

職として認知されるようになり、ドナーに関わる移植コーディネーターは「Procurement Coordinator」と称されている。⁵

日本では、1956年に初めて腎移植が施行され⁶、1995年に臓器移植領域において移植コーディネーターという専門職が生まれた。日本における造血幹細胞移植に関しては、1970年代に初めて骨髄移植が施行された。1991年に公的骨髄バンクが設立され、1993年から非血縁骨髄移植が開始されるとともに、バンクドナーに関わるドナーコーディネーターが誕生した。そして2000年には血縁者間同種末梢造血幹細胞移植が保険適応になり、多くの医療機関で移植が実施されるようになった。しかし、日本において「レシピエントおよび血縁ドナーに関わる移植コーディネーター」という職種に明確な定義はなく、1990年代後半から造血細胞移植、腎移植、肝移植等を行っている数施設で臨床的(レシピエント)コーディネーターが活動し始めた。現在も移植コーディネーター業務が保険収載されていないため、コーディネーターが在籍している医療機関は極端に少ない。コーディネーターが在籍している医療機関においても、移植コーディネーターの雇用形態は様々であるのが現状である。

2.3. 本研究の意義

平成19年度に新たに採択された本研究課題は、血縁者間同種造血幹細胞移植において、幹細胞を提供するドナーの安全確保と倫理面から見たドナーの保護を目指したコーディネートシステムを構築して普及を目指すものである。まず、本システムの立案においては、専任コーディネーターがチーム医療の一員として介入し、その果たすべき役割を明確にすることが必要である。コーディネートシステムの構築を目指す上では、近い将来のガイドラインの作成を想定し、コーディネート支援を網羅したリストを作成し、段階的な導入を視野に入れ、各項目の推奨レベルを検討することが必要であると考えられる。また、コーディネートシステムを普及させるためには、コーディネートシステムを構築するとともに、コーディネートプロセスとその導入効果を測定し、その有用性を確認することが必要である。しかしながら、コーディネートプロセス評価ツールは未確立であるため、評価ツールを開発する必要がある。その上で、血縁者間造血幹細胞移植におけるドナーコーディネートシステムの導入効果を検討する。また、血縁ドナーコーディネート業務における担当医師のストレスおよびストレス反応の検証やタイムスタディーにより、臨床の現状を把握することも並行して行なう。以上のように、ドナーコーディネートを多角的に検証することによって、血縁者間同種造血幹細胞移植におけるドナーコーディネートシステムの確立、普及に資することができる。

3. 研究の詳細

研究期間は2008年1月15日から2010年1月31日までとする。本研究は以下の通り、4つの小研究で構成される。小研究ごとに詳細を示す。

- 3.1. 網羅的「血縁ドナーコーディネートリスト」の作成
- 3.2. コーディネートプロセス評価ツールの作成
- 3.3. コーディネートシステム導入効果の測定
- 3.4. 血縁ドナーコーディネート業務における担当医師のストレスおよびストレス反応の検証

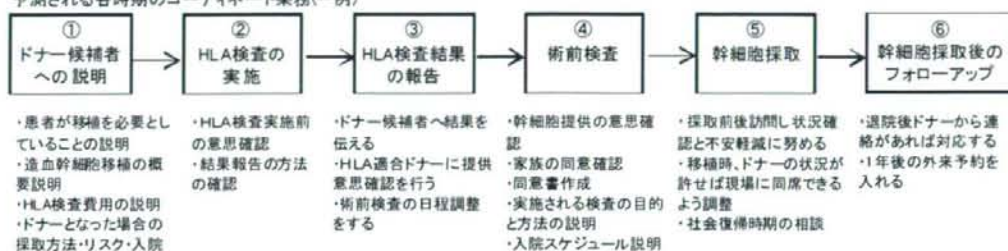
3.1. 網羅的「血縁ドナーコーディネートリスト」の作成

3.1.1. 目的

血縁者間造血幹細胞移植ドナー(候補者)およびその家族に対する充実したサポート体制を構築するため、造血幹細胞移植コーディネーター、ドナー(候補者)およびその配偶者が、血縁者間造血幹細胞移植の各時期に必要なと考えられるコーディネート支援を網羅した「血縁ドナーコーディネートリスト」を作成すること、リストの各項目の推奨レベルを検討することを目的とする。なお、本研究における「ドナーコーディネート」とは、移植コーディネーターあるいは担当医師が行なう以下の6つの業務ステップと定義する。

- ①ドナー候補者への説明
- ②HLA検査の実施
- ③HLA検査結果の報告
- ④術前検査
- ⑤幹細胞採取
- ⑥幹細胞採取後のフォローアップ

予測される各時期のコーディネート業務(一例)



3.1.2. 方法

造血幹細胞移植コーディネーター、医師、現在造血幹細胞移植コーディネーターがいない施設のドナー(候補者)およびその配偶者の順にそれぞれにインタビュー調査を行い、その現状と望まれていることを網羅した「血縁ドナーコーディネートリスト」を作成する(A)。リストの各項目に関してコンセンサス・メソッドの一手法であるデルファイ法^{*}を用いて推奨レベルを検討する(B)。

^{*}デルファイ法は、関心を持つ事柄に関して研究者グループが得られる限りのデータから見解をまとめるか、高度に専門的な知識と経験を持つ少数の専門家から意見を得る第1段階、羅列された情報を項目として、専門的知識を有する参加者に各項目への同意の程度を問う質問紙調査をおこなう第2段階、そしてこの集計結果を添えた調査票を同じ参加者へ再配布して項目への同意の程度を問い直す第3段階からなる。

A. 「血縁ドナーコーディネートリスト」作成

A-1. 造血幹細胞移植コーディネートに関わる医療者へのインタビュー調査

(1) 対象

- ・造血幹細胞移植コーディネーター4名(札幌北楡病院、国立がんセンター中央病院、東海大学医学部附属病院、倉敷中央病院)
- ・医師5名程度

(2) 調査内容

各施設で行っている業務内容、ドナーおよび家族から受ける質問や不安など、業務遂行において重要視する事項、現在抱えている問題・課題、血縁ドナーコーディネートに必要と考える事柄

(3) 調査方法・手順・分析方法

- ・ コーディネーターに対し、各時点(①ドナー候補者への説明、②HLA 検査の実施、③HLA 検査結果の報告、④術前検査、⑤幹細胞採取、⑥幹細胞採取後のフォローアップ)で、現在行っているコーディネートを一覧アップすることを依頼し、それらを照合し網羅的に記述した「血縁ドナーコーディネートルスト(草案)」を作成し、その具体的内容に関して分類する。
- ・ 「血縁ドナーコーディネートルスト(草案)」を元に、各コーディネーターと医師に、他に行っているまたは行うべきであるとするコーディネーターや、その相違点、役割分担などに関してインタビュー調査を行う。個別に調査日時と場所を設定してインタビューを行い、許可を得て録音する。インタビューで得られた項目で「血縁ドナーコーディネートルスト(草案)」に不足するものがあれば追加し、「血縁ドナーコーディネートルスト(案)」を作成する。

A-2. ドナー(候補者)へのインタビュー調査

(1) 対象および調査時点

造血幹細胞移植コーディネーター在籍施設(国立がんセンター中央病院、東海大学医学部附属病院)、造血幹細胞移植コーディネーター不在施設(東京都立駒込病院、神奈川県立がんセンター)

* コーディネーターがいない施設(東京都立駒込病院)において、研究開始時過去1年間の同僚間造血幹細胞移植を計画しているドナー(候補者)経験者のうち、18歳以上

65歳未満で、日本語に堪能である者。

* 患者が再発、死亡症例は除外する。

* HLA 不適合が判明したドナー候補者は、「③HLA 検査結果の報告」後の時点

* 幹細胞の提供に至ったドナーは、「⑥幹細胞採取後のフォローアップ」の時点

(2) 調査内容

- ・ 背景: レシピエントとの続柄、住居地、性、年齢、配偶者、子供の有無、就業状況、レシピエントとの日常交流など。
- ・ ドナー候補となってから医療者に望む説明や対応、抱えている問題点、各時点での心情(不安、疑問、心理的葛藤に加え、それぞれの時期に特有な「説明と同意」の過程における受け止め、自由な意思決定が保障された状況下で説明がされ、同意したか、HLA 検査結果により、改めてドナーになれる・なれないがはっきりした段階での気持ち、移植後の率直な気持ち(該当者のみ)、精神的負担の軽減に有効な対処など

(3) 調査方法・手順・分析方法

対象施設の担当医師またはコーディネーターから対面または電話で調査の内容を説明し、研究参加の承諾を得られた場合には文章での同意を得る。電話の方には趣意書と同意書を郵送し同意書の返信を依頼する。同意書が得られた時点で研究担当者は対象者に連絡をして日程の調整と具体的な方法を説明する。インタビューの方法としては、対面または電話の2つの方法を提示しドナー(候補者)経験者に選択してもらう。インタビューはプライバシーの保たれた場所でインタビューガイドを用いて半構成面接を行う。インタビューは、許可が得られれば録音する。得られた内容で「血縁ドナーコーディネートルスト(案)」に不足するものがあれば追加し、「血縁ドナーコーディネートルスト」を作成する。インタビュー終了後、謝礼として1000円の図書カードを渡す。

A-3. ドナー(候補者)の配偶者へのインタビュー調査

(1) 対象

A-2 で調査協力が得られた同僚間造血幹細胞移植ドナー(候補者)経験者の配偶者。日本語

に堪能であり、ドナー(候補者)の担当医師が調査可能と判断した場合のみとする。

(2) 調査内容

各時点での心情(不安、疑問、心理的葛藤、医療者に対する要望、精神的負担の軽減に有効な対処ほか)

(3) 調査方法・手順・分析方法

A-2で調査協力が得られた同胞間造血幹細胞移植ドナー(候補者)経験者に、調査依頼文書および返信用封筒を配偶者に手渡してもらうよう依頼する。調査協力の承諾および対象の電話番号が得られた時点で、調査担当者から調査の方法の説明を行い配偶者と日時の調整をおこなう。インタビューの方法としては、対面または電話の2つの方法を提示し配偶者に選択してもらい、インタビューはプライバシーの保たれた場所でインタビューガイドを用いて半構成インタビューを行う。インタビューは許可が得られれば録音する。得られた項目で「血縁ドナーコーディネーティスト(案)」に不足するものがあればA-2にあわせて追加し、「血縁ドナーコーディネーティスト」とする。インタビュー終了後、ドナー(候補者)・配偶者へは謝礼として1000円の図書カードを渡す。

B. 「血縁ドナーコーディネーティスト」各項目に関する推奨レベルの作成

(1) 対象

- ・ 造血幹細胞移植コーディネーター4名(札幌北楡病院、国立がんセンター中央病院、東海大学医学部附属病院、倉敷中央病院)
- ・ 医師20名程度(札幌北楡病院、国立がんセンター中央病院、東海大学医学部附属病院、倉敷中央病院)

*エキスパートオピニオンを問うため、コーディネートにおいて主要な役割を担っている医療者とする。

(2) 調査内容

「血縁ドナーコーディネーティスト」の各項目について、3段階の推奨レベル **a 最優先**、**b 優先**、**c 可能であれば**、を設ける。

(3) 調査方法・手順・分析方法

各コーディネーターと医師に「血縁ドナーコーディネーティスト」を郵送し、項目ごとに3段階の推奨レベルの記入を依頼する(1回目調査)。2回目調査をおこなうため、調査票は記名式とする。1回目調査で得られた各項目の結果をコーディネーター、医師ごとにまとめ、その回答分布を参照データとして記載した評価票を対象者へ郵送する。前回回答した推奨レベルと参照データを合わせて再検討し、各項目について3段階の推奨レベル **a 最優先**、**b 優先**、**c 可能であれば**、で回答することを依頼する(2回目)。2回目の結果の回答が80%以上**a 最優先**であった項目は「最優先すべき項目」、**a 最優先**、**b 優先**の回答をあわせて80%以上の項目は「優先すべき項目」、それに満たない項目は「可能であれば行ったほうが良い項目」とする。

3.2. コーディネートプロセス評価ツールの作成

3.2.1. 目的

小研究 3.1.で得られた「血縁ドナーコーディネーティスト」より、血縁ドナーコーディネートにおいて重要度が高く、かつドナーアウトカム測定に感度の高い項目を選定し、コーディネートプロセス評価ツールを作成する。

なお、ここでいうドナーアウトカムとは、コーディネートフローの6つの業務ステップの各時点にお

ける、説明事項に関するインフォームドコンセントのドナー(候補者)の理解、受けた支援に対するドナー(候補者)の満足度とする。

3.2.2. 方法

本研究では、小研究 3.1. で得られた網羅的コーディネーター推奨レベルを用いて重要度の高い項目を抽出し、プロセス評価ツールを作成する(A)。その後、ドナーアウトカムの評価に感度の高い項目を選定するため、血縁者間造血幹細胞移植ドナーに対して横断的質問調査を行う(B)。

A. プロセス評価ツールの作成

A-1. 重要度の高い項目の抽出と作成

- (1) 網羅的コーディネーターリストから、業務チェックリスト的なものを除く。
- (2) 小研究 3.1. でつけられた 3 段階の推奨レベルのうち、a、b レベルのもの全て(項目数 100 以上等、数が多すぎる場合には b レベルよりさらに分類)。

A-2. プロセス評価項目の作成

コーディネーターのプロセス項目をもとに質問文案を作成する。

例) リスト 1 「実施される検査の目的、方法の説明」→質問項目「実施される検査の目的、方法の説明はありましたか? :はいいいえ」

リスト 2 「検査実施前に不安への配慮」→「検査実施前に不安はありましたか? :なかった(0)・あったが配慮してもらえた(1)・あったが配慮してもらえなかった(-1)」

B. 感度の項目選定のための調査

(1) デザイン

自記式質問紙による横断調査(質問内容は retrospective)

(2) 対象

・2004 年 2 月以降(加藤班調査以降)に血縁者間造血幹細胞移植ドナーを経験した者。

<調査実施施設:本研究参加全施設>

造血幹細胞移植コーディネーター在籍施設(札幌北楡病院、国立がんセンター中央病院、東海大学医学部附属病院、倉敷中央病院)、造血幹細胞移植コーディネーター不在施設(東京都立駒込病院、国立国際医療センター、神奈川県立がんセンター)

・2006 年 1 月以降に実施された HLA 検査にて HLA 不適合が確認され、血縁者間造血幹細胞移植ドナーとならなかった者。

(3) 調査方法

研究参加施設(コーディネーター在籍および不在施設複数)からドナー経験者(100 人以上)、および HLA 検査経験者に趣意書と自記式質問紙を送付(研究依頼)し、匿名にてアンケート解析事務局に回収する(返信をもって同意とみなす)。謝礼として 1000 円の図書カードを同封する。回収された質問紙をもとに、コーディネーターフローの 6 つの業務ステップの各時点でのアウトカム項目を作成する。

(4) 質問項目

ドナー背景として、レシピエントとの続柄、性、年齢、配偶者、子供の有無、就業状況、ドネーション後経過年数、レシピエントの現在の健康状態を尋ねる。小研究 3.2.2.A. で作成したプロセス評価ツールの該当箇所のみ回答してもらい、説明されるべき事項に関する理解度と満足度を盛り込む。

* 本調査で作成した質問項目に関しては、造血幹細胞移植コーディネーターおよび複数名(5~6 名)のドナー経験者を対象にして表面妥当性を事前に検討する(対象施設:東京都立駒込病

院)。

(5)分析方法

単純集計:天井/フロア効果が見られる項目を削除する。

項目間相関:相関のきわめて高い項目については、どちらかに限定する。

群間差検討:各項目についてコーディネーターの有無による差異を検討し、差が検出されたものを優先的に小研究 3.3.で用いる質問紙の項目として採用する。

合計点との相関(スコア化する場合):合計点との相関が著しく低いものは削除する。

3.3. コーディネートシステム導入効果の測定

3.3.1. 目的

血縁ドナーコーディネートシステム導入の効果をコーディネートプロセス、ドナーアウトカムとして評価する。

3.3.2. 方法

(1) デザイン

自記式質問紙による「①ドナー候補者への説明」、「③HLA 検査結果の報告」、「⑥幹細胞採取後のフォローアップ」、計 3 時点の縦断研究・・・小研究 3.2.と並行試行

(2) 対象

<調査実施施設:本研究参加全施設>

血縁ドナーコーディネトリスト導入施設(札幌北楡病院、国立がんセンター中央病院、東海大学医学部附属病院、倉敷中央病院)、およびリスト未導入施設(国立国際医療センター、神奈川県立がんセンター)の血縁ドナー(候補者)

(3) 調査方法

小研究 3.2.で作成されたコーディネートプロセス評価ツール、ドナー患者満足度に関する項目、および既存の心理社会的アウトカム測定尺度(STAI)を本調査の調査票として用いる。

趣意書と調査票は、「①ドナー候補者への説明」時点で研究参加施設より対象者に 3 時点分をまとめて手渡す。各時点の封筒内に謝礼として 1000 円の図書カードを入れる。来院できないドナーの場合は、電話で説明を実施し同意を得た後 3 時点分を郵送する。匿名(ID 管理)にてアンケート解析事務局にて研究参加施設が回収する(返信をもって同意とみなす)。

各時点において 2 週間経過しても返送がない場合、1 度だけ各研究参加施設からリマインダーを郵送する。

(4) 分析方法

各時点において、ドナー患者アウトカムの差異を検討する。

3.4. 血縁者造血幹細胞移植ドナーコーディネート業務における担当医師のストレスおよびストレス反応の検証

3.4.1. 目的

ドナーコーディネート業務における担当医師のストレスおよびストレス反応を検証する。

3.4.2. 研究仮説

コーディネーター在籍施設の担当医師は、不在施設の担当医師よりもドナーコーディネート業務におけ

るストレスサーおよびストレス反応が小さい。

3.4.3. 研究意義

コーディネーター在籍による担当医師の心理的ストレスサーを明らかにすることで、当研究がコーディネーターの育成、雇用を促進する一助となる。

3.4.4. 対象

コーディネーター在籍 4 施設の造血幹細胞移植ドナー担当医師

札幌北榆病院 6 名

国立がんセンター中央病院 4 名

東海大学医学部附属病院 1 名

倉敷中央病院 10 名

コーディネーター不在 3 施設の造血幹細胞移植ドナー担当医師

東京都立駒込病院* 4 名

国立国際医療センター 1 名

神奈川県立がんセンター 4 名

*ストレス反応調査の対象は東京都立駒込病院担当医師のみ。

3.4.5. 調査方法

A. 担当医師のストレスサー調査

- (1) 過去の資料(担当医師の聞き取り調査)から、コーディネート業務に限局した質問紙(以後『コーディネート業務質問紙』)を作成する。
- (2) 質問紙を各施設に一括郵送し、幹細胞移植担当診療科の長あるいはその代理が対象者へ配布する。
- (3) 各質問紙は郵送にて回収する。

B. 担当医師のストレス反応調査

- (1) 背景情報として生活習慣や既往歴など健康状態に関する質問紙を配布する。
- (2) 心拍数変動を測定する。
 - (2)-1. コーディネート業務のある勤務日に、出勤時から退勤時までホルター心電計を装着し、通常業務を行う。
 - (2)-2. タイムスタディーと同日に測定し、時間と業務内容をデータと照合しやすくする。
 - (2)-3. 業務以外の影響因子を排除するため、可能な限り、全例測定する。
 - (2)-4. 心拍変動周波数解析により、交感神経と副交感神経の変動を解析する。
- (3) 唾液中アミラーゼ濃度を測定する。
 - (3)-1. COCORO METER(ニプロ社)を用いる。
 - (3)-2. 食後を避け、安静時の唾液中アミラーゼ濃度を数回測定する。
 - (3)-3. コーディネート業務前後に(可能なら途中でも)唾液中アミラーゼ濃度を測定する。
 - (3)-4. タイムスタディーと同日に測定し、時間と業務内容をデータと照合しやすくする。
 - (3)-5. 測定時刻と数値を担当医師に記録してもらう。
 - (3)-6. 業務以外の影響因子を排除するため、可能な限り、全例測定する。
- (4) 造血幹細胞移植コーディネーター導入前後での変動の有無を検証する。

3.4.6. 分析

担当医師のストレスサーおよびストレス反応と移植コーディネーター在籍の相関を分析する。

4. 倫理的事項

本研究は各施設の倫理委員会から承認を受けて実施する。倫理委員会の承認が得られた場合、各施設担当医師(責任者)は倫理委員会の承認文書のコピーを研究事務局へ提出する。倫理委員会の承認文書原本は各施設の担当医師(責任者)が保管、コピーは研究事務局が保管する。

ドナー(候補者)の初回受診時に、各研究参加施設の研究協力者が説明文書を用いて説明を行い、書面による同意を得る。ドナー(候補者)への説明は、ドナー(候補者)の負担に極力ならないよう配慮する。また、研究に協力するドナー(候補者)およびその配偶者からの質問や問い合わせについては、共同研究者が窓口となる(5.4.1.)。

本研究で知り得た情報は、研究目的以外に使用しない。特に個人情報の取り扱いは十分に注意して行なう。参加の拒否・撤回や研究途中での参加中断は自由意思であることについても文書を用いて確認する。

なお、本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成 19 年 8 月 16 日改正)に則り、これを遵守して実施する。

5. 研究組織

本研究は、平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「造血幹細胞移植におけるドナーの安全性と倫理的保護を確保したコーディネートシステム構築に関する研究(H19-再生-若手-002)」(金 成元班長)からの研究費により助成される。

5.1. 研究代表者/研究事務局

金 成元
国立がんセンター中央病院特殊病棟部
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 内線: 7343
FAX: 03-3547-5228
E-mail: skim@ncc.go.jp

5.2. 共同研究者

笠井正晴(札幌北榆病院)*
山崎奈美恵(札幌北榆病院)
大橋靖雄(東京大学生物統計学/疫学・予防保健学)
数間恵子(東京大学成人看護学/緩和ケア看護学)
田中真琴(東京大学成人看護学/緩和ケア看護学)
森 令子(東京大学成人看護学/緩和ケア看護学)
菅田勝也(東京大学看護管理学)
竹内朋子(東京大学看護管理学)
福田 敬(東京大学臨床疫学・経済学)
山下卓也(東京都立駒込病院)
橋本明子(NPO 血液情報広場・つばさ)

山縣典子(NPO 日本臨床研究支援ユニット)
金本美代子(骨髓移植推進財団)
山崎裕介(国立がんセンター中央病院)
高上洋一(国立がんセンター中央病院)
森 慎一郎(国立がんセンター中央病院)
近藤美紀(国立がんセンター中央病院)
細谷亮太(聖路加国際病院)*
萩原将太郎(国立国際医療センター)
平原憲道(東京工業大学)
金森平和(神奈川県立がんセンター)
吉場史朗(東海大学)*
三枝真理(東海大学)
上田恭典(倉敷中央病院)*
遠藤智子(倉敷中央病院)
*金班班員

5.3. 参加施設

移植コーディネーター在籍施設
札幌北楡病院
国立がんセンター中央病院
東海大学医学部附属病院
倉敷中央病院
移植コーディネーター不在施設
東京都立駒込病院
国立国際医療センター
神奈川県立がんセンター

5.4. 問い合わせ窓口

5.4.1. ドナー(候補者)およびその配偶者からの問い合わせ

森令子
東京大学大学院医学研究科成人看護学/緩和ケア看護学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-5841-3508
FAX: 03-5841-3502
E-mail: reikom-ky@umin.ac.jp

5.4.2. 医師および造血幹細胞移植コーディネーターからの問い合わせ

小研究 3.1.~3.3.

森令子
東京大学大学院医学研究科成人看護学/緩和ケア看護学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-5841-3508

FAX: 03-5841-3502

E-mail: reikom-tky@umin.ac.jp

小研究 3.4.

竹内朋子

東京大学大学院医学研究科看護管理学

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL+FAX: 03-5841-3657

E-mail: tomoko-t@umin.ac.jp

6. 研究結果の発表

本研究により得られる一切の情報はドナー(候補者)あるいはその配偶者の同意のもと、担当医師および研究代表者の管理により厳重に保管され、造血幹細胞移植コーディネートシステムの構築に関する研究のみを目的に使用するものとする。

研究結果は厚生労働省に対する報告および関連学会における発表と共に、最終的には学術誌に論文として報告する。プライバシー保護のため、ドナー(候補者)あるいはその配偶者本人に遡及できる情報は一切公開せず、ドナー(候補者)あるいはその配偶者の承諾なく本研究の目的以外での情報の使用は行わないものとする。

学会抄録については、学会に提出する前に、筆頭演者が責任を持って共同研究者全員に提示し、意見する機会を与える。可能であれば、学会発表内容についても、学会発表前に、筆頭演者が責任を持って共同研究者全員に提示し、意見する機会を与える。

論文についても、学術誌に投稿する前に、筆頭著者が責任を持って共同研究者全員に提示し、意見する機会を与える。

学会筆頭演者、学会共同演者、論文筆頭著者、論文共著者は、研究代表者、金班班員、小研究 3.1. ~3.3.の実施計画に主たる貢献をした東京大学成人看護学/緩和ケア看護学教室の責任者、小研究 3.4.の実施計画に主たる貢献をした東京大学看護管理学教室の責任者、統計解析を担当する東京大学生物統計学/疫学・予防保健学教室の責任者が協議の上選定する。

発表内容および演者/著者の選定に関して共同研究者の合意が得られない場合は、研究代表者が最終決定を行なう。

本研究の紹介目的の学会発表および論文(総説)発表は、研究代表者の了承を経て行なうことができる。

文献

1. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「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ピエントの安全確保と QOL 向上に関する研究」総括・分担研究報告書 主任研究者 小寺良尚
2. 財団法人骨髄移植推進財団 ドナー適格性判定基準(第 5 版)2007 年 4 月
3. 財団法人骨髄移植推進財団 ドナー骨髄採取マニュアル(第 3 版)2004 年 12 月

4. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「移植医療におけるドナー及びレシピエントの QOL 向上に関する研究」総括・分担研究報告書 主任研究者 加藤俊一
5. 日本移植学会雑誌「移植」 Volume 40 Number 1, 2005 特集「レシピエントコーディネーターの実際」編集委員長 高橋公太
6. 「腎移植の医療経済」監修 岸本武利 2001 年 6 月 30 日第 1 版発行



Comparable Antileukemia/Lymphoma Effects in Nonremission Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with a Conventional Cytoablative or Reduced-Intensity Regimen

Dai Maruyama, Takahiro Fukuda, Ruri Kato, Satoshi Yamasaki, Eiji Usui, Yuriko Morita-Hoshi, Sung-Won Kim, Sbin-ichiro Mori, Yuji Heike, Atsushi Makimoto, Kinuko Tajima, Ryuji Tanosaki, Kensei Tobinai, Yoichi Takaue

Hematology and Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Correspondence and reprint requests: Takahiro Fukuda, MD, PhD, Hematology and Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan (e-mail: tafukuda@ncc.go.jp).

Received February 1, 2007; accepted April 12, 2007

ABSTRACT

To evaluate the potential of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) with a reduced-intensity conditioning regimen (RIST) for the treatment of patients with hematologic malignancies not in remission, we retrospectively reviewed the medical records of 132 patients (89 leukemia or myelodysplastic syndrome, 40 malignant lymphoma, and 3 others) who received conventional myeloablative HCT (CST, $n = 52$) or RIST ($n = 80$). The median age of the RIST group was significantly higher than that of the CST group (53 years versus 40 years, $P < .01$). The RIST group also included a higher proportion of patients with an HCT-specific comorbidity index (HCT-CI) of 1 or more than the CST group (65% versus 37%, $P = .03$). The probabilities of achieving complete remission and the incidences of grades II-IV and III-IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) in the CST and RIST groups were, respectively, 77% and 64%, 50% and 50%, and 23% and 28%, with no significant differences. Similarly, there was no difference in the 2-year probabilities of nonrelapse mortality (NRM, 36% and 38%), progressive disease or relapse (PD 51% and 49%), overall survival (OS, 31% and 38%), and progression-free survival (PFS, 28% and 29%). Multivariate analyses revealed that a higher HCT-CI score and transplant from donors other than HLA-matched relatives were associated with increased risks of NRM and poor OS, and patients who received chemotherapy within 2 months before HCT were associated with increased risks of PD, poor OS, and PFS after transplantation. After adjusting for these variables, the risks of NRM, PD, OS, and PFS in the RIST group were not significantly different from those in the CST group. In conclusion, these results suggest that the antileukemia/lymphoma effect associated with RIST is comparable to that associated with CST. RIST appears to be feasible for the treatment of hematologic malignancies not in remission.

© 2007 American Society for Blood and Marrow Transplantation

KEY WORDS

Transplantation • Leukemia • Lymphoma

INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) has the potential to achieve long-term cure of hematologic malignancies by pretransplant conditioning and a graft-versus-leukemia/lymphoma (GVL) effect. It has been well established that the disease status

at the time of transplantation is the most important prognostic factor, and the rates of relapse and nonrelapse mortality (NRM) significantly increase in patients with hematologic malignancies who were not in remission. Therefore, conventional stem cell transplantation (CST) using a myeloablative conditioning

regimen has been universally used in the hope of maximally reducing the tumor burden before HCT in patients not in remission. However, CST may not be an option for many patients because of their older age or associated comorbidities. Alternatively, over the past few years, nonmyeloablative and reduced-intensity conditioning stem cell transplantation (RIST) have been offered to these patients undergoing HCT, on the assumption that RIST would be better tolerated [1-4].

There have been several reports that the outcome of older patients who underwent RIST while in remission was comparable to that of patients who received CST [5-9], which suggests that the GVL effect associated with RIST might be adequate for controlling chemosensitive or slowly progressing disease. On the other hand, it still remains controversial whether RIST is feasible for patients not in remission, although small pilot studies have shown that RIST was unsuccessful for advanced hematologic malignancies [3,10-14]. To address this issue, we retrospectively analyzed 132 patients who were not in remission at the time of CST or RIST.

PATIENTS AND METHODS

Study Patients

We retrospectively reviewed the medical records of 132 patients with various hematologic malignancies who underwent allogeneic HCT (CST, $n = 52$; RIST, $n = 80$) while not in remission at our institution from January 2000 to December 2004. Patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in the chronic phase, myelodysplastic syndrome (MDS)-refractory anemia, and those with lymphoma in partial remission (PR) were not included because the response to treatment and the outcome of these patients is generally considered to be similar to those in patients who are in complete remission (CR). Bone marrow or granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) were harvested from donors according to protocols approved by the guidelines of the Japan Marrow Donor Program, the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation, and the Japanese Society of Blood Transfusion. Informed consent was obtained according to the Declaration of Helsinki.

Transplantation Procedures

The conditioning regimens used in CST included the combination of cyclophosphamide (CY; 60 mg/kg i.v. daily for 2 days) and fractionated total body irradiation (TBI; 12 Gy in 6 fractions over 3 days) in 34 patients, CY and oral busulfan (BU; 16 mg/kg divided over 4 days) in 13 patients, and other combinations in 5 patients (Table 1). Targeted dose adjustment of BU

was not performed. Patients who underwent RIST were older than 50 years of age or those who had comorbidities or prior transplantation. The conditioning regimens for RIST consisted of fludarabine (30 mg/m² i.v. daily for 6 days) or cladribine (0.11 mg/kg i.v. daily for 6 days) plus 8 mg/kg of oral BU [15] with ($n = 27$) or without ($n = 53$) 4 Gy TBI. In Japan, only bone marrow is permitted as a stem cell source in transplantation from an unrelated healthy volunteer donor. In the setting of nonmyeloablative stem cell transplantation from an unrelated donor, the sustained engraftment rate has been reported to be lower for recipients of bone marrow than for those given PBSC [13]. Therefore, low-dose TBI was also added to the conditioning regimen for RIST from an unrelated donor to facilitate engraftment.

Day 0 was defined as the day of stem cell infusion. G-CSF was administered after transplantation in all patients until neutrophil engraftment. Most patients who underwent CST were given cyclosporine (CSP) with methotrexate (MTX) [16], and all patients who underwent RIST were given CSP with or without MTX for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis (Table 1). GVHD was treated with 1 to 2 mg/kg/day prednisolone equivalents, resumption of full-dose CSP administration if applicable, or both. Initial doses of corticosteroids and tapering schedules of immunosuppressive medications were modified at the discretion of the attending physicians according to the presence or absence of malignant cells and the severity of GVHD. Treatment for relapse after transplantation was left to the discretion of the attending physicians.

All patients received ciprofloxacin (200 mg orally 3 times daily) for bacterial prophylaxis until neutrophil engraftment. Fluconazole (100 mg once daily) was administered for fungal prophylaxis. Patients who had positive serologic test results for herpes simplex virus or varicella zoster virus received prophylactic low-dose acyclovir until the cessation of immunosuppressive agents [17]. Prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* infection was provided with trimethoprim-sulfamethoxazole from the first day of conditioning to day -3 of transplantation, and from day 28 until day 180 or the cessation of immunosuppressive agents. Patients were monitored with weekly cytomegalovirus (CMV) pp65 antigenemia testing, and positive antigenemia was treated with ganciclovir as described previously [18,19].

Definitions

Chemotherapy within 2 months before HCT was defined as chemotherapy to control the disease except for rituximab alone for lymphoma and imatinib mesylate alone for CML. Pretransplantation comorbidities were determined by the HCT-specific comorbidity index (HCT-CI) [20] with a minor modification [21]. Neutrophil engraftment was defined as the first

Table 1. Patient Characteristics

	CST	RIST	P-Value
No. of patients	52	80	
Sex, male/female	25/27	50/30	
Median age, years (range)	40 (3-55)	53 (20-68)	<.01
Disease status at conditioning, N (%)			
AML	20 (38)	15 (19)	
Relapse 1	12	6	
Relapse ≥ 2	5	5	
Primary refractory	3	4	
MDS (including overt AML)	15 (29)	24 (30)	
Relapse 1	1	2	
Untreated	6	11	
Primary refractory	8	11	
ALL	5 (10)	2 (3)	
Relapse 1	4	1	
Relapse 2	1	1	
CML	5 (10)	3 (4)	
Accelerated phase	3	0	
Blastic crisis	2	3	
NHL	7 (13)	33 (40)	
Relapse 1	2	6	
Relapse ≥ 2	2	16	
Primary refractory	3	11	
Others*	0	3 (4)	
Chemotherapy within 2 months before HCT, N (%)	33 (63)	52 (65)	
Leukemia/MDS	30	23	
Lymphoma	3	26	
Others*	0	3	
HCT-CI score, N (%)			.03
0	33 (63)	28 (35)	
1-2	11 (21)	31 (39)	
≥ 3	8 (16)	21 (26)	
Conditioning regimen, N (%)			
TBI/CY	34 (65)	0	
BU/CY	13 (25)	0	
Fludarabine-based (\pm TBI)†	0	68 (85)	
Cladribine-based (\pm TBI)‡	0	12 (15)	
Others	5 (10)	0	
Donor type, N (%)			.1
HLA-matched related donor	17 (33)	41 (51)	
HLA-mismatched related donor	5 (9)	7 (9)	
Unrelated donor	30 (58)	32 (40)	
Stem cell source, N (%)			<.01
G-CSF mobilized PBSC	21 (40)	49 (61)	
BM	27 (52)	20 (25)	
CB	4 (8)	11 (14)	
GVHD prophylaxis, N (%)			<.01
Cyclosporine§	1 (2)	52 (65)	
Cyclosporine/MTX¶	49 (94)	28 (35)	
Tacrolimus	1 (2)	0	
Tacrolimus/MTX	1 (2)	0	
Prior HCT, N (%)	4 (8)	8 (10)	.65

CST indicates conventional stem cell transplantation; RIST, reduced-intensity stem cell transplantation; AML, acute myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; HCT, hematopoietic cell transplantation; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; TBI, total-body irradiation; CY, cyclophosphamide; BU, busulfan; HLA, human leukocyte antigen; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; PBSC, peripheral blood stem cell; BM, bone marrow; CB, cord blood; GVHD, graft-versus-host disease; MTX, methotrexate.

*Others included 1 chronic lymphocytic leukemia and 2 multiple myeloma patients.

†Twenty-three patients received 4 Gy TBI.

‡Four patients received 4 Gy TBI.

§Including 7 with antithymocyte globulin.

¶Including 10 with antithymocyte globulin.

of 3 consecutive days after transplantation that the absolute neutrophil count exceeded $0.5 \times 10^9/L$ of peripheral blood. The diagnosis and clinical grading of acute and chronic GVHD (aGVHD, cGVHD) were performed according to established criteria [22-24]. CR was defined as lower than 5% blasts in the bone marrow, with a neutrophil count $>1.5 \times 10^9/L$ and a platelet count $>100 \times 10^9/L$ in leukemia/MDS patients, and according to the International Workshop Criteria [25] in lymphoma patients.

Statistical Analysis

The endpoints of the study were progressive disease/relapse (PD), NRM, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS). OS, NRM, and PD were defined as the time between stem cell infusion to the event. PFS was defined as the time between stem cell infusion to PD or death from any cause, whichever occurred earlier. OS and PFS were estimated by the Kaplan-Meier method [26]. NRM and PD were estimated by the cumulative incidence. The chi-square test or Fisher's exact test was used to evaluate the differences in the clinical characteristics of the CST and RIST groups. The log-rank test and the generalized Wilcoxon test were used to compare the probabilities of survival, NRM, and PD after HCT over time across patient subgroups.

Multiple Cox regression models were used for multivariate risk factor analysis for PD, NRM, OS, and PFS after HCT. Clinical factors evaluated in the PD, NRM, OS, and PFS analyses were patient age at the time of HCT (continuous), HCT-CI (0, 1-2, 3 or more), conditioning (CST, RIST), donor (HLA-matched related, HLA-mismatched related or unrelated), disease type (leukemia/MDS, lymphoma), and chemotherapy within 2 months before HCT (yes, no). Logistic regression analysis was performed to identify prognostic factors that were associated with the achievement of CR. In addition to the variables examined in the Cox analysis, blast percentage ($\geq 20\%$, $<20\%$) in the bone marrow or peripheral blood and the serum lactate dehydrogenase (LDH) level (normal, elevation) before HCT were included for the analysis of CR in patients with leukemia/MDS and those with lymphoma, respectively. We considered 2-sided *P*-values of $<.05$ to be statistically significant. Statistical analyses were performed with the SAS version 8.2 (SAS Inc, Cary, NC).

RESULTS

Patient Characteristics

The characteristics of all patients who underwent CST ($n = 52$) or RIST ($n = 80$) are summarized in Table 1. The median age of the RIST group was significantly higher than that of the CST group (53

years versus 40 years, $P < .01$). A large number of patients in both groups had acute myeloid leukemia (AML) or MDS (CST 67%, RIST 49%), and the RIST group included a higher population of patients with malignant lymphoma (CST 13%, RIST 40%). All malignant lymphomas ($n = 40$) were non-Hodgkin's lymphoma, including aggressive ($n = 16$), highly aggressive ($n = 15$), and indolent ($n = 9$) lymphomas. The distribution of lymphoma subtypes was similar between the 2 groups. Disease status at transplantation included primary refractory ($n = 42$), refractory relapse ($n = 65$), blastic crisis, or accelerated phase of CML ($n = 8$) and untreated disease ($n = 17$). The distribution of disease status and the proportion of patients who received chemotherapy within 2 months before HCT were similar between the 2 groups. The RIST group contained higher proportions of patients with an HCT-CI score of 1 or more (CST 37%, RIST 65%) and those who received G-CSF-mobilized PBSC (CST 40%, RIST 61%) than the CST group.

In the leukemia/MDS patients ($n = 89$), the median percentage of blasts (82 patients in bone marrow and 7 patients in peripheral blood) in both groups were similar (CST 29%, RIST 30%). In patients with malignant lymphoma, serum LDH was elevated above the upper normal limit in 3 of 7 (43%) in the CST group compared to 23 of 33 (70%) in the RIST group.

Engraftment and GVHD

The clinical course and response are detailed in Table 2. The median duration of follow-up in surviving patients is 1123 days (range: 367-2044 days) in the CST group and 899 days (range: 334-1961 days) in the RIST group. Neutrophil engraftment was observed in 48 patients (92%) and 75 patients (94%), at a median of 17 days and 12 days, respectively. Engraftment was not confirmed in the remaining 9 patients because of death or PD within 28 days after HCT. The incidences of grade II-IV and grade III-IV aGVHD were similar in the CST and RIST groups (50% versus 50% and 23% versus 28%, respectively). The incidences of cGVHD and chronic extensive GVHD were also similar (46% versus 49% and 34% versus 38%, respectively).

Disease Response

The probabilities of achieving CR as the best response were similar after CST and RIST (77% and 64%, respectively) (Table 2). To examine the possible risk factors for achieving CR, we separately analyzed patients with leukemia/MDS and those with lymphoma using a logistic regression analysis (Table 3). Conditioning regimen (RIST) did not influence the CR rate in patients with leukemia/MDS (odds ratio [OR] 1.11, 95% confidence interval [CI] 0.40-3.07,

Table 2. Clinical Course and Response

	CST (N = 52)	RIST (N = 80)
Median follow-up of surviving patients, days	1123 (367-2044)	899 (334-1961)
Engraftment of neutrophils, N (%)	48 (92)	75 (94)
Median day (range)	17 (10-35)	12 (5-43)
Acute GVHD, N (%)		
Grade II-IV	26 (50)	40 (50)
Grade III-IV	12 (23)	22 (28)
CR*, N (%)	40 (77)	51 (64)
Leukemia/MDS (n = 89), CR/total	35/45	35/44
Lymphoma (n = 40), CR/total	5/7	14/33
Causes of NRM, N (%)	15 (29)	26 (33)
GVHD	6	11
Infection		
fungus	0	4
CMV	0	1
bacterial	4	7
Interstitial pneumonitis	2	1
Others†	3	2

CST indicates conventional stem cell transplantation; RIST, reduced-intensity stem cell transplantation; GVHD, graft-versus-host disease; MDS, myelodysplastic syndrome; CR, complete remission; NRM, nonrelapse mortality; CMV, cytomegalovirus.

*CR as the best response after transplantation.

†Others included acute myocardial infarction, subarachnoid hemorrhage, and pulmonary alveolar haemorrhage in the CST group, and cerebral hemorrhage and unknown in the RIST group.

$P = .84$) or in those with lymphoma (OR 0.29, 95% CI 0.05-1.75, $P = .18$). In the leukemia/MDS patients, those who received chemotherapy within 2 months before HCT (OR 0.32, 95% CI 0.09-1.05, $P = .06$) and transplant from donors other than an HLA-matched relative (OR 0.28, 95% CI 0.08-1.06, $P = .06$) tended to have a lower CR rate, whereas the

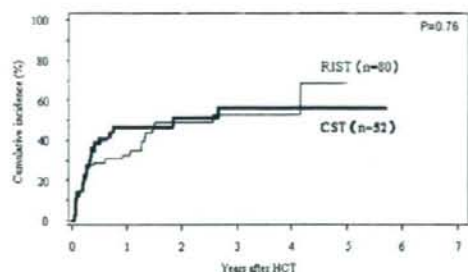


Figure 1. Cumulative incidence of PD. The 2-year probabilities of PD in the CST (51%) and RIST (49%) groups were not significantly different ($P = .76$).

blast percentage ($\geq 20\%$) of bone marrow or peripheral blood was not associated with the CR rate. In lymphoma patients, chemotherapy within 2 months before HCT was the only factor that was significantly associated with a low CR rate (OR 0.04, 95% CI 0.005-0.40, $P < .01$), whereas serum LDH elevation did not influence the CR rate.

As shown in Figure 1, the cumulative incidence of PD was not significantly different between the CST and RIST groups. The 2-year probabilities of PD were 51% in the CST group and 49% in the RIST group, which were not significantly different ($P = .76$). Cox regression analysis was performed to identify factors that were associated with PD. Multivariate analyses in all patients showed that those who received chemotherapy within 2 months before HCT were associated with an increased risk of PD (hazard ratio [HR] 3.93, 95% CI 1.97-7.83, $P < .01$) (Table 4). After adjusting for these variables, the intensity of conditioning (CST or RIST) did not influence the rate of PD in any of the patients. To further evaluate the association between risk factors and outcome, we performed a subset analysis in patients who underwent CST or RIST. As a result, chemotherapy within 2

Table 3. Logistic Analysis of CR Rate in Leukemia/MDS and Lymphoma Patients

		Leukemia/MDS (N = 89)		Lymphoma (N = 40)	
		Odds Ratio (95% CI)	P	Odds Ratio (95% CI)	P
HCT-CI	0	1.00		1.00	
	1-2	1.44 (0.43-4.87)	.56	3.33 (0.66-16.7)	.14
	3 or more	0.96 (0.28-3.35)	.95	2.22 (0.40-12.3)	.36
Age		1.00 (0.97-1.04)	.70	1.02 (0.97-1.07)	.49
Conditioning	RIST	1.11 (0.40-3.07)	.84	0.29 (0.05-1.75)	.18
Donor	Alternative*	0.28 (0.08-1.06)	.06	0.95 (0.26-3.42)	.93
Chemotherapy within 2 months before HCT	Yes	0.32 (0.09-1.05)	.06	0.04 (0.005-0.40)	<.01
Blasts†	$\geq 20\%$	0.62 (0.21-1.80)	.38		
Serum LDH level	Elevation			0.35 (0.09-1.34)	.12

MDS indicates myelodysplastic syndrome; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; RIST, reduced-intensity stem cell transplantation; LDH, lactate dehydrogenase; CI, confidence interval.

*Non-HLA-matched related donor.

†Blast counts in bone marrow (N = 82) or peripheral blood (N = 7).

Table 4. Multivariate Analysis of PD, NRM, OS, and PFS in All Patients

Covariates*	N	PD		NRM		OS		PFS	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Conditioning									
CST	52	1.00		1.00		1.00		1.00	
RIST	80	0.91 (0.53-1.55)	.72	0.99 (0.51-1.96)	.99	0.95 (0.60-1.51)	.83	0.95 (0.63-1.43)	.79
HCT-CI score									
0	65			1.00		1.00		1.00	
1-2	38			3.25 (1.43-7.40)	<.01	1.76 (1.08-2.89)	.02		
3 or more	29			6.61 (2.88-15.2)	<.01	2.62 (1.51-4.56)	<.01	1.63 (1.02-2.62)	.04
Donor									
MRD	58			1.00		1.00			
Alternative†	74			2.77 (1.39-5.54)	<.01	1.80 (1.15-2.82)	.01		
Chemotherapy within 2 months before HCT									
No	47	1.00				1.00		1.00	
Yes	85	3.93 (1.97-7.83)	<.01			1.73 (1.10-2.72)	.02	2.23 (1.44-3.45)	<.01

PD indicates progressive disease or relapse; NRM, nonrelapse mortality; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CST, conventional stem cell transplantation; RIST, reduced-intensity stem cell transplantation; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; MRD, HLA-matched related donor; HCT, hematopoietic cell transplantation.

*Factors analyzed included age at the time of HCT (continuous), HCT-CI (0, 1-2, 3, or more), conditioning (CST, RIST), donor (MRD, Alternative), disease type (leukemia/MDS, lymphoma) and chemotherapy within 2 months before HCT (yes, no).

†Non-HLA-matched related donor.

months before HCT was associated with an increased risk of PD only in the RIST group, and not in the CST group (Table 5).

NRM

Major causes of NRM for patients in both groups were GVHD and infection (Table 2). More patients died of fungal infection in the RIST group compared to the CST group, but the 2-year probabilities of NRM were not significantly different (36% and 38%, $P = .50$, Figure 2). A Cox regression analysis was performed to identify factors associated with NRM. Multivariate analyses in all patients showed that a higher HCT-CI score (1 or more) and transplant from an HLA-mismatched related or unrelated donor (al-

ternative donor) were associated with an increased risk of NRM (Table 4). After adjusting for these variables, the intensity of conditioning (CST or RIST) did not influence the rate of NRM in any of the patients. A subset analysis revealed that a higher HCT-CI score (1 or more) was associated with increased NRM in the CST group, but not in the RIST group (Table 5). In contrast, transplant from an alternative donor was associated with increased NRM in the RIST group, but not in the CST group.

Survival

The 2-year probabilities of OS and PFS were not significantly different between the CST and RIST groups (31% and 38%, $P = .98$, for OS; 28% and

Table 5. Multivariate Analysis of Outcomes after HCT in the CST and RIST Groups

Covariates	CST (N = 52)		RIST (N = 80)	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
PD				
Chemotherapy within 2 months before HCT		NS	6.16 (2.15-17.7)	<.01
NRM				
HCT-CI (1-2)	4.48 (1.26-16.0)	.02		NS
HCT-CI (3 or more)	10.2 (2.91-35.7)	<.01	2.41 (1.14-5.10)	.02
Alternative donor*		NS	4.63 (1.96-10.9)	<.01
OS				
HCT-CI (1-2)	2.69 (1.23-5.90)	.01		NS
HCT-CI (3 or more)	4.84 (1.97-11.9)	<.01		NS
Alternative donor*		NS	3.04 (1.73-5.35)	<.01
PFS				
HCT-CI (3 or more)	2.26 (1.01-5.04)	.04		NS
Chemotherapy within 2 months before HCT	2.10 (1.05-4.19)	.03	2.10 (1.19-3.70)	.01
Alternative donor*		NS	1.79 (1.06-3.00)	.03

PD, indicates progressive disease or relapse; NRM, nonrelapse mortality; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CST, conventional stem cell transplantation; RIST, reduced-intensity stem cell transplantation; HCT, hematopoietic cell transplantation; HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index; NS, not significant.

*Non-HLA-matched related donor.

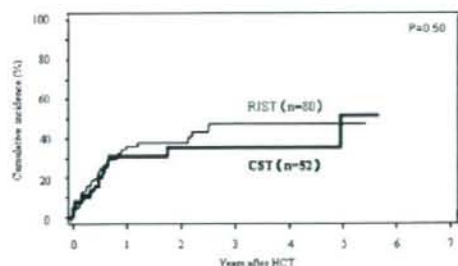


Figure 2. Cumulative incidence of NRM. The 2-year probabilities of NRM in the CST (36%) and RIST (38%) groups were not significantly different ($P = .50$).

29%, $P = .89$, for PFS), as shown in Figure 3 and Figure 4. The 2-year probabilities of PD, OS, and PFS were not significantly different between patients who developed grade III-IV aGVHD and those who did not (37% and 44%, $P = .39$, for PD; 33% and 50%, $P = .07$, for OS; 27% and 41%, $P = .24$, for PFS). On the other hand, the 2-year probability of NRM in patients who developed grade III-IV aGVHD was significantly higher than that in those who did not (56% and 21%, $P = .004$). We also evaluated outcomes in patients who had AML or MDS (CST, $n = 35$; RIST, $n = 39$). There was no significant difference in the 2-year probabilities of PD (50% and 51%), OS (37% and 33%), and PFS (34% and 22%) between the CST and RIST groups. On the other hand, the 2-year probability of NRM in the RIST group was significantly higher than that in the CST group (52% and 23%, $P = .03$).

Multivariate analyses in all patients showed that a higher HCT-CI score (1 or more) and transplant from an alternative donor were associated with poor OS, and patients who received chemotherapy within 2 months before HCT were associated with poor OS and PFS (Table 4). After adjusting for these variables, the risks of OS and PFS were not significantly different between the CST and RIST groups. Disease type (leukemia/MDS or lymphoma) was not a significant

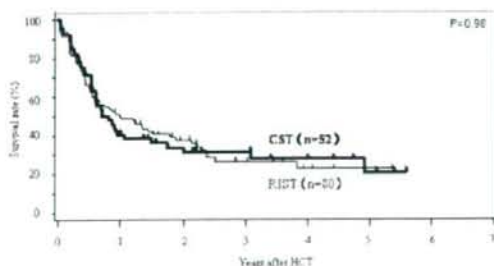


Figure 3. Estimated OS according to the conditioning regimen. The 2-year probabilities of OS in the CST (31%) and RIST (38%) groups were not significantly different ($P = .98$).

factor for OS or PFS. Furthermore, subset analyses revealed that a higher HCT-CI score (1 or more) was associated with poor OS and PFS in the CST group, but not in the RIST group (Table 5). In contrast, transplant from an alternative donor was associated with increased NRM in the RIST group, but not in the CST group. Patients who received chemotherapy within 2 months before HCT had a poor PFS in both groups.

DISCUSSION

Our results suggest that the antileukemia/lymphoma effect of RIST might be comparable to that of CST for hematologic malignancies that are not in remission. We found that a higher HCT-CI score and transplant from an alternative donor were associated with increased risks of NRM and poor OS, and patients who received chemotherapy within 2 months before HCT because of the acceleration of disease progression were associated with increased risks of PD, poor OS, and PFS. The estimated rates of NRM, PD, OS, and PFS in the RIST group were not significantly different from those in the CST group even though the patients who received RIST were significantly older and had significantly higher HCT-CI scores than those who received CST. Several reports have described a similar OS rate in older patients who underwent RIST and CST because the lower NRM rate was offset by a higher PD [5,27,28]. In contrast, Scott et al. [7] found no significant differences in OS, PFS, PD, or NRM between CST and RIST in patients with MDS/AML.

In this study, disease response to the transplantation procedure was similar between the CST and RIST groups when the CR rate is considered the best response, as were the rate and timing of PD. Whereas some reports have shown that PD after HCT was increased in patients who underwent RIST compared to CST [3,5,11], others have found no significant difference [6-8,29]. This discrepancy might result from the differences in disease status at the time of

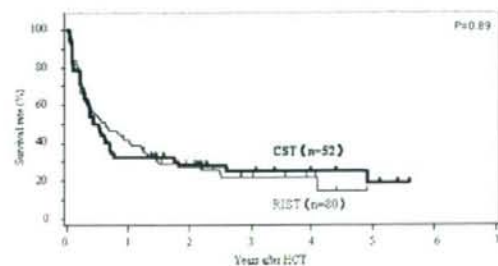


Figure 4. Estimated PFS according to the conditioning regimen. The 2-year probabilities of PFS in the CST (28%) and RIST (29%) groups were not significantly different ($P = .89$).

transplantation and the intensity of the conditioning regimens. In our study, the median percentage of blasts in leukemia/MDS patients and the distribution of serum LDH levels in lymphoma patients were comparable between the CST and RIST groups. The proportion of patients who required chemotherapy within 2 months before HCT was similar in the 2 groups. Overall, the risk of disease progression was comparable. The lack of a significant difference in PD between the CST and RIST groups in our study may be because the reduced-intensity regimens used in our study were more intense than those in previous reports. Nevertheless, our results suggest that RIST has a comparable antileukemia/lymphoma activity through a GVL effect compared to CST.

Our study found that chemotherapy within 2 months before HCT was the only factor that significantly predicted a lower CR rate in lymphoma patients and tended to be associated with a lower CR rate in leukemia/MDS patients. Furthermore, chemotherapy within 2 months before HCT was also associated with a worse prognosis not only with regard to PD but also for OS and PFS. A subset analysis showed that this negative impact of recent chemotherapy was only seen in RIST patients, and not in CST patients, which suggests that the tempo of the progression of the disease before HCT is especially important in RIST patients. Wong et al. [30] reported that high peripheral blast counts ($\geq 30\%$) in patients with AML/MDS were associated with poor event-free survival and OS after HCT regardless of the conditioning regimen. In our study, however, $\geq 20\%$ of blasts in the bone marrow or peripheral blood and serum LDH level elevation did not have a significant impact on the CR rate in leukemia/MDS and lymphoma patients, respectively.

In our study, there was no significant difference in NRM between the CST and RIST groups, which was in contrast to previous reports showing that reduced-intensity regimens were associated with less organ damage, and thus contributed to less NRM [1,4,5,9,27,31-34]. There are several possible explanations for this discrepancy. First, the patients who received RIST were older and had a higher HCT-CI score than those in the CST group. Second, the reduced-intensity conditioning (RIC) we used was more toxic than "truly nonmyeloablative" conditioning. Finally, we tapered immunosuppressive medications rapidly, especially in the RIST group, in an attempt to induce a more potent GVL effect, which resulted in more severe GVHD and subsequent infectious complications. However, our data showed that grade III-IV aGVHD did not contribute to a reduction in the rate of PD or to an overall improvement in survival, which was consistent with a previous report [14], although a high rate of NRM in patients with severe aGVHD may have masked its competing event (ie, PD).

We confirmed that HCT-CI was a significant risk factor for NRM and OS in patients not in remission. HCT-CI has recently been introduced to evaluate pretransplant comorbidities in HCT recipients, which predict well NRM and OS after allogeneic HCT [20]. In this study, the proportion of patients who were not in remission and were associated with comorbidities was 53%, which was higher than the value (42%) in our previous report [21], probably because these patients tended to be heavily pretreated and were forced to pursue HCT in the hope of a rare cure. Interestingly, this negative impact of HCT-CI was only seen in patients who underwent CST, and not in those who underwent RIST. Our data imply that RIC may be preferable in patients with hematologic malignancies not in remission and with a high HCT-CI score by reducing early NRM after transplantation.

Transplant from an alternative donor was another prognostic factor for NRM and OS in this study, which is consistent with previous reports [12,35-38]. Furthermore, an increased risk of NRM and OS associated with alternative donors was observed only in patients who underwent RIST. There are several possible explanations. First, the Japan Marrow Donor Program allows the donation of bone marrow, but not PBSC, from volunteer donors, which has been reported to be associated with poor engraftment and worse outcomes after nonmyeloablative stem cell transplantation [13]. Second, our conditioning regimen including low-dose TBI for RIST from an alternative donor was more toxic than that for RIST from an HLA-matched related donor. Further studies are required to establish optimized conditioning regimens and GVHD prophylaxis for RIST in unrelated pair settings.

In 27 patients who had all of these risk factors (ie, chemotherapy within 2 months before HCT, HCT-CI score of 1 or more, and transplant from an alternative donor), the 2-year probabilities of NRM, PD, and OS were 56%, 44%, and 21%, respectively, with no significant differences between the CST and RIST groups (data not shown). Therefore, the indications for transplantation in patients with multiple risk factors should be carefully determined.

This study has several inherent limitations. First, the eligibility requirements for CST and RIST were different. Most patients who received RIST were considered ineligible for CST because of age or comorbid conditions. Second, factors other than the conditioning regimen were not entirely comparable between the 2 groups, that is, patient age, underlying diagnosis (leukemia/MDS and lymphoma), donor selection, stem cell source, and GVHD prophylaxis. Third, some of the conventional cytoreductive conditioning regimens we used (ie, use of oral BU and lack of its pharmacologic monitoring) may no longer be considered optimal. Fourth, because the reduced-intensity

regimens used in our study were more intense than those in previous reports, our data may not be generalized to the concept of "reduced-intensity regimen" and there may be circumstances where PD would be more marked. Finally, the follow-up of patients in this study was too short to draw any definite conclusions. Nevertheless, the observed data may still be useful in evaluating the impact of RIST on disease control in patients suffering from a higher risk of disease progression after transplantation.

In conclusion, our results suggest that the antileukemia/lymphoma effect associated with RIST might be comparable to that of CST for hematologic malignancies not in remission, particularly when patients do not require chemotherapy within 2 months before HCT or they had a higher HCT-CI score. To determine the ultimate utility of specific conditioning regimens, controlled prospective trials are needed, with enrolled patients being stratified according to disease activity, hematopoietic stem cell source, and associated comorbidities.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. This paper was presented in part as a poster presentation at the 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, GA, December 2005. We thank the medical, nursing, data processing, and laboratory staffs at National Cancer Center Hospital for their important contributions to this study through dedicated care of the patients. We also thank Yukio Kobayashi, Takashi Watanabe, Fusako Ohara, and Kazuaki Yokoyama for their helpful discussions.

REFERENCES

- McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 2001;97:3390-3400.
- Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:1480-1484.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997;89:4531-4536.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756-763.
- Alyea EP, Haesook T, Soiffer RJ, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood*. 2005;105:1810-1814.
- Valcárcel D, Martino R, Sierra J, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2005;74:144-151.
- Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia*. 2006;20:128-135.
- Kojima R, Kami M, Kanda Y, et al. Comparison between reduced intensity and conventional myeloablative allogeneic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies aged between 50 and 59 years. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:667-674.
- Mirlarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:756-762.
- Nagler A, Slavin S, Varadi G et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:1021-1028.
- Michallet M, Bilger K, Garban F, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome. *J Clin Oncol*. 2001;19:3340-3349.
- Baron F, Storb R, Storer BE, et al. Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24:4150-4157.
- Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;102:2021-2030.
- Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2005;23:1993-2003.
- Saito T, Kanda Y, Kami M, et al. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2002;8:1014-1020.
- Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986;314:729-735.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:689-692.
- Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation*. 2002;73:568-572.
- Jungthans C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*. 2002;99:1978-1985.
- Sorror ML, Maris MB, Storer B, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-2919.