

〈原著論文〉

急性リンパ性白血病に対する12Gy/4分割/4日の全身放射線照射を用いた骨髓破壊的移植の後方視的検討

釋舍 竜司¹⁾, 神谷 伸彦¹⁾, 松橋 佳子²⁾, 余田 栄作¹⁾
林 貴史¹⁾, 河田 裕二郎¹⁾, 樋口 真樹子³⁾, 角場 幸記³⁾
長瀬 尚巳³⁾, 近藤 敏範²⁾, 近藤 英生²⁾, 和田 秀穂²⁾

1) 川崎医科大学放射線腫瘍学,

2) 同 血液内科学

3) 川崎附属病院中央放射線部

抄録 目的は急性リンパ性白血病に対し、12Gy/4分割/4日の全身放射線照射 (total-body irradiation: TBI) を用い骨髓破壊的前処置を行った造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) の成績を明らかにすることである。2007年5月から2016年11月に上記の移植前処置を用いて HSCT を行った16~50歳の患者14例を対象に、移植成績と放射線肺臓炎を含む晩期有害事象について後方視的に検討した。観察期間中央値は73ヵ月、好中球生着率85.7%、5年無病生存率64.3%であった。14例中6例が移植関連の有害事象で死亡、8例は生存中である。リニアックの円滑利用やスタッフの負担軽減を目的とした12Gy/4分割/4日での TBI を用いた HSCT の移植成績は、我が国で頻用される12Gy/6分割/3日の既報と同等であり、寡分割照射にも関わらず放射線肺臓炎の合併はなく、他の晩期有害事象の合併も少なく、安全に行えていた。

doi:10.11482/KMJ-J202147139 (令和3年8月31日受理)

キーワード：造血幹細胞移植, 全身放射線照射, 骨髓破壊的前処置, 放射線肺臓炎

緒言

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) に対する骨髓破壊的前処置 (myeloablative conditioning, MAC) における全身放射線照射 (total body irradiation, TBI) の意義は、亜致死量の抗がん剤との併用によるレシピエントの白血病細胞の total cell kill と、免疫機能抑制による拒絶反応の軽減であり、急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) の場合、中枢神経浸潤を合併しやすいことより、TBI を加えたレジメンが有効と考えら

れてきた¹⁾。TBI の線量や分割回数については、白血病を対象としたランダム化比較試験²⁾で、12Gy/6分割と15.75Gy/7分割のスケジュールを比較し、共に5年無病生存率に有意差は認められなかったことより、現在、有害事象の面から12Gy/6分割が頻用されている。また、12Gy/6分割と10Gy/1分割をランダム化比較し、2年無病生存率は早期死亡例の差により、有意に12Gy/6分割が優っていた³⁾。これらのランダム化比較試験の結果は ALL に応用され、平均10.8 cGy/分の低線量率、肺線量を平均8-9Gy に補正した

別刷請求先

釋舍 竜司

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学放射線腫瘍学

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (462) 1199

Eメール：tokiya@med.kawasaki-m.ac.jp

12Gy/6分割/3日⁴⁾が、我が国で頻用されている。

今回、当院でTBIを用いたMACによりHSCTが行われた成人ALLを対象とし、リニアックの円滑利用や患者・スタッフの負担軽減を目的とした12Gy/4分割/4日のTBIスケジュール^{5, 6)}で前処置が行われた症例の移植治療成績を後方視的に解析したので報告する。

対象と方法

川崎医科大学附属病院の血液内科と放射線科（治療）で2007年5月から2016年11月までに、ALLに対しHSCTを施行した20例中、前処置にTBIを併用し初回のMACを行った16歳以上50歳未満のALL患者14例を対象とした。また、MACを行う判断基準として、患者年齢、以前のHSCT歴、合併症、放射線治療の既往を考慮した。観察期間は、移植日から2020年8月時点での最終確認日または死亡日までとした。好中球生着率、5年無病生存率は起算日を移植日とし、イベントは再発、死亡とし算出した。生着の定義は、白血球数×好中球数割合から好中球数が、検査3日以上連続して500/ μ l以上とし、この初日を生着日とした。

移植のリスクを分けるために、さまざまな予後因子が提案されているが、年齢（30歳以上）、白血球数（ $\geq 30,000/\mu$ l、T-ALLでは $\geq 100,000/\mu$ l）は多くの論文でリスク分類として採用されており、我々は成人白血病治療共同研究機構のALL-93で示された予後因子⁷⁾を用いて、リスクモデルにもとづいた移植前の予後因子を評価した（表1）。

TBIは、PRIMUS-MD2（キャノンメディカルシステムズ社製）を用い、リニアックのガントリーを270度にし、4mの長い線源-患者間距離（long source surface distance）法で、照射野サイズは175cmに確保した。10MV X線を用い、体表面の線量率10.13 cGy/分（体厚中心の平均線量7.26 cGy/分）、臥位左右2門で照射した。当院のタイムスケジュールを示す（図1）。専用の着衣に着替えた患者を、全身照射ベッド（オリオン・ラドセーフメディカル社製）に寝かせた。体厚の違いによる線量不均一の補正のため、ガントリーと患者間に密度1.1のアクリル板を設置し、体厚差の大きい頸部では、ボーラスを追加で使用した（図2a）。また、散乱線源となるアクリル板からの患者距離を10cmとした（図

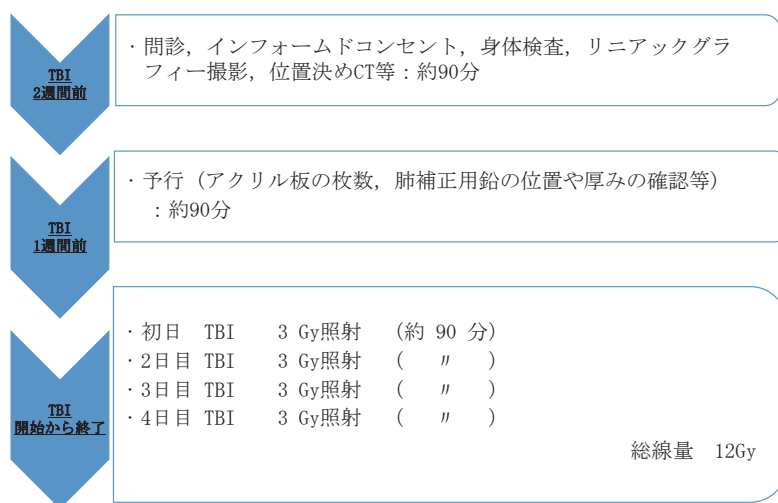


図1 TBIの準備から終了までのタイムスケジュール
TBIの依頼を受け、TBIの2週間前から準備を開始する。TBIの1週間前には線量不均一の補正のためのアクリル板の位置や枚数を確認する。
当科に12Gy/4分割/4日のレジメン以外の骨髄破壊的前処置に対する全身放射線照射のレジメンはなく、2007年から現在まで変わらずこのレジメンで前処置を施行している。
略語 TBI, total body irradiation.



図 2a, b 頸部用ポーラスとアクリル板
体厚の違いによる線量不均一の補正を行うため、特に体厚差の大きい頸部では頸部用ポーラス (図 2a; 赤矢頭) を使用し、体幹部や四肢にはガントリーと患者間に密度 1.1 のアクリル板 (図 2b; 両矢印) を設置した。

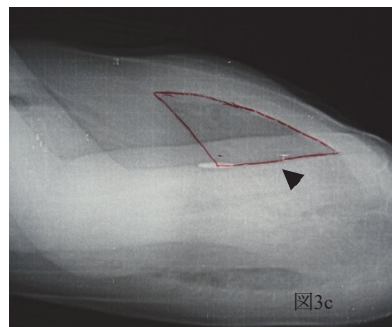


図 3a-c 肺補正用鉛とそのリニアックグラフィイー
間質肺炎のリスクを低下させる目的で、照射時に肺の線量をさげる補正用鉛 (図 3a, b; 赤矢頭) を症例毎に作成した。補正後の肺の線量が 8Gy になるように調節し、毎回照射前にリニアックグラフィイー撮影 (図 3c; 黒矢頭) し、肺との位置を確認した。

2b). TBI では、肺の線量は 10~24% 上昇するとの報告⁸⁾より、線量補正は体厚測定時の平均 CT 値より密度、肺の水等価厚、それによる肺補正用の鉛厚を算出し、8Gy になるように調節した。肺補正用鉛の形成は、症例毎のリニアックグラフィイーを参考にした (図 3a-c)。水晶体遮蔽は直径 2 cm、厚さ 7 cm の円筒形の鉛を用いた (図 4a, b)。肺補正用鉛と水晶体遮蔽

鉛ブロックの位置は、照射毎にリニアックグラフィイー (図 3c) と光照射野で確認した。実際の線量評価は、両大腿の間に指頭型電離箱を設置し、照射中に測定を行った。

放射線肺臓炎の定義は、TBI 後 4 ヶ月以内に発症し、肺の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、晩期肺障害、感染や薬剤との関与が否定できた間質性肺炎とした。

慢性 GVHD の発症の有無と重症度や、晩期有害事象についても検討した。性腺機能障害は女性を対象に、無月経であるか否かを判断基準とした。甲状腺機能障害については、F-T3/T4の低下を認めるものと定義した。経過観察中の診療録に、該当臓器の症状の訴えの記載がある場合や臓器機能検査が施行された結果、異常所見の継続を認めたものは合併症「+」とした。GVHD 予防は全例で行われ、ドナーがヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 一致同胞の2例には cyclosporine + 短期間 methotrexate (MTX) を、HLA 一致同胞以外

の血縁あるいは非血縁者の12例には tacrolimus + 短期 MTX, または mycophenolate mofetil を使用する方針とした。

統計学的解析には Stat Mate⁹⁾ を用いた。

なお、本研究は当院の倫理審査委員会の承認を受けている (承認番号: 2934)。

結果

1. 患者背景

表1に、患者背景を示す。生存患者の観察期間中央値は73 (範囲1~204) ヶ月、移植時年齢の中央値は36 (16~50) 歳であり、診断はB

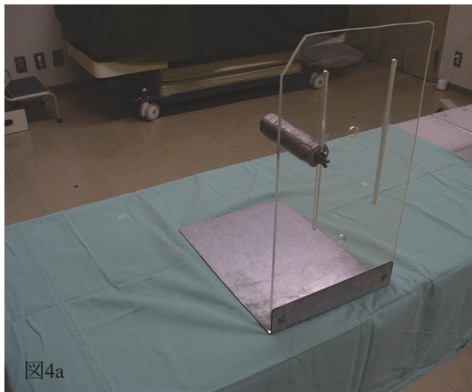


図 4a, b 水晶体遮蔽鉛ブロックと患者使用時

水晶体遮蔽は直径2 cm、厚さ7 cmの円筒形の鉛 (図4a) を用いた。また、毎回照射前に照射野 (図4b) で眼球との位置を確認した。

表1 患者・疾患情報

移植時の年齢中央値 (範囲)	36 (16-50) 歳	
性別	男性	8例
	女性	6
移植時の全身状態 (ECOG)	0	3
	1	10
	2	1
診断	B-ALL	12
	T-ALL	2
B-急性リンパ性白血病: 診断時の白血球数 > 3×10^4		5
T-急性リンパ性白血病: 診断時の白血球数 > 1×10^5		1
bcr-abl キメラ遺伝子	陽性	7
	陰性	7
リスクモデルにもとづいた予後因子	低リスク	1
	中リスク	6
	高リスク	7

略語 ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

表2 全患者の特徴一覧

ケース	性 (年齢)	HCT-Cl スコア	移植時 の病状	ドナー	幹細胞 移植源	前処置	bcr-abl キメラ 遺伝子	チロシinkinナーゼ 阻害剤 (移植前/移植後)	生着	晩期有害事象					再発	イベント (原因)	移植日から の生存期間 (月)	
										間質性 肺炎	肺機能 障害	心機能 障害	2次 がん	無月経				甲状腺 機能 (F-T3/4)
1	男 (45)	3	再発	血縁	骨髓	CY/VP-16	陽性	使用なし	有	(-) 器質化 肺炎	(+) BNP 上昇	(-) 対象外	(-) 対象外	正常 範囲	(+) 広範型	有	死亡 (慢性GVHD)	204
2	女 (45)	1	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陽性	使用 (イマチニブ/ダサチニブ)	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(+) (+) 未確認	正常 範囲	(-) 無し	無し	生存	119
3	女 (47)	0	完全寛解	血縁	骨髓	CY	陽性	使用 (イマチニブ/ダサチニブ)	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(+) (+) 未確認	正常 範囲	(-) 無し	無し	生存	84
4	女 (33)	1	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陽性	使用 (ダサチニブ/ダサチニブ)	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(+) (+) 未確認	未確認	(+) 広範型	無し	生存	88
5	女 (24)	1	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陽性	使用 (ダサチニブ/ダサチニブ)	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(+) (+) 未確認	低値	(-) 無し	無し	生存	44
6	男 (42)	0	寛解導入 不全	非血縁	臍帯血	CY	陰性	使用なし	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	正常 範囲	(-) 無し	無し	生存	159
7	男 (28)	0	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陽性	使用 (イマチニブ/ダサチニブ)	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	正常 範囲	(+) 広範型	無し	生存	116
8	女 (16)	2	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陰性	使用なし	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(+) (+) 未確認	正常 範囲	(+) 限局型	無し	生存	62
9	男 (39)	2	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陽性	使用 (ダサチニブ/-)	無し	(-) (+) 未確認	(+) (+) 未確認	(+) (+) 未確認	(+) (+) 未確認	未確認	(-) 無し	無し	PTLD	11
10	男 (34)	0	再発	非血縁	臍帯血	CY	陰性	使用なし	無し	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	未確認	(-) 無し	無し	死亡 (移植関連 血栓性微小 血管症)	1
11	女 (45)	0	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陰性	使用なし	有	(-) (+) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(+) (+) 未確認	正常 範囲	(-) 無し	有	死亡 (移植関連 血栓性微小 血管症)	11
12	男 (33)	3	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陰性	使用なし	有	(+) 特発性 間質性 肺炎	(+) (+) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	未確認	(+) 広範型	無し	死亡 (特発性間 質性肺炎)	7
13	男 (50)	0	完全寛解	非血縁	臍帯血	CY	陰性	使用なし	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	未確認	(-) 無し	無し	生存	41
14	男 (19)	0	完全寛解	血縁	末梢血 幹細胞	CY	陰性	使用なし	有	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	(-) (-) 未確認	正常 範囲	(-) 無し	有	死亡 (細菌性肺 炎)	10

略語: HCT-Cl; Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, CY: Cyclophosphamide, VP-16: Etoposide, BNP: brain natriuretic peptide; GVHD, chronic graft-versus-host disease. PTLD; Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder

細胞性が12例, T細胞性が2例であった。また, bcr-abl キメラ遺伝子陽性7例と陰性7例であった。

2. 移植関連情報

表2に, 移植関連情報を示す。Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index¹⁰⁾による評価では, 心疾患や重度の肺障害の患者はいなかった。移植時病期は, 第1寛解期が11例, 再発期が2例, 寛解導入不全が1例であった。移植前処置には, 13例でTBI + cyclophosphamide (CY) (CYによる急性期心毒性^{11, 12)}を回避する目的で100 mg/kgに減量), 寛解導入不全の1例でTBI + Etoposide (30 mg/kg) + CY (同じく100 mg/kgに減量)¹³⁾を用いた。

移植前のTKI投与は, bcr-abl キメラ遺伝子

陽性の7例中6例で施行されていた。移植後のTKI投与は, 微小残存病変の有無に関わらず主治医の判断により5例で行われていた(表2)。

3. 移植成績

ALL患者14例の好中球生着率・5年無病生存率は, 85.7%・64.3%であった。また, 移植後の再発が3例で認められた。14例中, 6例が死亡した。全患者のイベントの内訳を表2へ示す。原疾患の再発による死亡例はなく, 移植後100日以内に1例が移植関連血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy, TMA)で, 残りの5例は移植後7から204カ月の間に, TMA, 慢性GVHD, 移植後リンパ増殖性疾患(post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD), 肺化膿症, 特発性間質性肺炎(薬剤性疑い)で死亡していた。

4. 放射線肺臓器炎, 慢性GVHDとその他の晩期有害事象

放射線肺臓炎については, 移植後4ヵ月からの全例の診療録, 画像検査を対象に検索したが, 該当する症例は無かった. 慢性GVHDの発症を, 14例中5例で認めた(表2). 慢性GVHDの合併例¹⁴⁾は, 5例中1例(重症度 extensive)は血縁骨髄移植であり, 残りの4例(重症度 extensive: limited= 3: 1)は臍帯血移植であった. 晩期有害事象は, 心・肺機能障害が4例, 二次がん2例(全てPTLD), 甲状腺機能低下が1例, 無月経が女性患者全例で認められた(表2).

考察

TBIの分割法には, 12Gy/6分割/3日(1回2Gy), 12Gy/4分割/4日(1回3Gy), 12Gy/3分割/3日(1回4Gy)などがあるが, これらの分割法の優劣を臨床試験で証明した報告はなく, 分割照射での線量率が5~15cGy/分以下であることのみが決まっている. 従って, どの分割を使用するかは, リニアックの性能やマシンタイムなどを含め, その施設の治療環境に依存する. TBIは準備から照射終了まで長時間を要する. 当院ではリニアックの円滑な利用や患者の院内感染リスクの軽減, さらにはスタッフの負担を軽減させる目的⁶⁾で, HSCTに着手した当初から12Gy/4分割/4日を採用している. また, この分割数を採用してから10年以上経過した現在までに, 12Gy/4分割/4日を他の分割法に変更するに至る転帰(リニアックの機種更新, 生着不全や有害事象の増加)は, なく経過している.

(既報の12 Gy/6分割/3日と12 Gy/4分割/4日の治療成績の比較)

今回の対象とした14例の5年無病生存率は64.3%であり, 日本造血細胞移植学会より公表されている2020年度全国調査報告(16歳以上, 同種移植, 50~65%)¹⁵⁾と比べて上限に値した. また, 対象の14例と条件が完全に合致した既報は見当たらなかったが, Clift RA¹⁶⁾は, 12 Gy/6回の移植後の生着率と合併症死亡率は,

97%と12%と報告し, 我々の検討症例の結果もほぼ同等と思われた.

(放射線肺臓炎と他の晩期有害事象)

近年, bcr-abl キメラ遺伝子陽性例の治療は, TKIの併用により, 90~100%の寛解率が報告されている¹⁷⁾. 一方で予後が大きく改善するなかで, 移植後の放射線肺臓炎や晩期有害事象は無視できない. TBI後の肺への障害や, 線量と晩期有害事象との関連を論じた報告例はなく, 本検討の様な小規模の後方視的検討の例の蓄積が有用と考えた.

TBI後の放射線肺臓炎は致死的有害事象の1つであり, 照射後の約4ヵ月以内に起こるとされる¹⁸⁾. 本検討ではTBI後の肺臓炎を積極的に疑う症例は認められず, 胸部からの再発例も認められなかったことより, 適切な肺の遮蔽が行われていたと判断した. 放射線肺臓炎を含めた12 Gy/4分割の安全性について過去にも報告¹⁹⁾されており, 我々の結果も合わせ, 6分割より寡分割である4分割の安全性を再確認する結果となった. また, その他の重篤な晩期有害事象の発症数を既報²⁰⁾と比較し, 発症数が多い印象はなかったが, 今後も注意深い経過観察が必要と思われた.

結論

当院のALLに対する12Gy/4分割/4日のTBIを用いたHSCTの治療成績と有害事象について後方視的に検討し報告した. 12 Gy/4分割/4日は, 我が国で頻用されている12 Gy/6分割/3日と比べ, 同等の移植成績と安全性を備えており, ALLに対するMACレジメンの一つの選択肢になりうると判断できた.

著者の利益相反の開示

血液内科学教室; 奨学寄附金(中外製薬: 2020.10.30., 協和キリン: 2020.11.27., 武田薬品: 2021.1.29., 小野薬品工業: 2020.1.20.)

引用文献

1) Stein A, Forman SJ: Allogeneic transplantation for ALL

- in adults. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 439-446. doi: 10.1038/bmt.2008.1.
- 2) Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, *et al.*: Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood.* 1991; 77: 1660-1665.
 - 3) Thomase ED: Total body irradiation regimens for marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19: 1285-1288. doi: 10.1016/0360-3016(90)90245-f.
 - 4) Ishibashi N, Soejima T, Kawaguchi H, *et al.*: National survey of myeloablative total body irradiation prior to hematopoietic stem cell transplantation in Japan: survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *J Radiat Res.* 2018; 59: 477-483. doi: 10.1093/jrr/rry017.
 - 5) Soejima T, Hirota S, Tsujino K, Yoden E, Fujii O, Ichimiya Y, Mizuno I: Total body irradiation followed by bone marrow transplantation: comparison of once-daily and twice-daily fractionation regimens. *Radiat Med.* 2007; 25: 402-406. doi: 10.1007/s11604-007-0157-z.
 - 6) Belkacemi Y, Labopin M, Giebel S, *et al.*: Single-Dose Daily Fractionation Is Not Inferior to Twice-a-Day Fractionated Total-Body Irradiation Before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: A Useful Practice Simplification Resulting From the SARASIN Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 102: 515-526. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.015.
 - 7) Takeuchi J, Kyo T, Naito K, *et al.*: Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia.* 2002; 16: 1259-1266. doi: 10.1038/sj.leu.2402526.
 - 8) Girinsky T, Socie G, Ammarguella H, Cosset JM, Brior E, Bridier A, Gluckman E: Consequences of two different doses to the lungs during a single dose of total body irradiation: results of a randomized study on 85 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30: 821-824. doi: 10.1016/0360-3016(94)90355-7.
 - 9) 高橋泰生: StatMate による実例で学ぶ医療統計 改訂第2版. 千葉. 株式会社アトムス. 2014.
 - 10) Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005; 106: 2912-2919. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.
 - 11) Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM: Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood.* 1986; 68: 1114-1118.
 - 12) Ishida S, Doki N, Shingai N, Yoshioka K, Kakihana K, Sakamaki H, Ohashi K: The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Ann Hematol.* 2016; 95: 1145-1150. doi: 10.1007/s00277-016-2654-6.
 - 13) Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, *et al.*: Excellent outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 568-575. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.02.018.
 - 14) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED: Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am Med.* 1980; 69: 204-217. doi: 10.1016/0002-9343(80)90380-0.
 - 15) 日本における造血細胞移植. 2020年度 全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター / 日本造血細胞移植学会. <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2020/> (2021.5.12)
 - 16) Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, *et al.*: Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood.* 1990; 76: 1867-1871.
 - 17) Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, *et al.*: Final analysis of the JALSG Ph + ALL 202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph + ALL. *Ann Hematol.* 2018; 97: 1535-1545. doi: 10.1007/s00277-018-3323-8.
 - 18) Sampath S, Schultheiss TE, Wong J: Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 876-884. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.032.
 - 19) Ueda N, Konuma T, Aoki J, *et al.*: Prognostic Impact of the Fractionation of Total Body Irradiation for Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27: 185. e1-185. e6. doi: 10.1016/j.jtct.2020.10.018.
 - 20) Sanders JE: Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 223-227. doi: 10.1038/sj.bmt.1705875.

〈Regular Article〉

Retrospective study evaluating myeloablative conditioning containing total body irradiation of 12 Gy/4 fractions/4 days for acute lymphoblastic leukemia

Ryouji TOKIYA¹⁾, Nobuhiko KAMITANI¹⁾, Yoshiko MATSUHASHI²⁾
Eisaku YODEN¹⁾, Takafumi HAYASHI¹⁾, Yujiro KAWATA¹⁾
Makiko HIGUCHI³⁾, Kouki KAKUBA³⁾, Naomi NAGASE³⁾
Toshinori KONDO²⁾, Eisei KONDO²⁾, Hideho WADA²⁾

1) Department of Radiation Oncology,

2) Department of Hematology, Kawasaki Medical School

3) Department of Central Radiation Center, Kawasaki Medical School Hospital

ABSTRACT This study aimed to clarify the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation after myeloablative conditioning with a total-body irradiation regimen of 12 Gy/4 fractions/4 days in patients with acute lymphoblastic lymphoma. We retrospectively investigated transplantation outcomes and late adverse events, including radiation pneumonitis, in 14 patients (age range: 16–50 years) who underwent myeloablative conditioning prior to hematopoietic stem cell transplantation between May 2007 and November 2016. The median observation period was 73 months; the neutrophil engraftment rate was 85.7%; and the 5-year disease-free survival rate was 64.3%. Among the 14 patients, six died due to transplantation-related adverse events, and eight survived to the last follow-up. The outcomes of hematopoietic stem cell transplantation after the prespecified myeloablative conditioning regimen for smoothly implementing LINAC-based total-body irradiation and reducing the burden on the staff were equivalent to the outcomes with a previously reported myeloablative regimen of 12 Gy/6 fractions/3 days, which is frequently used in Japan. Despite hypofractionated irradiation, the incidence of late adverse events was low, and radiation pneumonitis did not occur. Myeloablative conditioning prior to hematopoietic stem cell transplantation was performed safely using a regimen of 12 Gy/4 fractions/4 days. *(Accepted on Aug 31, 2021)*

Key words : **Hematopoietic stem cell transplantation, LINAC-based myeloablation, Radiation pneumonitis**

Corresponding author

Ryouji Tokiya

Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : tokiya@med.kawasaki-m.ac.jp