

成人の非血縁者間造血細胞移植における急性GVHDおよび慢性GVHDを伴わない無再発生存

Acute Graft-versus-Host Disease (GVHD)-Free Relapse-Free Survival (GRFS) and Chronic GVHD (CRFS) in Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in Adults

Rohtesh S. Mehta, et al., The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX



Quick Review

同種造血細胞移植は、血液悪性腫瘍の根治をもたらす可能性があり、移植片対白血病効果が期待できる一方で、移植片対宿主病 (GVHD) のコントロールが重要となる。HLA適合ドナーがいない場合、HLA半合致移植 (ハプロ移植)、臍帯血移植 (UBT)、HLA1抗原不適合骨髄移植 (BM)、HLA1抗原不適合末梢血幹細胞移植 (PB) が選択肢となるが、どれが最善かはコンセンサスが得られていない。近年、移植の予後を評価する新しいエンドポイントとして、GVHDおよび再発がない状態での生存を示すGRFS (GVHD free, relapse free survival) とCRFS (Chronic GVHD free, relapse free survival) が提唱された。今回、非血縁者間造血細胞移植を受けた成人血液悪性腫瘍患者について、GRFSおよびCRFSの解析が行われた。

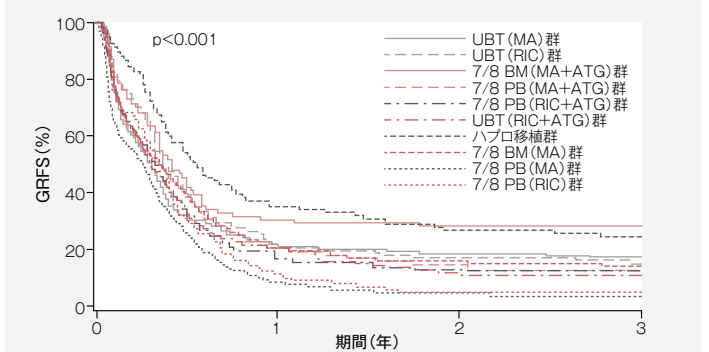
- 解析対象は、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、骨髄異形成症候群 (MDS) で、2003~2014年に初回移植としてハプロ移植 (移植後シクロホスファミド実施例のみ)、UBT (Flu/Cy/TBIによる前処置実施例のみ)、7/8適合非血縁者間骨髄移植 (7/8BM)、7/8適合非血縁者間末梢血幹細胞移植 (7/8PB) を受け、CIBMTRに報告された18歳以上の患者2,198例で、骨髄破壊の前処置 (MA)、強度減弱前処置 (RIC) および抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の有無で層別解析した (表1)。
- 3年GRFSは7/8BM (MA+ATG) 群とハプロ移植群が良好であった (図1: $p < 0.001$)。
- Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、4.5ヵ月以内のGRFSおよびCRFSはハプロ移植群と7/8BM (MA+ATG) 群で類似しており、4.5ヵ月超のGRFSおよびCRFSはハプロ移植群、全UBT群および全7/8BM群で類似していることが認められた。
- Grade III-IVの急性GVHDのリスクは、ハプロ移植群とUBT (RIC+ATG) 群が低かった (表2)。

- 慢性GVHD (>4.5ヵ月) のリスクは、ハプロ移植群、全UBT群、7/8BM (MA+ATG) 群が低かった (表3)。
- 再発リスクは、ハプロ移植群と比較してUBT (MA) 群で56%低下したが、UBT (RIC) 群は49%増加した。
- 全生存はハプロ移植群が良好で、それ以外の群は全てハプロ移植群と比較して死亡リスクが増加した。

結論

長期にわたりGVHDおよび再発がない状態での生存は、末梢血幹細胞移植を除く全ての移植で類似していた。

図1 GRFS



・ GRFSはGrade III-IVの急性GVHD、全身治療を要する慢性GVHDおよび再発のない生存と定義した。
 ・ 3年GRFSは、7/8BM (MA+ATG) 群、ハプロ移植群が良好であり ($p < 0.001$)、7/8PB (MA) 群および7/8 PB (RIC) 群が不良であった。

表2 Grade III-IVの急性GVHD

	症例数	イベント	HR
ハプロ移植群	155	12	1.00
UBT (MA) 群	389	112	4.35
UBT (RIC+ATG) 群	121	14	1.59
UBT (RIC) 群	316	56	2.43
7/8 BM (MA+ATG) 群	88	16	2.54
7/8 BM (MA) 群	147	43	4.54
7/8 PB (MA+ATG) 群	251	49	2.77
7/8 PB (MA) 群	357	136	6.19
7/8 PB (RIC+ATG) 群	152	22	2.04
7/8 PB (RIC) 群	177	46	3.88

・ Grade III-IVの急性GVHDのリスクは、ハプロ移植群とUBT (RIC+ATG) 群が低かった。

表3 慢性GVHD (>4.5ヵ月)

	症例数	イベント	HR
ハプロ移植群	125	36	1.00
UBT (MA) 群	199	84	1.39
UBT (RIC+ATG) 群	70	19	1.08
UBT (RIC) 群	204	57	1.04
7/8 BM (MA+ATG) 群	51	19	1.41
7/8 BM (MA) 群	77	40	2.18
7/8 PB (MA+ATG) 群	150	77	2.15
7/8 PB (MA) 群	173	128	4.05
7/8 PB (RIC+ATG) 群	97	44	2.07
7/8 PB (RIC) 群	103	64	3.36

・ 慢性GVHDのリスクは、ハプロ移植群、全UBT群、7/8BM (MA+ATG) 群が低かった。

表1 患者背景

	ハプロ移植	UBT (MA)	UBT (RIC+ATG)	UBT (RIC)	7/8BM (MA+ATG)	7/8BM (MA)	7/8PB (MA+ATG)	7/8PB (MA)	7/8PB (RIC+ATG)	7/8PB (RIC)
症例数	159	394	122	322	91	150	256	368	157	179
年齢、中央値 (範囲)、歳	58 (20-76)	35 (18-68)	59 (21-72)	59 (19-73)	38 (18-64)	37 (18-59)	43 (18-72)	42 (18-72)	59 (21-74)	61
男性、%	59	52	47	53	47	55	52	58	50	59
女性→男性移植、%	16	26	25	27	12	27	19	21	18	18
疾患、%										
AML	47	51	50	66	47	43	57	44	55	52
ALL	19	35	7	17	24	33	19	25	8	8
MDS	26	6	38	14	12	5	17	13	34	36
CML	8	8	5	3	16	20	7	19	4	4
GVHD予防、%										
Cy±その他	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CNI+MMF	0	91	80	88	8	9	16	19	49	53
CNI+MTX	0	1	3	1	75	86	63	71	34	39
CNI+その他	0	4	2	1	9	2	11	6	8	4
CNI	0	3	3	3	5	1	6	2	6	1
Disease risk index										
Low/Intermediate	72	77	75	83	77	72	78	76	76	68
High/Very high	19	20	15	14	15	22	16	18	13	17
不明	9	3	10	3	8	6	6	6	11	15
移植実施年、%										
2003~2005年	0	3	4	4	30	41	14	36	16	25
2006~2008年	8	23	30	12	37	38	35	39	36	35
2009~2011年	11	48	30	47	23	14	35	19	25	18
2012~2014年	82	26	36	37	10	7	16	7	24	22
観察期間、中央値 (範囲)、月	25 (6-96)	60 (3-149)	49 (3-119)	59 (3-153)	76 (12-147)	96 (8-148)	72 (3-146)	73 (13-146)	72 (6-144)	72 (12-149)

Cy: シクロホスファミド, CNI: カルシニューリン阻害剤, MMF: ミコファンノール酸モフェチル, MTX: メトトレキサート

* 7/8 BMについては、RIC+ATGが26例、RICが17例いたが、症例数が少なかったため解析対象から除外した

・ MAは、年齢中央値35~43歳の若年者で行われていた。

・ ハプロ移植群は、82%が2012~2014年に行われており、観察期間中央値も25ヵ月と短かった。