positive axillary nodes, stage, and hormone receptor status (Table 1).

Fifteen patients (31%) in the HDC arm did not receive HDC, including seven recurrences during or immediately after CAF therapy, seven refusals and one ineligible patient (Fig. 2). One patient in the HDC arm did not receive high-dose cyclophosphamide on day –3 due to the development of grade 4 arrhythmia (complete atrioventricular block). In addition to the one ineligible, five patients in the STD arm did not complete the planned six courses of CAF therapy, consisting of three recurrences and two refusals. Therefore, of the 97 patients enrolled, 76 (80%) of 95 eligible patients completed the planned treatments.

Major deviations from the protocol were: CAF chemotherapy given despite the presence of grade 2 leukopenia (four patients

Table 1. Characteristics of all randomized patients in the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208

Treatment arm		Standard-dose	High-dose
No. of enrolled patients		48	49
Median age in years (range)		47 (27–55)	46 (29–55)
Menopause	Pre/post	34/14	38/11
PS	0/1	41/7	46/3
No. of positive axillary nodes		Median (range)	18 (10–46) 16 (10–49)
	10–19	28	28
	20–	20	21
Stage	I	2	2
	IIA	8	12
	IIB	18	16
	IIIA	10	9
	IIIB	10	9
	IV	0	1*
ER	+/-/unknown	29/19/0	25/22/2
PgR	+/-/unknown	25/22/1	22/24/3

*Ineligible. ER, estrogen receptor; No., number; PgR, progesterone receptor; PS, performance status (0 or 1 according to the Eastern Cooperative Oncology Group criteria⁽²⁸⁾).

in the STD arm and nine in the HDC arm); CAF given despite hepatic transaminase elevation >4 times the upper normal limit (one patient in each arm); interval shortening and/or prolongation between the cycles of CAF (four patients in the STD arm and three in the HDC arm); initiation of CAF more than 10 weeks after primary surgery (one HDC patient); and a larger dose (140% of the planned doses) of cyclophosphamide and 5-fluorouracil in the first cycle of CAF (one HDC patient).

RFS and OS. Seven years after patient recruitment was completed, 52 (54%) of the 97 enrolled patients were alive. Sixty-one (64%) of the 95 eligible patients relapsed or died, 33 (70%) of 47 patients in the STD arm and 28 (58%) of 48 in the HDC arm. Primary analysis was carried out for all 95 eligible patients. At 5 years, RFS of 47 eligible patients in the STD arm and 48 eligible patients in the HDC arm was 37% (95% confidence interval [CI], 23–51%) and 52% (95% CI, 37–66%), respectively (two-sided log-rank, $P = 0.17$) (Fig. 3). Estimated median RFS time was 32 months (95% CI, 23–79 months) for the STD arm and 70 months (95% CI, 36 months–) for the HDC arm. Five-year survival of all randomized patients was 62% (95% CI, 48–76%) for the STD arm and 63% (95% CI, 50–77%) for the HDC arm ($P = 0.78$) (Fig. 4). Estimated median survival time was 87 months for the STD arm (95% CI, 55 months–) and was 110 months for the HDC arm (95% CI, 57 months–).

Toxicity. The HDC treatment was well tolerated, without any treatment-related mortality. All 34 patients receiving HDC actually developed grade 4 leukopenia and grade 4 neutropenia; 27 (79%) developed grade 4 and the other seven grade 3 thrombocytopenia. Hematological status was restored in all patients. Non-hematological toxicities of HDC in 34 patients are shown in Table 2. Three patients developed grade 4 non-hematological toxicities. One developed grade 4 diarrhea on day 4 (9 days after the start of HDC) and recovered 2 days later. Another showed transient grade 4 elevation of hepatic transaminase on day 13 (18 days after the start of HDC). The third patient developed grade 4 arrhythmia (complete atrioventricular block) on day –3 (the third day of HDC), and completely recovered by day 11 (14 days later).

Of 93 patients who actually underwent CAF therapy, seven patients (8%) developed grade 4 neutropenia, but none developed

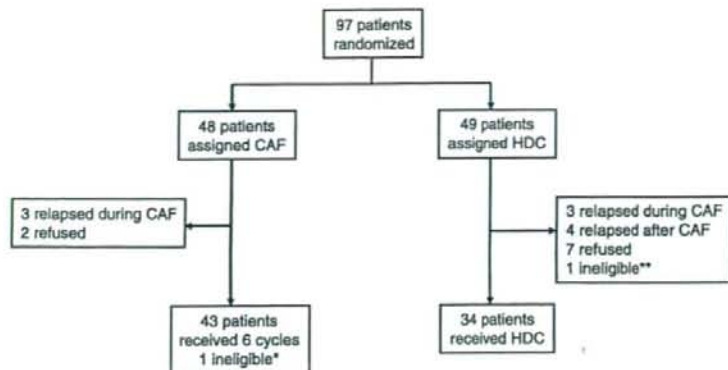


Fig. 2. Trial profile of Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Registered after the start of cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil (CAF; violation). **Bone marrow involvement was revealed before the start of CAF.

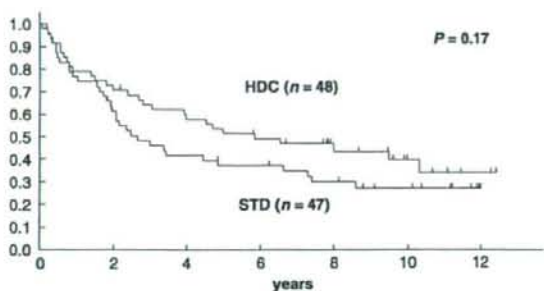


Fig. 3. Relapse-free survival (RFS) of all eligible patients in the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. At 5 years, the intent-to-treat RFS of 47 eligible patients in the standard-dose (STD) arm and 48 eligible patients in the high-dose chemotherapy (HDC) arm was 37% and 52%, respectively (one-sided log-rank, $P=0.17$). Estimated median RFS time was 36 months for the STD arm and 60 months for the HDC arm.

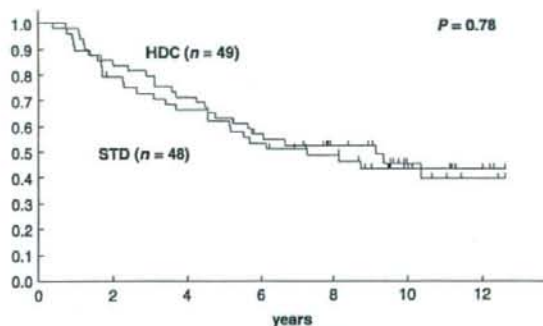


Fig. 4. Overall survival (OS) of all randomized patients in the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. Five-year OS of all randomized patients was 62% for the standard-dose arm and 63% for the high-dose chemotherapy arm (one-sided log-rank, $P=0.78$).

grade 4 non-hematological toxicities. All the toxicities of CAF therapy were transient.

Discussion

In the present phase III study, we evaluated the efficacy of HDC in high-risk postoperative patients involving 10 or more axillary nodes, using a common CAF regimen as an induction therapy, and HDC as a consolidation after CAF therapy. So far, 13 randomized controlled studies to evaluate the use of HDC in

high-risk primary breast cancer have been reported⁽¹²⁻²³⁾ including the first report of our study.⁽³¹⁾ In the present report, we have updated the analysis of the study, now with a median follow-up of 63 months. However, our study was unable to show any advantage of HDC in terms of RFS or OS.

In our first report, the 4-year RFS of the STD arm was 43% and that of the HDC arm was 61%, showing a trend favoring the latter, although there was no statistical significance between the two arms ($P=0.12$).⁽³¹⁾ In this analysis, the 5-year RFS of the STD and HDC arms was 37% and 52%, respectively, again

Table 2. Non-hematological toxicities of high-dose chemotherapy in 34 patients in the Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208

Toxicity	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Any grade (%)
Nausea/vomiting	3 (9)	9 (26)	22 (65)	0	34 (100)
Diarrhea	10 (29)	11 (32)	9 (26)	1 (3)	31 (91)
Mucositis	16 (47)	3 (9)	5 (15)	0 (0)	24 (71)
Arrhythmia	3 (9)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	6 (18)
Infection	9 (26)	9 (26)	2 (6)	1 (3)	20 (59)
Bilirubin	0	4 (12)	1 (3)	0 (0)	5 (15)
AST	15 (44)	12 (35)	5 (15)	0 (0)	32 (94)
ALT	10 (29)	13 (38)	7 (21)	1 (3)	31 (91)

No therapy-related death was observed during high-dose chemotherapy. All toxicities were graded according to the toxicity grading criteria of JCOG,⁽²⁰⁾ a modified and expanded version of the National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria version 1.0. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

without statistical significance. When we designed this randomized study in 1992, we anticipated a 5-year RFS of 30% for the STD arm, based on the results of consecutive clinical trials conducted by CALGB (CALGB 7581 and CALGB 8082)^(8,32,33) and the historical series in the National Cancer Center Hospital in Japan; the 5-year RFS and 10-year RFS of patients involving 10 or more axillary nodes were 30% and 19%, respectively (unpublished data). However, we expected a 5-year RFS of 70% for the HDC arm, based on the results of the phase II study by the Duke group.⁽⁸⁾ When we took a closer look at these results, and in particular the selection biases in phase II studies, it seemed likely that the expected difference in RFS between the two arms was too large. As the present study was small and did not have sufficient statistical power to detect small differences (90% power to detect 30% increase in RFS at 5 years or 60% power to detect 20% increase with a significance level of 5% by one-sided test), there remains a possibility that a smaller advantage for the HDC was missed. However, the absence of a trend favoring the HDC arm in OS ($P = 0.75$) suggests that the survival advantage for the HDC would be minimal even if it exists.

The 4-year RFS of 61% for the HDC arm was similar to that of the collected data of the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR).⁽³⁴⁾ However, the RFS data for the HDC arm in the present study was inferior to that of the Duke series (63% of 5-year RFS in the present study versus 71% in 5-year event-free survival [EFS] in the Duke series).⁽¹⁶⁾ In the Duke series, only 10% of patients had 20 or more axillary node metastases (median, 14), whereas it was 41% of patients in the present study (median, 16). The higher RFS in the Duke series could be explained partly because they contained more patients with lower risk than the present study. Another possible explanation is that cyclophosphamide and thiotepa of the HDC regimen used in the present study might be less active than cyclophosphamide, carmustine, and cisplatin used in the Duke series.^(7,8) The cyclophosphamide and thiotepa regimen was most common in HDC for stage II or III or inflammatory breast cancer, followed by the cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin regimen, according to analysis of ABMTR.⁽³⁴⁾ Although these two regimens have never been directly compared in a randomized fashion, the analysis of 3451 metastatic breast cancer patients in ABMTR suggested that the HDC regimen did not affect prognosis.⁽³⁴⁾ Furthermore, two other studies recruiting patients with 10 or more positive axillary nodes^(19,20) showed a 6-year RFS of 48% and a 4-year RFS of 52% for the HDC arms, respectively, similar to our results.

In contrast to the RFS results in the HDC arm, the 5-year RFS of 37% for the STD arm was higher than initially anticipated. According to the abstract for the annual meeting of ASCO in 1992 by Peters *et al.*⁽⁸⁾ 3-year EFS of the historical control series from CALGB using adjustment for duration of follow-up and selected for age less than 56 years, involvement of 10 or more axillary nodes, and freedom from failure of at least 5 months was 30% in CALGB 8082 and 38% in CALGB 7581.^(8,32,33) In an intergroup phase III study, 6-year RFS of 257 patients with 10 or more positive nodes in the conventional-dose arm was 46%⁽¹⁹⁾ and in a German study, 4-year RFS in the conventional-dose arm was 42%.⁽²⁰⁾ Thus, it is unlikely that RFS in the conventional-dose arm was too high in the present study. As Peto commented on the trend towards a sizeable reduction in breast cancer mortality during the last decade, small improvements might add up to a large beneficial effect⁽³⁵⁾ in addition to patient selection^(36,37) and stage migration.⁽³⁸⁾

In the present study, all patients received tamoxifen 20 mg/day for at least 2 years, irrespective of receptor status. In the German study⁽²⁰⁾ tamoxifen was not planned in the initial protocol, although it was amended to prescribe tamoxifen for patients with positive hormone-receptor status simultaneously in the HDC and STD arms. According to the Dutch study protocol⁽¹⁵⁾

all patients originally received tamoxifen (40 mg/day) for 2 years. Because of the increasing evidence for treatment with tamoxifen in hormone receptor-positive patients, the protocol was amended and only patients with hormone receptor-positive cancer continued to receive tamoxifen for an additional 3 years. On the contrary, in the ECOG study⁽¹⁹⁾ tamoxifen (20 mg/day) was to be given for 5 years to hormone receptor-positive patients in line with current recommendations. Furthermore, in the present study, adjuvant radiotherapy was originally prohibited, as regional radiotherapy had not been established when the protocol was designed. In the German study⁽²⁰⁾ as well as the Dutch study⁽¹⁵⁾ it was not initially specified. In contrast, 50 Gy of regional radiotherapy was to be given in the ECOG study.⁽¹⁹⁾ Thus, even in terms of tamoxifen treatment and regional radiotherapy after chemotherapy, protocols in the trials were varied. The results from the single trials and the meta-analysis were inconclusive. HDC should be further investigated in the context of contemporary therapies such as taxanes, dose-dense therapy, hormonal therapy, and radiotherapy.

Of 49 patients assigned to the HDC arm, 15 patients (31%) did not undergo the HDC, which was more than expected (up to 25%). Seven had relapsed before HDC, and seven refused it. When we compared the 69% (34/49) of patients in the HDC arm actually receiving HDC with the results of large studies (96% [264/274] in a Scandinavian study,⁽¹⁴⁾ 90% [397/442] in a Dutch national phase III study,⁽¹⁵⁾ 84% [214/254] in the ECOG study,⁽¹⁹⁾ and 82% [123/150] in the German study⁽²⁰⁾), fewer patients could complete HDC in the present study. In the US intergroup trial,⁽¹⁶⁾ randomization was carried out after completion of the induction chemotherapy. This might have been a better option for the present trial.

In the present study, the effectiveness of HDC as consolidation was not confirmed in patients with high-risk postoperative breast cancer involving 10 or more axillary nodes. In the PEGASE 01 trial ($n = 314$) enrolling patients with eight or more positive axillary nodes, 3-year RFS was 71% and 55% ($P = 0.002$) for the HDC and STD arms, respectively.⁽¹⁸⁾ Recently, Nitz *et al.* published the most successful results of HDC in the West German Study Group study.⁽²²⁾ In that study, tandem HDC was compared with dose-dense chemotherapy in 403 patients with at least nine positive nodes (mean, 17.6). Patients in the HDC arm received two cycles of standard-dose EC (epirubicin 90 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m²) at 2-week intervals followed by two cycles of HDC with epirubicin 90 mg/m², cyclophosphamide 3000 mg/m², and thiotepa 400 mg/m² every 21 days with autologous hematopoietic stem cell support. Patients in the control arm received dose-dense chemotherapy with four cycles of standard-dose EC followed by three cycles of cyclophosphamide 600 mg/m², methotrexate 40 mg/m², and 5-fluorouracil 600 mg/m² at 2-week intervals. With a median follow-up time of 48.6 months, 4-year EFS was 60% in the HDC arm and 44% in the control arm ($P = 0.00069$). The 4-year OS rates were 75% and 70% ($P = 0.02$), respectively. Although an early and rapidly cycled tandem HDC might be a promising approach to be prospectively examined, the efficacy of HDC in the treatment of high-risk primary breast cancer nonetheless remains inconclusive.

Retrospective subgroup analyses to find subsets with more benefit from HDC have been reported, but because of the limited sample size this could not be carried out in the present study. In the Dutch study, patients with HER2-negative disease benefited from HDC with a hazard ratio (HR) of 0.68 for RFS ($P = 0.002$) and 0.72 for OS ($P = 0.02$).⁽³⁹⁾ In the West German Study Group trial, retrospective subgroup analyses for triple negative patients showed that tandem HDC did significantly better than the control arm in terms of RFS (HR = 0.31) and OS (HR = 0.35, $P = 0.011$).⁽⁴⁰⁾

In the present study, no treatment-related death occurred in either treatment arm. The ABMTR database reported that 3% of

patients treated with HDC died within 100 days after transplantation in stage II or III or inflammatory breast cancer.¹⁴ Peters *et al.* reported a treatment-related mortality of 12% in the Duke series¹⁷ and 7% in the HDC arm in the US intergroup trial.¹⁶ Although the present trial was the first multi-institutional study using HDC for primary breast cancer patients in Japan, HDC could be safely used by the JCOG members.

Acknowledgments

We are grateful to Ms. K. Tajima (JCOG Statistical Center, National Cancer Center) and Mr N. Ishizuka (JCOG Data Center, National Cancer Center) for data management, and to Dr Y. Ohashi (University of Tokyo) for valuable advice concerning the study design and statistical considerations. We are greatly appreciative of all of the members of the Autologous Bone Marrow Transplantation Study Group and the Breast Cancer Study Group of JCOG and the JCOG Statistical/Data Center participating in this long-term study. This study was supported by Grants-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (2S-1, 5S-1, 8S-1, 11S-1, 14S-1, 14S-5, 17S-1, 17S-5) (1990–present), for the Second-Term Comprehensive Ten-Year Strategy for Cancer Control (H10-Gan-027, H12-Gan-012) from the Ministry of Health, Labor and Welfare (1994–present), and for Basic Research from

the Science and Technology Agency (1991–1993). Chugai Pharmaceutical Co. is acknowledged for supplying lenograstim for the accompanying lenograstim study for PBSC mobilization.

List of Participants

K. Tobinai (study chairman), M. Narabayashi, K. Takeyama, T. Yokozawa, M. Shimoyama, M. Ando, N. Katsumata, T. Watanabe, I. Adachi, R. Tanosaki, T. Fukutomi, S. Akashi, T. Nanasawa (National Cancer Center Hospital, Tokyo); T. Tajima, Y. Tokuda, A. Okumura (Tokai University School of Medicine, Isehara); M. Sano, T. Chou, H. Makino (Niigata Cancer Center Hospital, Niigata); Y. Sasaki, T. Igarashi, T. Ohtsu, K. Itoh, H. Fujii, H. Minami, S. Imoto (National Cancer Center Hospital East, Kashiwa); Y. Morishima, M. Ogura, Y. Kagami, H. Tajii, S. Miura, H. Murai (Aichi Cancer Center, Nagoya); S. Okamoto, A. Ishida, Y. Ikeda, T. Ikeda, K. Enomoto (Keio University School of Medicine, Tokyo); M. Ogita (Sapporo National Hospital, Sapporo); M. Kasai, Y. Kiyama, N. Kobayashi (Sapporo Hokuyu Hospital, Sapporo); T. Kobayashi (Jikei University of School of Medicine, Tokyo); S. Takashima (chairman of the Breast Cancer Study Group of JCOG) (National Shikoku Cancer Center, Matsuyama); M. Niimi, N. Ishizuka, H. Fukuda (JCOG Data Center, National Cancer Center Research Institute, Tokyo).

References

- Skipper HE. Dose intensity versus total dose chemotherapy: an experimental basis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1990: 43–64.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1540–5.
- Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M, Sotto J-J *et al.*, for the Intergroupe Français du Myélome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; **335**: 91–9.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE *et al.*, for the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1875–83.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C *et al.*, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; **365**: 1687–717.
- Wood WC, Budman DR, Korzun AH *et al.* Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1253–9.
- Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ *et al.* High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1132–43.
- Peters WP, Ross M, Vredenburgh J *et al.* High-dose alkylating agents and autologous bone marrow support (ABMS) for stage II/III breast cancer involving 10 or more axillary lymph nodes (Duke and CALGB 8782). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; **11**: 58a (Abstract).
- Peters W, Berry D, Vredenburgh JJ *et al.* Five-year follow-up results of high-dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard-dose CAF for primary breast cancer involving 10 axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; **14**: 317 (Abstract).
- Gianni A, Siena S, Bregni M *et al.* Five-year results of high-dose sequential adjuvant chemotherapy in breast cancer with 10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; **14**: 90 (Abstract).
- Bearman SI, Overmoyer BA, Bolwell BJ *et al.* High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell support for primary breast cancer in patients with 4–9 involved axillary lymph nodes. *Bone Marrow Transplant* 1997; **20**: 931–7.
- Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH *et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years of follow-up. *Ann Oncol* 2002; **13**: 689–98.
- Hanrahan EO, Broglio K, Frye D *et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell support for high-risk primary breast carcinoma. Follow-up at 12 years. *Cancer* 2006; **106**: 2327–36.
- Bergh J, Wiklund T, Erikstein B *et al.*, for the Scandinavian Breast Group 9401 study. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000; **356**: 1384–91.
- Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LVAM *et al.*, for the Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *New Engl J Med* 2003; **349**: 7–16.
- Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ *et al.* Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2191–200.
- Gianni A, Bonadonna G. Five-year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloablative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with >3 positive nodes (LN+). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; **20**: 21a (Abstract).
- Roche H, Viens P, Biron P, Lotz J-P, Asselain B. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control* 2003; **10**: 42–7.
- Tallman MS, Gray R, Robert NJ *et al.* Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 17–26.
- Zander AR, Kröger N, Schmoor C *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2273–83.
- Leonard RCF, Lind M, Twelves C *et al.* Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1076–83.
- Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J *et al.*, for the West German Study Group. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet* 2005; **366**: 1935–44.
- Basser RL, O'Neill A, Martinelli G *et al.* International Breast Cancer Study Group. Multicycle dose-intensive chemotherapy for women with high-risk primary breast cancer: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 370–8.
- Williams SF, Bitran JD, Kammer L *et al.* A phase I–II study of bialkylator chemotherapy, high-dose thiotepa, and cyclophosphamide with autologous bone marrow reinfusion in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 260–5.
- Eder JP, Antman K, Elias A *et al.* Cyclophosphamide and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in patients with solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1988; **80**: 1221–6.
- Kohno A, Takeyama K, Narabayashi M *et al.* Low-dose granulocyte colony-stimulating factor enables the efficient collection of peripheral blood stem cells after disease-oriented, conventional-dose chemotherapy for breast

- cancer, malignant lymphoma and germ cell tumor. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 49-54.
- 27 Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, Yamaguchi N. Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 158-62.
 - 28 Oken MM, Creech RH, Tormey DC *et al*. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
 - 29 Narabayashi M, Takeyama K, Fukutomi T *et al*. A dose-finding study of lenograstim (glycosylated rHuG-CSF) for peripheral blood stem cell mobilization during postoperative adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 285-90.
 - 30 Tobinai K, Kohno A, Shimada Y *et al*. Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23: 250-7.
 - 31 Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M *et al*. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with autologous stem cell support as consolidation in high-risk postoperative breast cancer. Japan Clinical Oncology Group (JCOG9208). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 38a (Abstract).
 - 32 Tormey DC, Weinberg VE, Holland JF *et al*. A randomized trial of five and three drug chemotherapy and chemoinmunotherapy in women with operable node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 138-45.
 - 33 Lichtman SM, Budman D, Bosworth J *et al*. Adjuvant therapy of stage II breast cancer treated with CMFVP, radiation therapy and VATH following lumpectomy. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 317-21.
 - 34 Antman KH, Rowlings PA, Vaughan WP *et al*. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support for breast cancer in North America. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1870-9.
 - 35 Peto R. Update of worldwide evidence on the adjuvant treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 3): S22.
 - 36 Rahman ZU, Frye DK, Buzdar AU *et al*. Impact of selection process on response rate and long-term survival of potential high-dose chemotherapy candidates treated with standard-dose doxorubicin-containing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3171-7.
 - 37 Garcia-Carbonero R, Hidalgo M, Paz-Ares L *et al*. Patient selection in high-dose chemotherapy trials: relevance in high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3178-84.
 - 38 Crump M, Goss PE, Prince M, Girouard C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14: 66-9.
 - 39 Rodenhuis S, Bontenbal M, Van Hoesel QG *et al*. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 588-96.
 - 40 Nitz UA, Gluz O, Herr A *et al*. Retrospective analysis of WSG AM01 tandem high dose chemotherapy trial in high risk primary breast cancer: a hypothesis generating study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 44s (Abstract).

診断と治療〔第96巻・第5号〕別刷

2008年5月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

新規治療薬による 造血器腫瘍診療の変化

名論

造血幹細胞移植の適応の変化

太田 秀一・笠井 正晴

Key Words

造血幹細胞移植
骨髄移植
末梢血幹細胞移植
臍帯血移植
ミニ移植

・ 特定医療法人北楡会札幌北楡病院

造血幹細胞移植の適応の変化

造血幹細胞移植 (stem cell transplantation: SCT) の適応は疾患や病期, 患者の年齢や全身状態によって異なるが, 新規薬剤や支持療法の進歩により移植患者は増加傾向にある。同様に移植方法も自家か同種か血縁か非血縁かはもちろん, 移植ソースは末梢血か骨髄か, または臍帯血か, 加えて HLA 一致か不一致か, フル移植 (骨髄破壊的前処置による SCT) にするかミニ移植 (骨髄非破壊的前処置による SCT) にするかを選択に苦慮する場合も少なくない。一方, 造血器疾患に対する様々な新規治療薬が移植に替わる標準的治療法として位置づけられる場合も少なくない。したがって, 各造血器疾患に対する新規治療薬および SCT の適応の変化を適切に見極め, 各々の患者に最善の治療を提供することが重要である。

イマチニブが慢性骨髄性 白血病の治療を変えた

以前, 慢性骨髄性白血病 (CML) は根治療法として SCT が絶対適応であった。しかし,

チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブの導入以来, CML 第一慢性期に対する初期治療はイマチニブとなった。Sokal スコア予後不良群で HLA 適合同胞が存在する場合やイマチニブ耐性の慢性期 CML に対して, 若年者に SCT を検討することも妥当であるが, イマチニブ投与後 12 か月後に細胞遺伝学的寛解 (CCR) が得られていない患者の 60 か月後でも移行期・急性転化期に進行しない生存率は 80% を超える成績も報告されている。したがって, 非 CCR 患者であっても移植関連死亡 (TRM) や移植片対宿主病 (GVHD) による QOL の低下を考慮すると第一慢性期での移植適応は少ない。一方, 急性期または移行期発症 CML において, イマチニブの増量投与などによる寛解は一時的であり, イマチニブは移植へ導入する治療として考え, 同種移植を第一選択とする。HLA 不適合ドナーや臍帯血からの移植も妥当な選択である。日本造血細胞移植学会平成 18 年度全国調査によると, 第一慢性期の 5 年生存率は 75.1%, 移行期は約 45% であるのに対し, 急転期の成績は 25.7% と低いが, 急転期症例は同種移植以外に治癒を望めない。CML に対する移植

前処置について、フルとミニのどちらが適切かについての結論はいまだない。しかし、CMLの移植適応の多くは進行期であり、弱い前処置では拒絶の頻度が高まる²⁾ことから従来のフル移植が妥当だが、ミニ移植においてもフルダラビン+メルファランによる前処置が進行期例の予後を改善するデータが報告されている³⁾。以上より、比較的骨髄破壊的な前処置を選択することが望ましいが、個々の症例に対する最適な前処置やその選択基準の開発が必要であろう。一方ではすでに次世代のチロシンキナーゼ阻害剤が控えており、今後の期待が寄せられている。

急性骨髄性白血病

成人急性骨髄性白血病 (AML) への SCT 実施数は平成 18 年度全国調査においても造血器疾患中で最多である (図 1)。移植適応は化学療法と比較して高い生存の可能性と良好な QOL が得られる場合と考えられるが、染色体所見による予後分類やわが国における Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) によるスコアリングシステム、および日本造血細胞移植学会からのガイドラインを参考にしている。移植適応年齢は予後不良群であれば 65 歳まで考慮してもよいであろう。

低リスク群の第一寛解期での同種移植の適応は少なく、特に急性前骨髄球性白血病 (APL) は、ATRA の導入以来、第一寛解期で同種移植の適応はないが、予後不良因子があれば自家末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) の成績が良好であり考慮してもよい。一方、再発難治性 APL に対する新規薬剤として亜砒酸と Am80 が高い寛解率 (90%と 60%) をもたらす。これら薬剤により分子学的寛解となれば auto-PBSCT、微小残存病変 (MRD) を認める若年者なら同種移植が適応となる。中間リスク群は、わが国において HLA 一致ドナーであれば非血縁も同胞間移植と同等の成

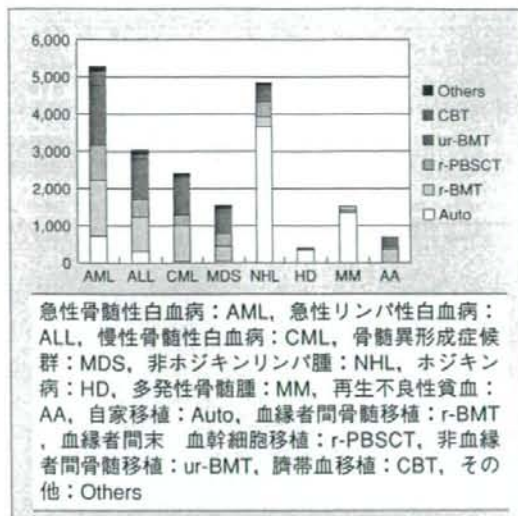


図 1 疾患別移植の種類 (成人) (日本造血細胞移植学会平成 18 年度全国調査報告書より)

績であるとともに、auto-PBSCT も TRM が低く適応を考慮してもよい。高リスク群は HLA 一致同胞間移植が第一選択であるが、非血縁者間骨髄移植や臍帯血移植も適応である。各群の第二寛解期以降では、非血縁者間骨髄移植や臍帯血移植も含め同種移植を選択する。再発期の移植は、わが国の HLA 一致同胞間骨髄移植で 18%前後に長期生存が得られ、非血縁者間骨髄移植や臍帯血移植の成績も不良であるが考慮すべきである。

一方、近年再発難治 AML に対する新規薬剤としてゲムツズマブ・オゾガマイシン (GO) が登場した。遺伝子組み換えヒト化抗 CD33 モノクローナル抗体にカリケアマイシンを結合させた分子標的薬剤である。再発難治例への単剤療法の効果は限られるが、GO 少量 (3 ~ 6 mg/m²) + 既存抗白血病剤との併用療法によって高い寛解率が得られ、移植適応のない再発難治例において期待される治療法である。

急性リンパ性白血病

最近の成人急性リンパ性白血病 (ALL) の化学療法は治療強度を高めることが主流である。JALSG ALL202 でも寛解導入療法にお

けるアントラサイクリン系薬剤の増量と地固め療法での Ara-C やメソトレキサート (MTX) 大量療法の導入であり、約 80% 程度の寛解率が期待される。一方、従来の化学療法における長期寛解率は同種移植 (5 年生存率 40 ~ 60%) の成績に比して低い傾向にあったが、前述のプロトコールによる成績の向上が今後の移植適応に影響を与える可能性がある。現在、ALL の移植適応は、AML と同様に病型や予後因子で決定するが、疾患特異的プロープを用いた MRD の検討においても寛解導入療法や地固め療法後の MRD 検出例では再発の危険性が高く同種移植が適応と考えられる⁴⁾。また、再発後の化学療法は長期生存がまれであるのに対し、同種移植では 20 ~ 40% の無病生存率が期待される。したがって、第 2 寛解期以降は同種移植の積極的な適応である。移植の適応年齢は同種で約 50 歳、自家は約 65 歳までが原則だが、自家移植後再発が高頻度であることや、同種移植による移植片対白血病 (graft-versus-leukemia: GVL) 効果が AML や CML より劣る傾向から、移植適応は全身状態や病状を考慮し慎重に検討するべきである。

フィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL は最も予後不良と考えられてきた。それは従来の化学療法による寛解率はほかの ALL とほぼ同率であるが、短期間で再発するためである。しかし、同種移植では 30 ~ 60% の無病生存率が得られており、寛解後早期の同種移植が推奨されてきた。近年、JALSG によるイマチニブ併用化学療法の有効性が実証され、観察期間中に移植を施行しない例でも分子学的寛解が約 70% にみられた⁵⁾。海外のグループからの報告でも 90% 以上の寛解率と 50% 以上の分子学的寛解が得られ、CML と同様 Ph 陽性 ALL への移植適応が変化することが考えられる。同様に予後不良と考えられてきた ALL-L3/Burkitt リンパ腫においても、大

量の cyclophosphamide, MTX, Ara-C などを含む強力な化学療法により、寛解率 70 ~ 80%、無病生存率 50% 以上の成績が得られ、up-front での移植適応はなくなってきている。

骨髄異形成症候群

骨髄異形成症候群 (MDS) は、International Prognostic Scoring System for MDS (IPSS) を用いた日本造血細胞移植学会のガイドラインに基づき移植適応を考えるのが一般的である。IPSS intermediate-1 からは同胞間移植、IPSS intermediate-2/high であれば非血縁を含めて早期移植が適応である。しかし、MDS 患者の発症年齢中央値は 65 歳と多くが移植適応外であり、移植可能年齢であっても比較的高齢者が対象となる。以前は 55 歳程度が限界であったが、最近ではミニ移植により 65 歳程度まで適応が拡大している。しかし、移植成績は年齢とともに悪化し、TRM および再発の増加がその原因である。これまで同種移植を行う急性白血病、MDS 患者の予後を判定する移植特異的リスクスコアはなかったが、最近、年齢、疾患、移植時のステージ、細胞遺伝学、移植前フェリチンから算出したスコアリングシステムの報告があり、層別化による 5 年全生存率は低リスク群 56%、中リスク群 22%、高リスク群 5% であった⁶⁾。一方、免疫抑制療法としてシクロスポリン (CYA) や抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の反応予測因子に若年者、低骨髄密度、PNH 血球の増加、HLA-DR15 などがあげられ、特に輸血歴が短く、芽球の少ない低形成性 MDS はまず考慮してもよい。一方、移植適応のない高リスク MDS または MDS/AML への化学療法として Ara-C やメルファラン少量療法、および CAG 療法、イダルビシン + Ara-C 療法に G-CSF priming を組み合わせる方法などが行われ、一時的な効果を認めるも治癒は望めない。最近、高リスク MDS に対する新規

薬剤が注目されている。サリドマイド誘導体（レナリドマイド）は bFGF や VEGF 由来の血管新生や TNF- α などの炎症性サイトカイン産生を抑制することで血液学的改善とともに細胞遺伝学的効果をもたらす⁷⁾。DNA メチル化阻害剤の 5-azacytidine や 5-aza-2'-deoxycytidine（デシタピン）などの deoxycytidine 誘導体は中等量～大量で殺細胞効果を発現し、低用量にてメチル化阻害効果が誘導される。30%程度に血球回復を認めるとともに非血液毒性がほとんどなく QOL の改善が認められる⁸⁾。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬は FTase を競合的に阻害することで Ras シグナルを阻害する薬剤で、tipifarnib の高リスク MDS に対する第 II 相試験で 32% に治療効果が得られ⁹⁾、これら新薬が移植適応のない高リスク MDS 患者への分子標的治療として期待されている。

悪性リンパ腫

近年、抗 CD20 抗体であるリツキシマブと標準的化学療法の組み合わせにより B 細胞性リンパ腫の寛解率・生存率ともに良好な成績が得られ、悪性リンパ腫の移植適応は限定されてきた。しかし、ホジキン病の難治再発例、aggressive 非ホジキンリンパ腫 (NHL) および濾胞性リンパ腫 (FL) の難治再発例、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、進行期の NK/T 細胞性リンパ腫など標準的治療法が確立していない疾患への自家造血幹細胞移植 (auto-SCT) を併用した大量化学放射線療法は支持療法の進歩により比較的 safely に実施可能となり近年増加傾向にある。特に Aggressive NHL において、救援化学療法に感受性のある初回化療不応例や再発例に対する auto-SCT 併用大量化学放射線療法は積極的な適応である。一方、Aggressive NHL の初発予後不良群に up-front で auto-SCT を行う意義への結論はまだないが考慮してもよい。最近、放射免疫療

法として放射性同位元素とモノクローナル抗体との結合体 (⁹⁰Y-イブリツモマブと ¹³¹I-トシツモマブ) の臨床試験が行われ、今後 SCT の前処置や維持療法への併用による予後の改善も期待される。ホジキン病では、救援療法 (BEAM 療法) に感受性のある再発難治例でのみ auto-SCT 併用の大量化学療法が適応となるが、auto-SCT 後の二次癌など注意すべき課題も多い。一方、ホジキン病に対する同種移植についてはほとんどが否定的見解である。

悪性リンパ腫への auto-SCT の適応年齢上限は 65 歳、通常同種移植は 55 歳までが一般的だが、ミニ移植では auto-SCT と同様と考える。また、悪性リンパ腫への同種移植の適応はまだ確立していないが、特に GVL 効果が期待できる難治性低悪性度リンパ腫へ同種移植は近年増加傾向にあり、リツキシマブとプリンアナログを組み合わせた同種ミニ移植レジメンによる治療がわが国において進行中である。一方、成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL) に対する同種移植も治療が期待できる治療法である。ドナーが得られればミニ移植を含めた同種移植が推奨されるが、移植後早期の TRM が多い現状にある。また、T-リンパ芽球性リンパ腫の移植適応について、自家移植による再発と同種移植による TRM により生存率に差がないとの報告からもどちらが有効かについての結論はでていない。最近、再発難治性 T-LBL に対する新薬としてネラビンの臨床試験が施行中である。

多発性骨髄腫

近年、多発性骨髄腫に SCT を積極的に利用する治療戦略が検討されている。フランス IMF90 においても 5 年生存率は移植群 52%、通常化学療法 12% と有意差が認められ、多数の臨床試験でも同様に大量化学療法を併用した auto-SCT の有用性が示されている。移植適応は年齢 65 歳未満で international stag-

ing system (ISS)¹⁰⁾ が Stage II 以上なら up-front に寛解導入療法後に auto-SCT を施行する。移植前処置はメルファラン 200 mg/m²、幹細胞ソースは末梢血幹細胞が推奨される。大量化学療法を 2 回連続して繰り返すタンデム移植の有効性が検討され、単回移植に比べてタンデム移植が有意差をもって良好な結果が示された。特に、1 回目移植後の非寛解症例にタンデム移植は有効と考えるが、寛解症例に対して標準的治療とするかのコンセンサスはまだないが、タンデム移植の実施時期は 1 回目移植後 6～12 か月以内が望ましい。一方、同種移植は移植片対骨髄腫効果が期待できる治療であり、同種移植後再発が少ないことも確認されている。しかし、高齢者が多い骨髄腫において GVHD や TRM が高頻度にみられることでミニ移植を含めて同種移植が auto-SCT を凌駕する成績は今のところ得られていない。

一方、新規薬剤としてプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブがわが国においても再発・難治例に保険適応が得られた。高用量デキサメサゾン (DEX) との比較試験でもボルテゾミブが有意に奏効率、生存率において優っていた。一方、未治療患者への寛解導入として VAD (ビンクリスチン+ドキソルビシン+DEX) 療法が一般的であったが、ボルテゾミブ+DEX との比較試験において、後者の優れた結果が 2007 年に米国血液学会で報告された。多発性骨髄腫に対しボルテゾミブを up-front の治療に組み込んだ移植レジメンが成績向上に期待される。

再生不良性貧血

再生不良性貧血 (AA) は HLA 適合同胞からの同種移植の成績が極めて優れている。しかし、非血縁者や HLA 不適合の血縁者からの移植では拒絶の頻度が高く、ATG や少量の全身放射線照射を併用した前処置を行うが、

同胞間移植に比して成績が不良である。最近、ATG に代わりアレムツズマブ (Campath-1H) を AA の移植前処置に併用して拒絶と GVHD を予防する試みが国内外で行われている¹¹⁾。アレムツズマブはホストのリンパ球を抑制し拒絶を予防するとともに、長い半減期によって移植後も有効血中濃度が維持されドナーリンパ球を抑制することで GVHD の予防が可能である。これまで、AA への移植に臍帯血を用いる有用性は明らかではなかったが、ドナーの得られない若年者の最重症型 AA 例にアレムツズマブを用いた臍帯血移植は今後有望な治療法と考えられる。一方、免疫抑制療法に代表される移植以外の治療法の進歩も著しく、ATG と CYA の併用が有用である。近年の EBMT の解析においても、HLA 適合血縁者間移植と免疫抑制療法の長期予後を比較し、同等の成績であった。患者年齢および治療開始時の好中球絶対数を変数として移植の有効性を 5 年 FFS で解析すると、若年者で好中球数が低い場合に移植は有効だが、高齢者で好中球数が低くない場合には移植の有効性は認めなかった¹²⁾。さらに、移植による二次癌や GVHD など後期合併症も問題であり、重症型 AA は全例移植が第一選択とはいえない。特に 40 歳を超えた患者への移植適応は慎重に検討が必要である。

おわりに

SCT の適応は疾患特異性のみならず患者側の要因を無視して考えることはできない。HLA 適合ドナーが存在し、年齢や病態が移植適応にあっても制御不能な感染症や臓器障害などの合併症が移植の妨げとなる場合も多い。近年、ミニ移植によって合併症をもつ患者にも移植が可能となり、移植数は年々増加しているが、ほかの要因として支持療法の進歩、特に様々な新規薬剤の開発によるところが大きい。特に真菌感染症の予防や治療にお

いてポリコナゾールをはじめとしてアムホテリシンB 脂質製剤、ミカファンギン、イトラコナゾールなど数多くの新薬によって移植医療も大きく変化している。一方、CML に対するイマチニブのように疾患特異的な分子標的治療薬の登場によって造血器疾患に対する移植適応が縮小するのか、それら新薬を用いた移植法の開発によってさらに適応が拡大するのか、今後の移植治療の変貌が大いに楽しみである。

文 献

- 1) Druker BJ, et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355 (23): 2408-2417, 2006
- 2) Kerbauy FR, et al.: Hematopoietic cell transplantation from HLA-identical sibling donors after low-dose radiation-based conditioning for treatment of CML. *Leukemia* 19 (6): 990-997, 2005
- 3) Wong R, et al.: Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood* 102 (8): 3052-3059, 2003
- 4) Toubai T, et al.: Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Am J Hematol* 80 (3): 181-187, 2005
- 5) Yanada M, et al.: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 24 (3): 460-466, 2006
- 6) Armand P, et al.: A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (1): 28-35, 2008
- 7) List A, et al.: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 352 (6): 549-557, 2005
- 8) Silverman LR, et al.: Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 24 (24): 3895-3903, 2006
- 9) Fenaux P, et al.: A multicenter phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in intermediate- to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 109 (10): 4158-4163, 2007
- 10) Greipp PR, et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23 (15): 3412-3420, 2005
- 11) Gupta V, et al.: Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 35 (5): 467-471, 2005
- 12) Bacigalupo A, et al.: Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 37 (1): 69-80, 2000

著者連絡先

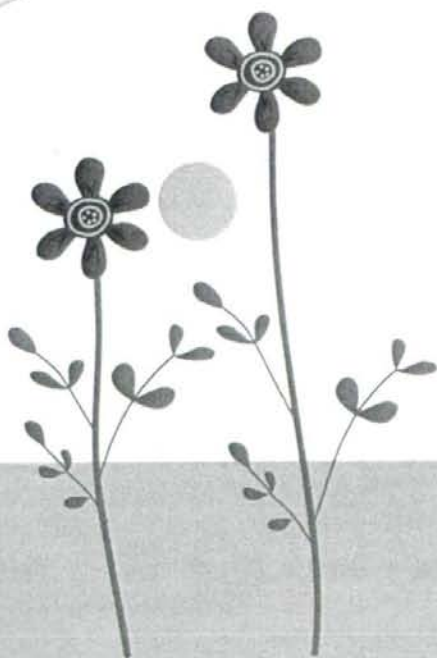
(〒003-0006)
 北海道札幌市白石区東札幌6条6丁目5-1
 特定医療法人北楡会札幌北楡病院
 太田秀一
 [E-mail: shuota@hokuyu-aoth.org]



造血細胞移植
クリニカルコーディネート入門



～よりよいコーディネートを実践するために～



刊行にあたって

造血細胞移植は非常に高度な専門性を有した集学的治療である一方、医療に連なる社会の各分野の総力を結集してはじめて成り立っています。各分野の医療者が専門性を発揮しようとすればするほど、互いの業務の調整は重要になっていきます。また、社会の仕組みを熟知し、必要に応じて利用できるように調整していくことで、レシピエントは安心して移植に立ち向かうことができます。

一方、レシピエント、ドナーとそれぞれの家族にとっては、造血細胞移植は希望であると同時に、重い現実でもあります。特に血縁者間移植の場合には、移植前から移植後まで続いていく家族関係のなかで、死に直面したレシピエントに対しての、ドナーにとっても負担とリスクを伴う幹細胞提供が提案されることとなります。移植をしない場合には将来は保証されず、移植によっても何割かのレシピエントは確実に命を失うという極限の状態、レシピエントや家族は選択を迫られます。ドナー候補自身の思いを大切に意思決定がおこなえるよう調整していくことは、必ずドナーを必要とする同種造血幹細胞移植の倫理性を確保するうえでもっとも重要なことのひとつですが、その調整にレシピエントやレシピエントの家族がかかわることは倫理性の確保を困難とし、また、そもそも課すべきでない重荷を課しているともいえるでしょう。

非常に先進的な部分と人間の根源に迫る部分を兼ね備えた移植医療の狭間を埋める作業は、片手間でできるものではありません。移植の質を高め、倫理性を確保し、リスクを回避するためには、移植にかかわる問題点を熟知し、専門職としてつねに当事者に心を配る造血細胞移植臨床コーディネーターの関与が望まれます。

この冊子は、すでにわが国で臨床コーディネーターとして活躍している方々からの、現実に移植コーディネートに関与している方、これからコーディネーターを目指す方、移植医療の関係者に向けてのメッセージです。いまだ不十分なものではありませんが、この冊子の刊行が造血細胞移植コーディネートに対する理解を深め、ドナーの権利が十分保護されつつ、レシピエントが不必要な不安や問題を抱えることなく移植に立ち向かえる環境をつくることで、日本の移植医療のレベルアップにつながることを願っております。

上田 恭典



監修

上田 恭典

財団法人 倉敷中央病院
血液内科・血液治療センター

編集協力（五十音順）

造血細胞移植臨床コーディネーター

三枝 真理

東海大学医学部付属病院
細胞移植再生医療科

深沢 聡恵

国立大学法人 信州大学医学部附属病院
看護部

山崎 奈美恵

特定医療法人 北楡会 札幌北楡病院
療養情報センター

山崎 裕介

国立がんセンター中央病院
造血幹細胞移植療法室

●発行・編集協力

特定非営利活動法人
先端医療研究支援機構
株式会社アールイー

●協力

中外製薬株式会社
協和発酵キリン株式会社
ヤンセンファーマ株式会社
アステラス製薬株式会社
バイエル薬品株式会社
BCT Japan 株式会社

2009年1月 発行

I. 造血細胞移植コーディネート総論 3

II. ドナーコーディネート 13

III. レシピエントコーディネート 25

IV. 小児のコーディネート 31

V. 移植医療への支援体制 37

VI. セクシュアリティ 45

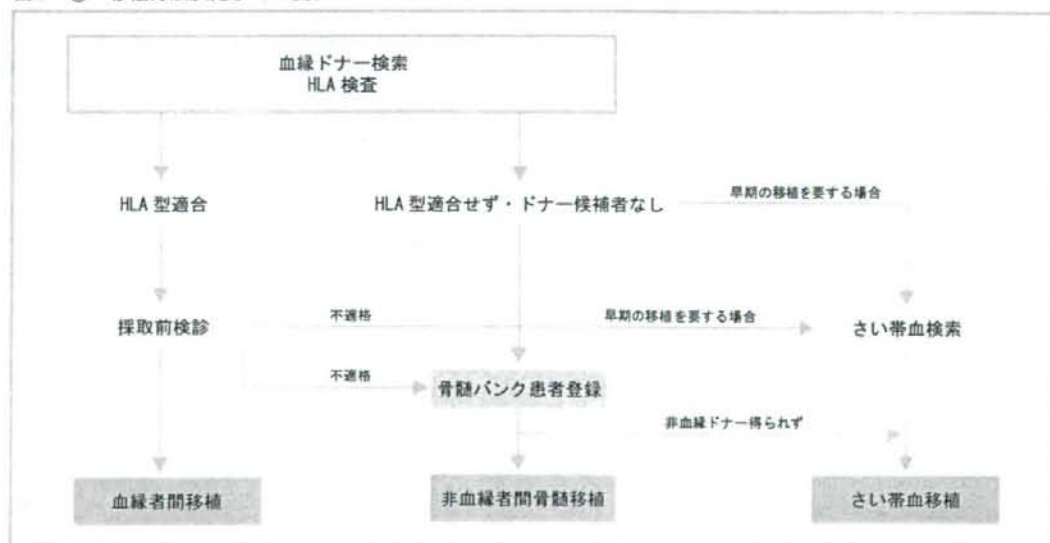
I. 造血細胞移植コーディネーター総論

造血細胞移植は、「レシピエント」と「医師を中心とする医療スタッフ」に加え、「幹細胞を善意で提供するドナー」が存在してはじめて成立するという、ほかの医療には見られない最大の特徴をもち、実際に移植が実施されるまでにはさまざまな面においての調整や準備が必要とされる。

現在の造血細胞移植においては、下に示すとおりの流れで移植が決定される（図I-①）。まず、血縁者間でドナーを検索するところから始まり、ドナー候補者の自発的幹細胞提供の意思が確認され、HLA型の適合、健康上の問題がないという条件が揃えば、血縁者間移植実施の運びとなる。

しかし、血縁者間でドナーを検索できなかった場合は、骨髄バンクを介して実施される、非血縁者間骨髄移植が有力な選択肢となるだろう。あるいは、最短でも約3カ月の期間を要する骨髄バンクのコーディネーターが病状によって待てない場合や、血縁に続き、骨髄バンクでもドナーが見つからなかった場合は、さい帯血移植が検討されるだろう。

図I-① 移植方法決定までの流れ



いずれの移植においても、ひとつずつクリアしていかなければならないコーディネーターの過程のなかで、レシピエント、ドナー、医療関係者のそれぞれの立場や心情に対する配慮や問題点の抽出、適切な情報提供など、細部にわたってつねに目を配り、舵をとりながらコーディネーターを進めていく人材がいれば、次の段階へ進むことに躊躇することなく、安心して移植にのぞむことができる。

高度な専門性を要求される集学的治療のなかで、各コーディネーターの過程によって適切な対応ができるよう、施設専任の移植コーディネーターの設置を求める声が年々高まってきている。しかしながら、雇用財源不足などの問題から設置の実現は容易ではなく、現在国内における専任のコーディネーターの数はごくわずかで、ほとんどの施設がそのコーディネーター業務を医師や看護師が兼務するという形で実施している。

コーディネーターは、レシピエントの病状改善を目的として移植実施を目指すのはもちろんであるが、ドナーの善意のもとに治療が成立することを理解し、ドナーの権利や倫理性を遵守することの重要性についてつねに意識しながら、進めていかなければならない。つまり、レシピエント、ドナー、そしてその家族を総合的な広い視点から把握し、レシピエント救済のみに偏ることのない中立公正なコーディネーターの実現が求められる。

こうした点をふまえ、一連のコーディネーターのなかでおさえておくべきポイントとともに、造血細胞移植クリニカルコーディネーターの役割や業務について、理解を深めていただきたい。

1. 造血細胞移植クリニカルコーディネーターとは

「移植コーディネーターの〇〇です」と名乗ると、「どのようなことをされているのですか？」あるいは「骨髄バンクのコーディネーターですか？」と聞かれることがしばしばある。医療者でさえ、そうである。

ひと口に移植コーディネーターといっても、「名称は聞いたことはあるが、実際どのような役割を担う存在であるかはよくわからない」といった方も多い。また、会話をかわすなかで、骨髄バンクで活動するコーディネーターとの違いについても、正しく理解されていないことを痛感することがたびたびある。

骨髄バンクのコーディネーターは、“ドナーコーディネーター”と称され、骨髄バンクに所属し、非血縁者間骨髄移植のコーディネーターにおいて、骨髄を提供しようとするドナー側に立ち、ドナーが安心して骨髄を提供できるようにサポートする。具体的には、骨髄バンクが定めたルールに基づき、説明の実施、検査への付き添い、骨髄提供の同意面談の立会い、そして骨髄採取後のフォローアップを実施する。

一方、造血細胞移植クリニカルコーディネーター（以下、クリニカルコーディネーター）は、施設に所属かつ常駐し、移植が公正、円滑に実施できるように、レシピエント、ドナーの双方に関与しながら、コーディネーターを進めていく。クリニカルという点からレシピエント、ドナーの双方に関与する点が大きな特徴であり、また骨髄バンクのコーディネーターとの最大の相違点であるといえるだろう。

なかでも、レシピエント、ドナー、双方の家族それぞれの思いが交錯する血縁者間移植においては、デリケートな問題が多く、非血縁者間骨髄移植のように確固たるコーディネータールールが定められていないなかでコーディネーターを進めていくクリニカルコーディネーターの役割はたいへん重要である。特に幹細胞提供に対し真摯に向き合うドナー候補者およびその家族から、意思決定の支援や相談窓口などのアドボケート（擁護者）としておおいに期待されている。

クリニカルコーディネーターとドナーコーディネーターの相違点

	クリニカルコーディネーター	ドナーコーディネーター（骨髄バンク）
所属	▶ 病院等の施設（施設に常駐）	▶ 骨髄移植推進財団（骨髄バンク）
コーディネーター対象者	▶ 血縁者間移植患者（家族を含む） ▶ 血縁ドナー（家族を含む） ▶ 非血縁者間移植患者（家族を含む） ▶ 非血縁ドナー（家族を含む）	▶ 非血縁ドナー（家族を含む）
コーディネーター内容	▶ 血縁者間移植におけるコーディネーター ▶ 非血縁者間骨髄移植においてレシピエント側に立ち、非血縁ドナーを見つけ出すためのコーディネーター ▶ さい帯血移植におけるコーディネーター	▶ 非血縁者間骨髄移植におけるドナーコーディネーター ▶ 非血縁ドナーの検査・面談時に同行し、ドナーの総合支援をおこなう
コーディネーターの進め方	▶ 血縁者間移植においては定められたルールがないため、各施設の進め方で実施 ▶ 非血縁者間移植のレシピエントコーディネーターは公的バンクのルールに準じて実施	▶ 骨髄バンクのルールに準ずる

2. クリニカルコーディネーターの業務と役割

コーディネーターという名称だけは徐々に認知されつつあるが、造血細胞移植において、実際どのような役割・業務をしているかについては依然十分に理解されていないのが現状である。

その理由のひとつとして、クリニカルコーディネーターの普及が進まないため、具体的な業務内容や役割を知る機会がないということが挙げられる。そのため、自施設にクリニカルコーディネーターをおくことになったとしても、どのような業務を任せるのか、そしてどこまでの範囲を任せてよいのかわからない、といった状況が生じる可能性があり、クリニカルコーディネーターに求められている役割以外の業務を与えかねない。

本来、クリニカルコーディネーターは、レシピエントコーディネーター、血縁を中心としたドナーコーディネーター、そしてチーム内における各部門への橋渡しをするのがおこな役割といえる。

また、こうした役割以外にも、自施設の特徴を反映した業務や、チーム内で必要性を感じクリニカルコーディネーターが適任との判断のもとで担っている業務に携わることもある。

具体的には右のとおりである（表I-①）。

こうした業務内容や果たすべき役割についての詳細、クリニカルコーディネーターとしてのかわり方、そのなかでのコーディネーターの進め方についてさらに見ていきたい。

表I-① クリニカルコーディネーターの役割・業務内容

- ①レシピエントへの関与
 - ▶ 移植に対する理解の確認や、費用、支援制度などの情報提供
 - ▶ 社会的、経済的、精神的問題の抽出とサポート、相談窓口
 - ▶ 骨髄、さい帯血バンク利用時の費用やコーディネートに関する説明や諸手続きの実施
また、コーディネート進行状況などの情報提供
- ②ドナーへの関与
 - ▶ 幹細胞採取に対する理解の確認
 - ▶ 意思決定への支援
 - ▶ ドナーが抱く疑問や不安に対する継続的に開かれた相談窓口
- ③院内各部門との連絡・調整
 - ▶ チームメンバーへの情報提供
- ④院外機関との連絡・調整
 - ▶ 骨髄バンク・さい帯血バンクとの連絡、調整、事務手続き
(コーディネート業務をとりまとめておこなう)
 - ▶ 紹介元施設との連絡調整、情報交換など
- ⑤その他、関連業務
 - ▶ 骨髄 / さい帯血の搬送
 - ▶ データ管理

3. 骨髄バンクでのコーディネート

前述のとおり、同種移植を目指し、血縁者間でドナー候補者を検索したが、HLA型の不適合、健康上の問題、あるいは提供の拒否などの理由からドナーを得ることができなかった場合は、骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植が有力な選択肢のひとつになると考えられる。その場合、まずは、骨髄バンクへ患者登録をるところから始めなければならない。骨髄バンクの患者登録は、医療者側で作成する患者情報などの書類とレシピエントが作成する同意書などの書類一式を揃え、骨髄バンクへ提出すると、登録が完了となる。登録が完了すると、コーディネートが開始されることになるが、この骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植におけるクリニカルコーディネーターの役割は血縁者間移植の場合とは異なる。非血縁者間骨髄移植の場合、ドナーのコーディネートは骨髄バンクのドナーコーディネーターが骨髄バンクの定める規則に従い実施するため、クリニカルコーディネーターは非血縁ドナーの最終同意が得られるまでは、直接なんらかの働きかけをすることはない。クリニカルコーディネーターがやるべきことは、まず患者登録時にレシピエントに対し骨髄バンクのシステム、コーディネートの流れ、負担金について事前に説明し、移植希望時期にドナーを得られるように骨髄バンクとの連絡・調整を確実にこなうことである。