55歳以下の若年成人に対する強度減弱前処置を用いた同種造血幹細胞移植の有効性と安全性

堺 寿保^{1,2}, 澤 ひとみ¹, 柿本宜秀³, 今井奏衣¹, 稲垣裕一郎¹, 加藤智則¹, 澤 正史¹

¹安城更生病院血液・腫瘍内科

²名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座血液・腫瘍内科学

³トヨタ記念病院血液内科

強度減弱前処置 (reduced-intensity conditioning, RIC) を用いた同種造血幹細胞移植 (allo-SCT) の若年成人に対する有効性は明らかでない。その有効性, 安全性を明らかにすることを目的に, AML, MDS, ALL の 55 歳以下の若年成人に対する RIC の成績と骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) の成績を後方視的に比較した。MAC 群 136 例, RIC 群 24 例が解析対象となり, 単変量解析において, MAC 群と比べ RIC 群では増悪率が高い傾向にあった (3 年累積増悪率 31.9% vs 42.1%, $P=0.09$) が, 全生存期間は差を認めなかった (3 年全生存率 46.5% vs 40.6%, $P=0.12$)。無増悪生存期間, 非再発死亡率は両群間で差は認めなかった。多変量解析において, RIC は増悪率を増加させ (HR 2.12, $P=0.01$), 全生存期間を短縮させる (HR1.75, $P=0.04$) 因子であると同定された。生着率, aGVHD 累積発症率, cGVHD 累積発症率に影響は与えなかった。若年成人に対する SCT における RIC の使用は全生存期間の短縮と増悪率の増加に有意に関わる因子であるが, 合併症など背景が不良で MAC による SCT が困難な患者に対しても治療関連死亡を増やすことなく行える治療であり, 治療選択肢の一つとなりうる。(日本造血細胞移植学会誌 7(3): 82-89, 2018.)

緒言

強度減弱前処置 (reduced-intensity conditioning, RIC) による同種造血幹細胞移植 (allo-SCT) は, 主に高齢者や合併症のため骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) による allo-SCT が不能な症例に施行されている。過去の報告では高齢者を含めた解析において低い非再発死亡 (non relapse mortality, NRM), 良好な長期予後が示されており¹⁻⁴, 有効な治療法である。しかし若年成人に対する治療成績の報告は乏しく, 若年成人に対する有効性は未だ明らかでない。

55 歳以下の若年成人に対する RIC を用いた allo-SCT の有効性, 安全性を明らかにする目的で, MAC を用いた allo-SCT の成績と比較を行った。

材料および方法

2005 年 7 月 1 日より 2015 年 7 月 22 日までに安城更生病院, 血液・腫瘍内科において急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML), 急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL), 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) に対し初回同種造血幹細胞移植を施行した 55 歳以下の全症例を後方視的に解析した。本研究は安城更生病院の倫理委員会の承認を得ている (管理番号 R16-019)。

解析因子の定義

前処置は造血細胞移植学会で定義されているとおり⁵メルファラン (melphalan, Mel) 140 mg/m²以下, 経口製剤ブスルファン (oral busulfan, poBu) 8 mg/kg 以下, 静注ブスルファン (intravenous busulfan, ivBu) 6.4 mg/kg 以下, 全

Submitted May 19, 2017; Accepted December 15, 2017; Published online, July 13, 2018. (Handling Editor: Naoyuki Uchida, Toranomon Hospital)

Key words: reduced-intensity conditioning, myeloablative conditioning, under 55 years old

Correspondence: Toshiyasu Sakai, Nagoya University Graduate School of Medicine, Internal Medicine, Department of Hematology and Oncology, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8560, Japan. E-mail: toshiyasu-sakai@med.nagoya-u.ac.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-17-008 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. Patients characteristics

		MAC (n=136)	RIC (n=24)	P value
Gender	Male	79	11	.28
	Female	57	13	
Age, range (median), year		15-55 (38)	21-55 (49.5)	<0.001
Year of SCT, range (median)		2005-2015 (2011)	2005-2015 (2012)	.39
Diagnosis				.70
	Acute myeloid leukemia	73	15	
	Acute lymphoblastic leukemia	52	7	
	Myelodysplastic syndrome	11	2	
Stem cell source				.37
	R-PB	36	10	
	UR-PB	5	0	
	R-BM	3	0	
	UR-BM	56	6	
	UR-CB	36	8	
HLA				.43
Sibling	8/8 allele match PB/BM	29/3	9/0	
	7/8 allele match PB/BM	7/0	1/0	
Unrelated	8/8 allele match PB/BM	5/44	0/5	
	7/8 allele match PB/BM	0/12	0/1	
	6/6 Ag match CB	2	0	
	5/6 Ag match CB	6	0	
	4/6 Ag match CB	28	8	
HCT-CI, range (median)		0-6 (0)	0-5 (2.5)	.01
Disease risk				.34
	Standard	93	19	
	High	43	5	
Conditioning regimen				<0.001
	ivBu/CY	41	0	
	Flu/Mel180	19	0	
	CY/TBI	33	0	
	poBu/CY	5	0	
	CA/CY/TBI	34	0	
	Flu/Mel140	0	15	
	Flu/CY/TBI	0	9	
	other	4	0	

MAC, myeloablative conditioning; RIC, reduced-intensity conditioning; SCT, stem cell transplantation; R, related; PB, peripheral blood stem cell; UR, unrelated; BM, bone marrow; CB, umbilical cord blood; Ag, antigen

Disease risk, Standard AML 1-2CR, ALL 1CR, MDS RA High, others

Bu, busulfan; CY, cyclophosphamide; Flu, fludarabine; Mel, melphalan; TBI, total body irradiation; CA, cytarabine
 ivBu/CY: ivBu 12.8 mg/kg, CY 120 mg/kg, Flu/Mel180: Flu 125 mg/m², Mel 180 mg/m², CY/TBI: CY 120 mg/kg, TBI 12 Gy, poBu/CY: poBu 16 mg/kg, CY 120 mg/kg, CA/CY/TBI: CA 8 g/m², CY 120 mg/kg, TBI 12 Gy, Flu/Mel140: Flu 125 mg/m², Mel 140 mg/m² Flu/CY/TBI: Flu 200 mg/m², CY 50 mg/kg, TBI 2 Gy.

身放射線照射 (total body irradiation, TBI) 8 Gy 未満の全てを満たすものを RIC と定義した。RIC の定義に合致しないものを MAC と定義した。疾患リスクは、移植直前の病期が AML 第一寛解期, 第二寛解期, ALL 第一寛解期, MDS RA のものを standard risk と定義し, それ以外の症例は high risk と定義した。移植時合併症の評価として hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI)⁶を用

いた。

症例背景

患者背景, 移植前処置の内訳を **Table 1** に示す。

評価項目と統計解析

移植後より最終転帰までの観察を行った。

全生存期間 (overall survival, OS) は移植日より最終観察日までの期間と定義した。無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) は移植後増悪を認めなかった症例は移植日より最終観察日まで、増悪を認めた症例は移植日より増悪確認日までの期間と定義した。増悪 (progression) は移植時寛解の症例は骨髓中芽球 5% 以上、末梢血中に腫瘍細胞の出現、腫瘍性病変の新規出現のいずれかを認めた状態と定義した。移植時非寛解症例であっても移植にて寛解が得られた症例は、寛解確認以後骨髓中芽球 5% 以上、末梢血中に腫瘍細胞の出現、腫瘍性病変の新規出現のいずれかを認めた状態と定義した。移植時非寛解であり、移植日以降も寛解を得られなかった症例に関しては、移植前処置開始日時点より末梢血芽球、骨髓芽球の増加、腫瘍性病変の増大がいずれかが見られた状態を増悪と定義した。NRM は増悪を認めない状態での死亡と定義した。

症例背景の比較には、名義変数の解析には Fisher の正確検定を用いた。連続変数には Mann-Whitney の U 検定を用いた。急性移植片対宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) の累積発症率は aGVHD 発症前の死亡および増悪を競合イベントとした Gray 検定を用い、慢性移植片対宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD) の累積発症率は cGVHD 発症前の死亡および増悪を競合イベントとした Gray 検定を用いた。累積生着率は、生着前の死亡を競合イベントとした Gray 検定を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法で作図を行い、OS, PFS は log-rank 検定で解析を行った。Progression は NRM を競合イベントとした Gray 検定を用い解析した。NRM は progression を競合イベントとした Gray 検定を用い解析した。

すべての解析には R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR version1.36 (自治医科大学附属さいたま医療センター血液科) を使用した⁷⁾。

結果

MAC 群 136 例, RIC 群 24 症例が本研究で解析の対象となった。生存症例の観察期間の中央値は 1681 日 (range 100-3675) であった。患者背景では RIC 群が MAC 群とくらべて有意に高齢な患者であり、中央値の差は 11.5 歳であった。また RIC 群は有意に HCT-CI が高値であった。その他の患者背景には統計学的に有意な差は認められなかった。

RIC 群において、RIC が選択された理由を Table 2 に示す。最も多かった理由は合併症 (10 症例, 42%) であり、

Table 2. Reason of choosing RIC regimen

	n
Comorbidity	10
Moderate pulmonary/Hepatic, mild	3
Moderate pulmonary/Hepatic, mild/Rheumatologic	1
Moderate pulmonary/Hepatic, mild/Cardiac	1
Moderate pulmonary/Prior solid tumor	1
Severe pulmonary	1
Severe pulmonary/Cardiac	1
Severe hepatic	1
Prior solid tumor	1
Clinical trial	5
Short interval from last treatment	4
Past auto SCT	4
Unknown	1

SCT, stem cell transplantation. moderate pulmonary: DL_{CO} and/or FEV₁ 66–80%.

hepatic, mild: chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN.

to 2.5 × ULN, rheumatologic: SLE, cardiac: myocardial infarction or EF ≤ 50%.

severe pulmonary: DL_{CO} and/or FEV₁ ≤ 65%.

severe hepatic: liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN.

その全症例が HCT-CI 3 点以上であった。10 症例のうち、8 症例が中等度以上の肺合併症を有しており、1 症例は重度の肝障害、1 症例は固形腫瘍の既往があり、複数レジメンの化学療法、局所放射線照射を受けた症例であった。移植前処置選択においては、HCT-CI だけではなく地固め療法中の重症肺炎、腹腔内膿瘍といった感染の既往や、薬剤性肝障害などの要因も加味され MAC が回避された。RIC を選択したその他の理由として臨床試験への参加 (5 症例, 21%)、直前の化学療法から十分な間隔が空けられなかった (4 症例, 17%)、自家移植の既往歴 (4 症例, 17%) があげられた。

Day 28 時点での累積生着率は MAC 群 88%, RIC 群 83% であり、両群間に有意差は認めなかった ($P=0.785$)。累積生着率が 50% に到達した日は MAC 群 16 日, RIC 群 15 日であった。Day 100 時点での aGVHD 累積発症率は MAC 群 22%, RIC 群 25% であり統計学的有意差を認めなかった ($P=0.751$)。Day 100 時点での Grade III-IV の重症 aGVHD 累積発症率は MAC 群 7%, RIC 群 13% であり有意差は認めなかった ($P=0.261$)。移植後 2 年時点での cGVHD 累積発症率は MAC 群 34%, RIC 群は 21% で両群間に有意差は認めなかった ($P=0.157$)。移植後 2 年時点での NIH consensus development project⁸⁾における中等症以上の cGVHD 累積発症率は MAC 群 31%, RIC 群 18% で両群間に有意差は認めなかった ($P=0.135$)。

OS, PFS, Progression, NRM の群間比較を Figure 1 に示す。3 年全生存率は MAC 群 46.5% (95%CI, 37.7-54.9),

Figure 1. (A) OS was not significantly different between RIC and MAC regimens. (Log-rank test, $P=0.12$). (B) PFS was not significantly different between RIC and MAC regimens. (Log-rank test, $P=0.25$). (C) Cumulative incidence of progression with RIC was higher than that with MAC, but this was not statistically significant. (Gray's test, $P=0.09$). (D) Cumulative incidence of NRM was not significantly different between RIC and MAC regimens. (Gray's test, $P=0.78$).

RIC 群 40.6% (95%CI, 21.1-59.4) であり, 両群間に有意差は認めなかった ($P=0.12$, **Figure 1A**)。3 年無増悪生存率は MAC 群 42.5% (95%CI, 34.0-50.9), RIC 群は 36.7% (95%CI, 18.1-55.5) であり有意差は認めなかった ($P=0.25$, **Figure 1B**)。3 年累積増悪率は MAC 群 31.9% (95%CI, 24.0-39.9), RIC 群 42.1% (95%CI, 21.7-61.2) であり, 統計学的有意差には至らないものの RIC 群で不良な傾向にあった ($P=0.09$, **Figure 1C**)。3 年累積非再発死亡率は MAC 群 25.6% (95%CI, 18.5-33.3), RIC 群 21.3% (95%CI, 7.4-39.9) であり, 両群間に有意差は認めなかった ($P=0.78$, **Figure 1D**)。

多変量解析の結果を **Table 3** に示す。多変量解析では, 移植前処置における RIC の使用は OS の短縮に関わる有意な独立した因子であると抽出され (HR 1.75, 95%CI 1.03-

2.96, $P=0.04$), progression の増加に関わる独立した因子としても抽出された (HR 2.11, 95%CI 1.17-3.82, $P=0.01$)。RIC は PFS, NRM に影響を与える有意な因子として抽出されなかった。疾患リスクが high risk であることが, OS, PFS の短縮 (OS: HR 2.69, 95%CI 1.71-4.22, $P<0.001$ PFS: HR 2.44, 95%CI 1.58-3.78, $P<0.001$) や progression の増加 (HR 3.01, 95%CI 1.80-5.05, $P<0.001$) に関わる有意な独立した因子として抽出された。今回の解析では, 年齢, HCT-CI, 幹細胞の種類は OS, PFS, progression, NRM に影響を与える独立した因子とは検出されなかった。累積増悪率に関し, サブグループ解析を行った。疾患リスクが standard risk の症例に限る場合, MAC 群と RIC 群の増悪率に差異は認めない (2 年累積増悪率 23.2% vs 26.3%, $P=0.25$, **Figure 2A**) が, 疾患リスクが high risk の症例に限る

Table 3. Multivariate analysis of outcomes and contributing factors

Outcomes	Variables	Hazard ratio (95%CI)	P value
OS	Conditioning	1	.04
	MAC	1.75 (1.03-2.96)	
	RIC		
	Disease risk	1	<0.001
	Standard	2.69 (1.71-4.22)	
	High		
	Age	1	.60
	<40	1.14 (0.70-1.84)	
	≥40		
	HCT-CI	1	.37
PFS	0-2	0.76 (0.42-1.39)	
	≥3		
	Stem cell source	1	overall .74
	PB	0.84 (0.49-1.44)	
	BM	1.07 (0.60-1.93)	.54
	CB		.81
	Conditioning	1	.11
	MAC	1.53 (0.91-2.58)	
	RIC		
	Disease risk	1	<0.001
Progression	Standard	2.44 (1.58-3.78)	
	High		
	Age	1	.44
	<40	1.20 (0.76-1.91)	
	≥40		
	HCT-CI	1	.32
	0-2	0.74 (0.42-1.33)	
	≥3		
	Stem cell source	1	overall .90
	PB	0.82 (0.49-1.38)	
NRM	BM	1.02 (0.57-1.81)	.46
	CB		.95
	Conditioning	1	.01
	MAC	2.11 (1.17-3.82)	
	RIC		
	Disease risk	1	<0.001
	Standard	3.01 (1.80-5.05)	
	High		
	Stem cell source	1	overall .07
	PB	0.67 (0.36-1.22)	
NRM	BM	0.48 (0.22-1.01)	.19
	CB		.053
	Conditioning	1	.53
	MAC	0.75 (0.31-1.82)	
	RIC		
	Age	1	.18
	<40	1.58 (0.81-3.10)	
	≥40		
	HCT-CI	1	.44
	0-2	0.69 (0.27-1.75)	
NRM	≥3		
	Stem cell source	1	overall .13
	PB	1.38 (0.66-2.89)	
	BM	1.69 (0.78-3.68)	.39
	CB		.19

OS, overall survival; MAC, myeloablative conditioning; RIC, reduced-intensity conditioning. Disease risk: Standard AML 1-2CR, ALL 1CR, MDS RA High: others. PB, peripheral blood stem cell; BM, bone marrow; CB, umbilical cord blood; PFS, progression-free survival; NRM, non relapse mortality.

Figure 2. (A) Cumulative incidence of progression in the standard risk group was not significantly different between RIC and MAC regimens (Gray's test, $P=0.25$). (B) Cumulative incidence of progression with RIC in the high risk group was significantly higher than that with MAC (Gray's test, $P=0.02$).

場合, MAC 群に対し RIC 群で有意に増悪が多かった (2 年累積増悪率 45% vs 80%, $P=0.02$, **Figure 2B**)。

考察

本解析では, 55 歳以下の若年成人に対して実施した RIC を用いた SCT の成績は MAC を用いた場合と比較して有意な差は認めなかったが, 多変量解析にて RIC の使用が OS の短縮と増悪率の増加に有意な影響を与える因子であることが示された。また, 生着や GVHD 発症については, 両者はほぼ同等であった。

過去の高齢者を対象とした複数の後方視的解析では増悪率が高いが, 全生存率は同等であると報告されている^{1-4,9}。RIC の生存や増悪に対する影響は前方視的試験でも定まった評価を得られていない。Scott BL らは前方視的試験¹⁰において RIC 群で再発率が有意に高く, 全生存率も統計学的有意差には至らないものの低い傾向にあったと論じているが, Kröger N らの前方視的試験では両群の再発率, 全生存率に差はなかったと報告している¹¹。この二つの前方視的試験結果が異なることについて, 本解析の結果を踏まえて検討したが, 患者背景の違いによるものが大きいと考える。Scott BL らの報告の対象症例は本解析の対象症例とほぼ同一であるが, 全生存率に差がないと報告した Kröger N らの報告の対象症例の約半数が IPSS low, int-1 に分類される MDS 患者であり, 本邦では積極的な同種移植が推奨されていない患者群である。これら低悪性度 MDS は移植後の再発率が低いことが予想され, Kröger N らは移植前処置強度による再発率, 全生存率の差異が見いだせなかったと推測する。移植前処置強度が増悪率に与える影響は, 疾患

リスクが高いほど影響が大きくなると仮説が立てられ, 本解析の疾患リスク別のサブグループ解析の結果はこの仮説を支持するものである。本解析において OS が RIC 群で短縮する傾向にあったのは, 年齢や HCT-CI といった患者背景が不良であったことに加え, 全生存率に差がないと報告された既報と比べ疾患リスクが高い症例が多数含まれ, 増悪率の差が顕著であったためであると考えられる。

これらの結果より移植時に疾患リスクが高い患者に対しては, 特に移植前処置での化学療法強度を落とさないことが重要であることが示唆され, RIC の適応は慎重に検討する必要があるだろう。反対に疾患リスクが標準の患者群では RIC 群は MAC 群と比べ累積増悪率で有意差は認めず, RIC を用いた SCT は有力な治療選択肢となりうると考える。

本解析では若年成人の NRM に関し MAC 群, RIC 群で有意差を認めなかった。若年成人において NRM の差を見出しにくい傾向は Ringdén O らも報告¹²している。彼らの報告では, 50 歳以上の患者群の 2 年累積非再発死亡率は MAC 群, RIC 群でそれぞれ 39%, 25% であり差を認めたが, 50 歳未満の患者群では 27%, 25% であり統計学的有意な差は観察されなかった。本解析の 3 年累積非再発死亡率も MAC 群 25.6% と低い値であり, 高齢者を含む解析では年齢という NRM に強く影響を与える因子の影響で MAC 群の NRM が多くなり RIC 群と差異を認めるが, 若年成人を対象に限れば MAC 群の NRM が少なく RIC 群との差が生じないと考える。

本解析では aGVHD 累積発症率, cGVHD 累積発症率ともに有意差は認めなかった。移植前処置強度が GVHD に与える影響について定まった報告はなく, Couriel DR らは Grade II-IV の aGVHD, cGVHD とともに MAC 群で発症率が

高かったと報告¹³している。Lazaryan A らは逆に HLA 一致同胞間の RIC を用いた SCT で Grade III-IV の発症率が高かったと報告¹⁴している。本解析を含め、後方視的研究であるため患者背景の均一化が困難であることからこのような結果の差異が生じるのではないかと考える。

本解析では、RIC 群において HCT-CI で示される合併症を有する患者が有意に多かったにも関わらず、NRM, GVHD などの移植関連合併症の発症率は MAC 群とほぼ同等であった。本解析の結果から、若年成人に対する RIC を用いた SCT は、移植関連合併症の発症リスクを増大させることなく実施できる可能性が示唆された。

本解析は後方視的研究であり、その結果に影響を与える多数のバイアスが存在することを念頭に置いて解釈する必要がある。個々の患者に対する MAC か RIC かの移植前処置の選択バイアスによって、比較する二群の患者背景に差異が生じることが本研究の制約であると考えられる。本解析において、55 歳以下の若年成人に対する SCT における RIC の使用は、全生存率の低下と増悪率の増加に有意に関わる因子であるが、無増悪生存率や非再発死亡率には有意な影響を与えないことが示唆された。特に、疾患リスクは標準であるが合併症などのため MAC は困難と判定される患者群が、RIC の良い適応であることが示唆された。本解析結果からは、若年成人に対する RIC を用いた SCT は有効な治療選択肢の一つとなりうると考える。

謝辞

安城更生病院 8 階東病棟スタッフ、移植コーディネーター加藤裕子様、輸血部スタッフに深謝する。

著者役割

論文執筆は堺寿保が行い、その他の著者は内容に関する重要な助言を行った。

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告すべき事項なし。

参考文献

1. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 2859-2867.
2. Baron F, Ruggeri A, Beohou E, et al. RIC versus MAC UCBT in adults with AML: A report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT. *Oncotarget*. 2016; **7**: 43012-43038.
3. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006; **108**: 836-846.
4. Aoudjane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005; **19**: 2304-2312.
5. 山下卓也. 移植前処置. 造血細胞移植学会ガイドライン 第2巻. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 (編集). 医薬ジャーナル社. 2015: 13-41.
6. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; **106**: 2912-2919.
7. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013; **48**: 452-458.
8. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; **21**: 389-401.
9. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012; **47**: 203-211.
10. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017; **35**: 1154-1161.
11. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017; **35**: 2157-2164.
12. Ringdén O, Labopin M, Ehninger G, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 4570-4577.
13. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004; **10**: 178-185.
14. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; **22**: 134-140.

Efficacy and safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in patients under 55 years old

Toshiyasu Sakai^{1,2}, Hitomi Sawa¹, Yoshihide Kakimoto³, Kanae Imai¹, Yuichiro Inagaki¹, Tomonori Kato¹, Masashi Sawa¹

¹Anjo Kosei Hospital, Department of Hematology and Oncology

²Nagoya University Graduate School of Medicine, Internal Medicine, Department of Hematology and Oncology

³Toyota Memorial Hospital, Department of Hematology

Abstract

The results of hematopoietic stem cell transplantation (SCT) after reduced-intensity conditioning (RIC) have not been compared with those after myeloablative conditioning (MAC) in patients under 55 years old. To clarify the efficacy and safety of RIC, we retrospectively analyzed the outcomes of 24 patients with RIC and 136 patients with MAC. In univariate analysis, RIC recipients had a higher incidence of disease progression (3y progression: MAC 31.9% vs RIC 42.1%, $P=0.09$) and shorter overall survival (3y OS: 46.5% vs 40.6%, $P=0.12$), but these differences were not significant. Progression-free survival and non-relapse mortality were not different between the two groups. Based on the multivariate analysis, RIC increased the incidence of disease progression (HR 2.12, $P=0.01$) and shortened OS (HR 1.75, $P=0.04$). In patients with a high disease risk, SCT after RIC increased the incidence of disease progression. In conclusion, as OS and PFS were similar between RIC and MAC, RIC may be considered as a treatment option. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 7(3): 82–89, 2018.)