



造血細胞移植

ガイドライン
小児固形腫瘍
(第2版)

2019年5月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. 対象患者	1
II. 移植の適応とエビデンスレベル	2
III. 疾患別各論.....	3
1. 神経芽腫	
2. 腎腫瘍	
3. ユーイング肉腫	
4. 骨肉腫	
5. 横紋筋肉腫	
6. 肝芽腫	
7. 中枢神経外悪性胚細胞腫	
8. 髄芽腫	
9. 中枢神経胚細胞腫	
10. 中枢神経系非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	
参考文献	13

はじめに

小児固形腫瘍では標的となる遺伝子異常が少ないため、成人がんと異なり、現在でも殺細胞薬が治療の中心である。Auto-SCTは化学療法後の地固め療法として行われることが多いが、前化学療法で用いたものと交差耐性や骨髄毒性以外に問題となる副作用がなく、かつ、抗腫瘍効果が投与量に対しLog比で増強する薬剤が選択される。Auto-SCTの効果は、allo-SCTと異なり、用いられる前処置レジメンに依存している。従って、auto-SCTの場合、移植自体には何ら抗腫瘍効果はないため、造血幹細胞救援併用大量化学療法HDCSCR (high-dose chemotherapy with stem cell rescue) という用語も用いられているが、本稿では造血幹細胞移植学会ガイドラインにおける用語の統一を図るためにauto-SCTという用語を用いる。

一方、allo-SCTについては、Graft versus Tumor効果が証明されていないためallo-SCTの試みはほとんどなされておらず、そのため本項での記載はほとんどがauto-SCTのものとなる。

小児固形腫瘍は疾患の種類が多い上にそれぞれの症例数が少ないため、最も症例数の多い神経芽腫を除くと、移植のエビデンスは乏しい。特に再発例ではさらに症例数が少なく、今後エビデンスレベルの高い結果を導ける臨床試験が実施される見通しも極めて低いのが現状である。

I. 対象患者

通常の化学療法と局所療法で期待される予後が50%に満たない疾患・病期がSCTの対象となる。しかし、通常の化学療法への反応性がない場合、特にprogressive disease (PD)の状態におけるSCTは患児のQOLを損なうだけであり行うべきではない。なお、対象となる疾患・病期は表に記載したが、この表に記載されていない疾患・病期は原則としてSCTの適応はない。

II. 移植の適応とエビデンスレベル

小児固形腫瘍のSCTについて、第III相試験は最も患者数の多い神経芽腫以外では行われておらず、報告のほとんどは小規模な臨床試験やケースシリーズ、レジストリーの後方視的解析である。従って、それらの報告の解釈には注意が必要であり、例えば、比較的化学療法への感受性のある疾患・病期であればauto-SCTの成績は良好となるが、その場合、auto-SCTなしでも比肩できる成績が得られることが多い。また、auto-SCTの対象となるのはそれまでの治療に反応し、かつSCTを安全に実施し得る例に限定されており、すべての報告は症例の選択バイアスがかかっていることが前提となる。それぞれの疾患・病期での報告は、転移の状況、前治療の内容、さらには移植前処置レジメンが様々なものをひとまとめにしたものが多いこともその解釈を困難にしている。

本項での各疾患・病期に対するSCTの適応として、化学療法が一定の効果を有しているがゆえに、auto-SCTの効果が期待され、その有効性を検証するための臨床試験が行われている場合は、その結果を待つべきと考えDev (developmental; 開発中であり、臨床試験として実施すべき)と判断した。また、予後が極めて不良であるが、少数例であっても長期生存の報告があり、その疾患の希少性から今後も臨床試験が行われる見込みのないものはCO (clinical option; 移植を考慮してもよい場合)と判断した。しかし、auto-SCTは化学療法の延長ではあるが、レジメンによっては数%の治療関連死があり、また、粘膜障害などの苦痛を強いる治療法であること、大量のアルキル化剤を用いることから不妊や二次がんのリスクを高め、患者の生涯にわたる苦痛をもたらすことなどから、その適応には慎重であるべきである。SCTの適応となるのは、たとえ治療反応性が不良であっても、SCTの時点ま

で少なくとも化学療法への反応性が認められる場合に限られる。また、COの判定であっても auto-SCTの効果は、用いられる前処置レジメンや疾患の状況(転移部位や数、分子生物学的特徴、前治療の内容とそれへの反応など)に依存するので、各症例において、auto-SCTによって得られる利益を可能な限り正確に予想してその適応を決めることが必要である。なお、Li-Fraumeni 症候群やRB 遺伝子の胚細胞遺伝子変異を有するなどの体質性がんの例では、特殊な状況以外ではSCTは実施すべきではないと考えられる。このように、固形腫瘍に対するSCTは適応、レジメンの決定など極めて複雑であり、このような治療は経験豊富な施設でのみ実施されるべきものである。

表. 小児固形腫瘍に対する auto/allo-SCT の適応

疾患名	病期	auto	allo	
神経芽腫	初発高リスク	S	GNR	
	再発	低・中間リスク再発時1歳以上転移性再発	CO	GNR
		高リスク再発(1ヶ所みの軟組織再発を除く)	GNR	Dev
腎腫瘍 ^{b)}	再発 Wilms' tumor	高リスク	CO	GNR
		超高リスク	CO	GNR
	初発・再発 rhabdoid tumor		GNR	GNR
	再発 clear cell sarcoma		CO	GNR
ユーイング肉腫	初発 stage IV	Dev	GNR	
	再発(局所単独再発を除く)	CO	GNR	
骨肉腫	初発、再発	GNR	GNR	
横紋筋肉腫	初発 stage IV (group IV)	Dev	Dev	
	再発(局所単独再発を除く)	CO	Dev	
肝芽腫	初発、再発	GNR	GNR	
中枢神経外胚細胞腫	初発治療抵抗例	CO	GNR	
	再発	CO	GNR	
髄芽腫	初発乳幼児	CO	GNR	
	初発高リスク髄芽腫	Dev	GNR	
	再発	CO	GNR	
中枢神経胚細胞腫	初発治療抵抗(NGGCT)、再発(NGGCT)	CO	GNR	
中枢神経非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	初発	Dev	GNR	
	再発	CO	GNR	

S; standard of care 移植が標準治療である

CO; clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev; developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR; generally not recommended 一般的には勧められない

NGGCT; non-germinomatous germ cell tumor (ただし、本項では未熟奇形腫・成熟奇形腫を含まない)

Ⅲ. 疾患別各論

1. 神経芽腫

1) 予後因子

一般的に高リスクとされる群は、1歳6ヶ月以上のstage Mとすべての年齢のstage L2-M MYCN増幅例である。再発例では診断時高リスクに分類される例は、局所再発などの軟部組織での単一の再発を除くと極めて予後不良である。低、中間リスク群では、再発時1歳以上の転移性再発は予後不良である。

2) 臨床成績

高リスク神経芽腫ではすでに寛解導入化学療法後にauto-SCTを実施することが標準治療となっている。Auto-SCTの有用性が最初に報告されたのはTBIレジメンであったが、神経芽腫は低年齢児が多く許容できない晩期合併症をもたらすため¹⁾、現在TBIは用いられていない。その後、前処置としてはMEC (CBDCA/VP-16/melphalan (Mel)) レジメンが標準として用いられていたが、2017年にEFSにおけるBu/MelのMECに対する優越性が示された。副作用についても、Bu/Melの方が腎、肝障害の頻度がMECに比べて低いことが報告された。ただし、Bu/MelレジメンではSOSが約2割の症例でみられるため、実施にあたっては注意が必要である。これにより3年EFSは40-50%が得られるが、さらなる成績向上を目指してauto-SCTを2回繰り返すタンデムSCTの開発が行われている。また、論文発表はされていないが、2016年のASCOでthiotepa (TT)/CYとmodified MECによるタンデムSCTの単回のMECに対する優越性が報告された。

このようにこれまでauto-SCTの開発が進められてきたが、コクランレビューでは過去の論文報告後のフォローアップデータを含めて解析した場合、EFSはauto-SCT群が優位であるが、全生存では差が認められないとされている²⁾。また、上記の比較試験のデータは、auto-SCTの適格性のある症例のみのものであること、生存期間はauto-SCT直前の割付の時点からのものであることに注意が必要である。

再発例については、初発時低リスクで再発時に1歳以上の転移性再発、初発時中間リスクの転移性再発がauto-SCTの適応となる。初発時高リスクの再発例では局所再発や晩期再発例を除いて長期生存は極めてまれであり、SCTの適応とならず第I相、II相試験への参加を考慮すべきである³⁾。

なお、allo-SCTについては、1994年にautoとallo-SCTの比較試験が行われたが、allo-SCTでは治療関連死が多くその優越性が認められなかった⁴⁾。その後、毒性を軽減するためのRICレジメンや、抗腫瘍効果を高めるためのT/B細胞除去でのhaploidentical SCTが治療不応例や再発例に試みられている。これらにより少数だが移植時にほぼ寛解に到達できた例の中に救済される例が存在するが、現時点では推奨できるものではなく、今後、その有用性については適切に計画された臨床試験で検討していく必要がある。

3) 文献

(1) 新規診断例におけるauto-SCTと通常化学療法との比較

- a) 高リスク神経芽腫について、これまで通常の化学療法を対照とした3件の無作為割付試験が報告されている。最初の報告はChildren's Cancer Group (CCG) によるもので、2コースの導入療法後に379例がTBI/VP-16/CBDCA/Mel+auto-SCTと3サイクルの通常化学療法を受ける群に無作為に割り付けられ、割り付け3年後のEFSはそれぞれ34%±4%と22%±4%と前者の予後が有意に良好であった(P=0.034)⁵⁾。ドイツのグループは295例を地固め療法としてのCBDCA/VP-16/Melと経口CYに割り付け、それぞれの3年EFSは47%(95%CI: 38-55%)と31%(95%CI: 23-39%)であり、auto-SCTの優位性が示された(P=0.0221)⁶⁾。ヨーロッパの共同研究では1歳以上のstage IV 48例が地固め療法としてMel+auto-SCTと無治療に割り付けられた。5年EFSはそれぞれ33%

と17%と有意にMel群が良好であった($P=0.01$)⁷⁾。

(2) 新規診断例における auto-SCT 前処置レジメンの比較

- a) EBMTの約2000例の登録例の後方視的解析でBu/Melレジメンの有効性が示唆されたため⁸⁾、SIOPによりBu/MelとMECレジメンの無作為割付での直接比較が行われた⁹⁾。全1347例のうち、598例が割り付けられ、3年EFSは50% (95% CI: 45-56%) と38% (95% CI: 32-43%; $P=0.0005$)とBu/Melレジメンが優位であり、22%にSOSの発症を認めたものの、副作用はMECより軽度であった。副作用については、米国とエジプトのグループからもBu/MelレジメンがMECに比べて急性の腎毒性、肝毒性とも少ないことが報告されている¹⁰⁾。
- b) COGでタンデム auto-SCTの開発が行われている。まず、パイロット試験として41例を対象として、TT/CYによる auto-SCT後にMECによる2回目の auto-SCTが行われ、3年EFSとOSは、 $44.8 \pm 9.6\%$ と $59.2 \pm 9.2\%$ が得られた¹¹⁾。また、毒性は許容範囲であったことから、次にMEC単回を対照とした無作為割付試験が行われた。論文はまだ発表されておらず、ASCOでの発表のみであるがそれによると、3年EFSとOSはタンデム群(176例)で $61.8 \pm 4.1\%$ と $73.8 \pm 3.7\%$ 、MEC群(179例)で $48.8 \pm 4.0\%$ と $69.0 \pm 3.6\%$ であり、EFSでは有意にタンデム群が優っていた¹²⁾。また、移植後に免疫療法を受けた例ではタンデム群(120例) $73.7 \pm 4.4\%$ と $86.3 \pm 3.4\%$ 、MEC群(129例) $55.4 \pm 4.6\%$ と $75.7 \pm 3.9\%$ であり、EFS、OSとも有意にタンデム群が優っていた。毒性には両者の差はなかった。

(3) 治療抵抗例及び再発例

- a) 初回治療での治療抵抗例に対する auto-SCTについての複数の報告がある。うち2編はDFCIからの報告である。CBDCA/irinotecan/temozoromide (TMZ)を用いるレジメンでは治療抵抗例と治療終了後の再発に対し、68%で奏効が認められた。治療抵抗例26例中7例はその後抗GD2抗体などの治療を受けて29ヶ月以上寛解を継続している¹³⁾。もう一つはICEレジメンで、治療抵抗例26例中13例および初回再発例17例中14例で奏効が認められた。治療中の進行例でも34例中12例で奏効が得られたとのことである¹⁴⁾。初回治療反応不良例に対するものとして、TTに引き続き、Bu/Melによる auto-SCTを行うタンデム移植の報告がある。26例の3年EFSは37.3% (95% CI: 21.3-56.7%)であったが、約半数でSOSが見られうち1例は死亡した¹⁵⁾。
- b) 高リスク神経芽腫再発例のドイツの大規模なコホートでの auto-SCTについての後方視的検討の報告がある¹⁶⁾。再発した253例中、158例が救援化学療法を受け、そのうち23例が auto-SCTを受けた。この23例の生存期間中央値は約2年、3年OSは $43.5 \pm 10.9\%$ であり、報告時点で完全寛解の3例を含め、7例が生存中であった。再発例のうち、救援化学療法に反応良好で auto-SCTの適応となる症例は少なく、さらに3年間生存できたのは治療を受けた症例の5%にも満たないとの結果であった。

(4) allo-SCT

- a) allo-SCTについては、以前の検討では auto-SCTに比して治療関連死亡が多く、成績は不良とされていたが、その欠点を克服するためにRICでの allo-SCTが試みられている。フランスでの多施設共同臨床試験ではBu/FLU/ATGでの allo-SCTが行われたが、その中に7例の化学療法への反応不良または再発神経芽腫が含まれていた。そのうち3例(うち2例は再発例)が20、47、47ヶ月生存中と報告されている¹⁷⁾。
- b) ドイツでは治療抵抗性/再発例を対象としたhaploidentical allo-SCT (T/B細胞除去)の第I/II相試験が行われた。前処置はMel/FLU/TT/OKT3が用いられ、登録26例で5年EFSは19%であった¹⁸⁾。
- c) The Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)は1990-2007年に実施された allo-SCT143例の後方視的解析を行った。移植前に auto-SCTを受けていた例と受けていない例に分けて解析され、5年全生存率はそれぞれ7%と29%と不良であった¹⁹⁾。

4) 薬物療法での成績

上記のように高リスク群の auto-SCTを用いない時の5年EFSは20-30%である。再発例では上記

の予後因子の項で述べた群の予後は極めて不良である。それ以外の再発例は良好であり、特に診断時低、中間リスク群に分類された例は良好である。

2. 腎腫瘍

1) 予後因子

diffuse anaplastic type (stage IV) や clear cell sarcoma of kidney (CCSK)、malignant rhabdoid tumor of kidney (MRTK) の予後は不良である。再発 Wilms' tumor は標準、高、超高リスクに分類され、そのうち、高リスクと超高リスクが auto-SCT の適応となる。高リスク群は予後良好組織型で3剤以上の治療後再発例であり、超高リスク群は anaplastic type または blastemal type の再発例よりなる²⁰⁾。

2) 臨床成績

再発 Wilms' tumor、再発 CCSK、および MRTK が auto-SCT の対象となり得る。上記の高リスクに属する例は auto-SCT により 50 % 前後の EFS が得られているが、これまでの通常化学療法との差は明らかではない。超高リスクと再発 CCSK は一般的な治療では 10-20 % 前後の生存しか得られない一方、auto-SCT の有効性を示唆する報告があり auto-SCT により利益を受ける可能性がある。しかし、これらすべてで、比較試験が存在しないためにその有用性については不明のままである。一方、malignant rhabdoid tumor of kidney については auto-SCT の有効性を示唆する報告はみられない。

3) 文献

(1) 再発 Wilms' tumor

- a) フランス (28例)²¹⁾、イタリア (15例)²²⁾、ドイツ (23例)²³⁾ の各グループおよび米国シカゴの Children's Memorial Hospital (13例)²⁴⁾ から、それぞれ高リスクに分類される再発 Wilms' tumor に対する前向き臨床試験の結果が発表されているが、いずれも 50-60 % の EFS が得られている。用いられたレジメンの多くは MEC であった。
- b) CIBMTR に 1990-2013 年の間に登録された auto-SCT を受けた 253 例の再発 Wilms' tumor の報告では、5年 EFS と OS は、それぞれ 36 % (95 % CI: 29-43 %) と 45 % (95 % CI: 38-51 %) であり、これまでの通常化学療法のみでの成績と変わらなかった²⁵⁾。
- c) 再発 Wilms' tumor について 2 件のメタ解析が報告されている。19 の論文を統合した 2013 年の報告では、auto-SCT 実施例の非実施例に対しての EFS が優っていたのは超高リスクのみであったとのことであった (HR 0.50, 95 % CI: 0.31-0.82)²⁶⁾。2010 年の報告は、6 つの研究から得られた auto-SCT を受けた再発 Wilms' tumor 100 例と他の 2 件の報告から得られた auto-SCT を受けなかった 118 例とを比較した²⁷⁾。実施例の 4 年 OS は 54.1 % (95 % CI: 42.8-64.1 %) であった。肺のみの再発例では 77.7 % (95 % CI: 58.6-88.8 %) であった一方、肺以外の再発あるいは複数回再発例では 41.6 % (95 % CI: 24.8-57.6 %) であった。Auto-SCT 非実施例との比較では、初発時 stage I/II の 4 年生存率は実施例では約 30 % 低かった。以上のことから、auto-SCT の適応は肺のみの再発の stage III/IV ではないかと述べている。

(2) 再発 CCSK

- a) SIOP と AIEOP の共同研究で 1992-2012 年に前方視的に登録された再発 CCSK 37 例についての報告がある。5 年 EFS と OS はそれぞれ 18 % (95 % CI: 4-32 %) と 26 % (95 % CI: 10-42 %) であり、うち 14 例が auto-SCT を受けた。多くの症例では前処置に MEC が用いられていた²⁸⁾。
- b) 再発時脳転移を伴った CCSK 8 例についての報告では、7 例が第 2 寛解に到達し、うち 6 例が中央値 30 ヶ月で無病生存中とのことであった。なお、6 例とも放射線治療を受けている。Auto-SCT は 4 例が受けており、うち 3 例が無病生存例であった。前処置は様々であった²⁹⁾。

(3) MRT

a) MRTK 新規診断例については、SIOP/GPOH から 58 例の後方視的検討 (1991-2014 年の登録) の報告がある。2 年 EFS と OS はそれぞれ $37 \pm 6\%$ と $38 \pm 6\%$ であり、11 例が auto-SCT を受けていた (6 例: CBDCA/TT、4 例: MEC)。Auto-SCT を受けた例と治療開始後 90 日まで原病の進行がなかった例のみで比較すると、auto-SCT を受けた例と受けなかった例それぞれの 2 年 EFS は、 $60 \pm 16\%$ と $62 \pm 11\%$ と差を認めなかった³⁰⁾。

4) 薬物療法での成績

再発時に高リスクに分類された群の生存率は 40-50 % である³¹⁾。ただし、初発時 stage III/IV であった症例ではさらに不良である。超高リスク群の生存率は 10 % 前後である。CCSK 再発例の 5 年 EFS は約 20 % である³²⁾。MRT については、NWTS の study1-5 の MRT143 例での集計によると、stage I+II (40 例) と III+IV の 4 年 OS はそれぞれ 41.8 % と 15.9 % であった³³⁾。

3. ユーイング肉腫

1) 予後因子

転移例のうち、肺転移のみの例は骨/骨髄転移を有する例より予後はよく、両者を有する例が最も予後不良である。

2) 臨床成績

転移例と再発例が対象となりうるが、これまでのところ、無作為割付試験が実施されていないため、auto-SCT の有用性は不明である。有効とする報告もあるが、初発の転移例も転移部位やその数、年齢などにより予後が異なるためその評価は困難である。auto-SCT のレジメンとしては Bu レジメンが多く報告されている。現在、欧米のインターグループで無作為割付試験が行われており、その結果が待たれる。allo-SCT については、その有用性は否定的である。

3) 文献

(1) 新規診断転移例

- a) 多発転移を有する新規診断例を対象とした Euro-EWING 99 R3 研究では地固めとして Bu/Mel を用いた auto-SCT が採用された。全登録 281 例中、169 例 (60 %) が auto-SCT を受け、うち 14 歳未満の 46 例の 3 年 EFS は 45 % であった³⁴⁾。
- b) 転移例を対象としたヨーロッパのインターグループ研究である Meta-EICESS 研究では、多発転移初発例と早期再発例を対象としてタンデム移植を行う Tandem-ME (Mel/VP-16) とその前の研究である Hyper-ME を比較した。EFS は前者が 22 %、後者が 29 % と差がなかった³⁵⁾。
- c) Meta-EICESS の引き続く研究では、多発転移を有する新規診断例に対し、通常化学療法後に全身 MRI ガイド下での放射線治療と Mel/VP-16 による auto-SCT を実施した群を、auto-SCT を含まない EICESS-92 登録例と比較した。その結果、5 年生存率は前者が 45 %、後者が 8 %、10 年ではそれぞれ、27 % と 8 % と有意に前者が良好であった³⁶⁾。

(2) 再発例

- a) 2000-2011 年に CESS (the ES relapse registry of the Cooperative Ewing Sarcoma Study Group) に登録された初回再発 239 例のうち 73 例が auto-SCT を受けていた。4-6 コースの通常化学療法後に CR または PR を達成し、前処置として Bu/Mel またはトレオサルファン/Mel を受けた症例のみで解析すると、auto-SCT 非実施例と実施例の 2 年 EFS はそれぞれ 31 % (SE=0.08) と 44 % (SE=0.09) であり、多変量解析では auto-SCT の非実施と早期再発が独立した予後不良因子であった³⁷⁾。
- b) EBMT2002 のデータでの 5 年生存率は次の通り。新規診断転移例 195 例: $38 \pm 4\%$ 、再発例 262 例:

29 ± 3 %。なお、使用薬剤(すべての新規診断例を対象とした場合)ではBu使用例が60 ± 4 %と、Mel, TBI, その他の薬剤使用例より有意に予後良好であった(P < 0.001)³⁸⁾。

(3) allo-SCT

a) allo-SCTについて2件の報告がある。1件はレジストリーの解析で、87例のallo-SCT例について検討した。50例はRICレジメン、37例は骨髄破壊的レジメンを受けたが、RICでは毒性は低いものの再発が多く、生存率で両者間には差がなかった。また、GVT効果は見られなかったとしている³⁹⁾。もう一つはMeta-EICESS研究(Hyper-ME)で対象となった36例中10例がallo-SCTを受け、残りがauto-SCTを受けたが、前者では治療関連死が多く成績には差を認めなかった⁴⁰⁾。

4) 薬物療法での成績

転移性腫瘍では5年EFSは約30 %であるが、骨・骨髄と肺への双方への転移がある場合は10 %台前半と特に不良である。肺転移のみで両側肺照射を行なった場合は、約60 %である^{41, 42)}。再発症例の予後は再発までの期間、再発部位などによって異なるが、短期間で再発した場合の5年生存率は10 %以下である。

4. 骨肉腫

1) 予後因子

体幹骨格原発、15 cm以上の大きさの腫瘍、転移、術前化学療法への反応不良などが予後不良因子とされている。

2) 臨床成績

転移例や再発例が対象となるがこれまでのところauto-SCTの有効性を示すデータはみられない。

3) 文献

- a) EBMT2002の登録データでは、初発症例を対象としたauto-SCTの5年OSは24 ± 9 % (50例)、再発例では17 ± 7 % (72例)に留まっている⁴³⁾。
- b) イタリア/スカンジナビアのグループでは転移性再発例に対し、CBDCA/VP-16のauto-SCTを2コース実施する臨床試験を実施した。71例中29例が途中で疾患進行なく計画通りの治療を受け、5年EFS 27 %、OS 31 %が得られたが、これまでの通常化学療法での成績と変わらなかった⁴⁴⁾。

4) 薬物療法での成績

大量MTX/DOX/IFM/VP-16/CDDPなどが用いられるが転移例の無増悪生存率は20 %程度である。そのうち転移が肺のみの例は約40 %と比較的良好である。再発例では肺転移のみで再発した場合、腫瘍を完全に切除できれば20 ~ 45 %の5年生存率が得られるが、他の部位では完全切除できた場合でも20 %である。切除不能な場合の生存率は5 %以下である。

5. 横紋筋肉腫

1) 予後因子

転移性横紋筋肉腫のEFSは全体で30 %以下であるが、転移が2カ所以下の胎児型⁴⁵⁾、あるいは予後不良部位原発、骨・骨髄転移、1歳未満または10歳以上の3つの予後不良因子のうち一つ以下の不良因子しか有さない転移例の予後は比較的良好である⁴⁶⁾。

2) 臨床成績

auto-SCTのトライアルがいくつか行われているが、RCTが行われておらず、その有用性については結論が得られていない。allo-SCTについては、移植前の治療反応性の良好な例ではallo-SCTで利益が得られる可能性があるが、現時点では試験的治療である。

3) 文献

(1) 新規診断転移例

- a) 転移性横紋筋肉腫について、1966-2009年のデータを使用したシステマティックレビューが2010年に発表されたが、大量化学療法の有用性は見いだすことができなかったが、選択バイアスが大きく今後RCTが必要と述べている⁴⁷⁾。
- b) 2011年に2010年までのデータに基づくシステマティックレビューが報告され、上記と同様の結果であり、適切にデザインされた臨床試験以外での実施は正当化されないと報告している⁴⁸⁾。

(2) 再発・難治例に対する allo-SCT

- a) フランスでの多施設共同臨床試験ではBu/FLU/ATGでのallo-SCTが行われたが、その中に9例の化学療法への反応不良または再発横紋筋肉腫が含まれていた。そのうち2例が20、48ヶ月生存中と報告されている¹⁷⁾。
- b) 2013年にEBMTに登録されたallo-SCT30例の後方視的解析が発表された。ほとんどが再発、治療抵抗性であり、移植前処置、移植ソースは様々であった。3年全生存率は20%であったが、8例が完全寛解で長期生存している。しかし、移植時に腫瘍残存が存在した例では、移植後に寛解となった例はなかった⁴⁹⁾。

4) 薬物療法での成績

転移例の予後は予後不良因子(診断時1歳未満または10歳以上、予後不良部位、骨または骨髄転移、3ヶ所以上の異なる転移部位)の数によって規定される。不良因子数が1つ、2つ、3つ、4つそれぞれのEFSは42%、18%、12%、5%であった⁵⁰⁾。再発例は胎児型の発症時group Iでの局所再発例以外の予後は極めて不良である。

6. 肝芽腫

1) 予後因子

stage IVの治癒率は約20%程度である。術前解剖学的病期分類のPRETEXT 4の5年生存率は50%前後である。

2) 臨床成績

報告数が少なく前方視的臨床試験も行われていないため、その有用性は不明である。

3) 文献

a) Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortiumからそれへの登録例と文献報告例をまとめた報告がなされた。治療法などが様々であるが、無増悪生存率、全生存率はこれまでの報告と違いはなく、auto-SCTの有効性は明らかではなかった⁵¹⁾。

4) 薬物療法での成績

転移例の場合、肺転移の数、肝腫瘍の進行度によって予後が規定され、3-5年EFSは20-60%と幅がある^{52,53)}。再発例に対しては有効な薬剤は見出されておらず、外科的治療が主体となる。

7. 中枢神経外悪性胚細胞腫

1) 予後因子

Stage IV、11歳以上、性腺外腫瘍が予後不良因子であり、11歳以上のstage III/IV性腺外腫瘍あるいはstage IV卵巣腫瘍の長期生存は70%以下と不良である。また、思春期および若年成人での縦隔原発例の生存率は50%以下に低下する⁵⁴⁾。再発例では成人でのデータであるが予後因子は以下の通り。再発までの期間が2年以内、再発時の寛解導入療法への反応不良、再発時にAFP >100 kU/lまたはhCG >100 IU/l。これらの3つの予後不良因子を有する30例では3年以上生存した例はなかったが、それ以外の94例の5年OSは47% (95%CI: 37-56%)であった⁵⁵⁾。

2) 臨床成績

本疾患の予後は極めて良好であるため、新規診断例では、治療抵抗例以外では一般的にはauto-SCTの適応はない。再発例は適応となりうるが小児での再発は極めて稀であるため、データは限られており、今後も小児例に限定した2nd. lineの治療法が開発される見込みは非常に低い。従って、実地臨床としては成人で得られた結果を援用するのが実際的である。後述するヨーロッパのEBMTからの報告と成人のデータを合わせると再発後のauto-SCT施行例の無病生存率は50%前後と見積もられる。

成人では治療抵抗例や再発例に対するauto-SCTは積極的に研究されている。1サイクルのauto-SCT (CBDCA/VP-16/CY)の有用性を検証する第III相試験では通常化学療法に対する優越性を示すことができなかった一方、連続的に2-3サイクルを繰り返す方法が高い有効性を示している。Auto-SCTレジメンとしてはCBDCA/VP-16/TTまたはそのうち二者併用がもっともよく使われている。成人再発例でauto-SCTを受けた症例の予後不良因子は以下の通り。auto-SCT前にPDであった、非セミノーマ縦隔腫瘍、通常量のCDDPに対して耐性、auto-SCT前にHCG >1000 U/L。予後不良群の2年EFSは5%であるという⁵⁶⁾。

なお、成績向上のためには、auto-SCT後に残存した腫瘍を全摘することが重要であり、摘出した腫瘍に腫瘍細胞が残存していない例の予後が最もよい⁵⁷⁾。下記の1)、2)は成人についての報告である。

3) 文献

(1) 単回 auto-SCT

a) 非寛解例および初回再発例280例を通常化学療法とCBDCA/VP-16/CYよりなるauto-SCTに割り付けた。化学療法群とauto-SCT群の3年EFSはそれぞれ35%と42% (P=0.16)とauto-SCTの優越性は証明されなかった⁵⁸⁾。

(2) sequential auto-SCT

a) 精巣再発例に対し、CBDCA/VP-16のauto-SCTをsequentialに行ったインディアナ大学からの2編の報告がある。2サイクルまたは3サイクル行い、それぞれ57% (観察期間中央値39ヶ月)と51%の無増悪生存 (同40ヶ月)を得たと報告している⁵⁹⁾。さらに彼らは2サイクル繰り返し、セミノーマ35例中26例、非セミノーマ149例中90例で無病生存 (観察期間中央値48ヶ月)を得ている⁶⁰⁾。

b) MSKCCでシスプラチン (CDDP) 耐性の転移例のうち一つ以上の予後不良因子 (1st line治療後の進行、CDDP/イホスファミド (IFM) への反応不良、性腺外腫瘍)を有する48例に3サイクルのパクリタキセル/IFM後に3サイクルのauto-SCT (CBDCA/VP-16)が実施された。24例 (51%)が観察期間中央値40ヶ月で無病生存と優れた成績が得られた⁶¹⁾。

(3) 小児例

a) 小児で唯一のデータはEBMT登録の検討で得られたもので、性腺外胚細胞腫再発例23例でauto-SCTにより52%の1年EFSが得られた。使用されたレジメンはCBDCA/VP-16 ± CYまたはTT/VP-16 ± CBDCA/Melであった⁶²⁾。

4) 薬物療法での成績

再発例では初発時にプラチナ製剤を含む化学療法を受けた例の予後は不良であり、ドイツからの報告では22例の5年EFSは $30 \pm 10\%$ であった⁶³⁾。

8. 髄芽腫

1) 予後因子

乳幼児例は認知機能の低下を防ぐために、全脳全脊髄放射線治療が回避されることから年長児例より一般的に予後不良である。しかし、その中ではdesmoplastic/extensive nodularity (ほとんどはSHHタイプ)の予後は比較的良好である。年長児ではTP53変異を有するSHH、Group 3の予後が不良である。また、転移例の予後は一般に不良である。再発例では、1st lineの治療で放射線治療を受けていない場合は再発後に放射線治療を実施できるため比較的良好であるが、受けている場合は極めて不良である。

2) 臨床成績

髄芽腫では局所と全脳全脊髄に対する放射線照射が治癒のためには必要であるが、低年齢ではそれによる晩期合併症が重大な問題となる。例えば3歳未満での全脳への照射では10年後にはIQが60-70程度に低下する。従って全脳全脊髄放射線治療が回避される乳幼児髄芽腫および難治性である再発髄芽腫がauto-SCTの適応となる。3歳未満の髄芽腫ではauto-SCTを用いた非照射レジメンでの5年EFSは約50%である。使用レジメンはこれまでCBDCA/VP-16/TTの報告が多かったが、CBDCA/TTを3回繰り返すsequential auto-SCTが開発されている。今後、乳幼児でも予後良好であるSHHタイプではauto-SCTは回避される方向にある。

年長児でも乳幼児より軽度ではあるが、全脳全脊髄への放射線治療により、低身長や認知機能の障害、特に最近では認知症の若年発症が問題となっている。これらは照射線量に依存するため、標準的には36Gyの全脳全脊髄照射が必要な高リスク例で、auto-SCTを導入して線量を下げる試みがなされている。

再発例に対しても上記のCBDCA/VP-16/TTを単回、または2-3回行うレジメンが多く用いられている。また、CY/Melもある程度の有効性が示唆されている。しかし、それぞれの報告での症例数が少なく、前方視的研究もわずかであるため、auto-SCTの役割については明らかではない。また、予後を規定する分子生物学的重型も考慮されていないため、報告ごとに症例の偏りがある可能性がある。初回治療で放射線治療を受けていない場合は、予後は比較的良好で、auto-SCT施行例で50%以上のEFSが得られるが、auto-SCTの必要性については明らかではない。一方、初回治療で放射線治療を受けた例は、再発後の放射線治療が制限される。このような例に対しauto-SCTの効果は限定的であるが、低頻度ながら長期生存が得られる場合がある。初回治療から再発までの期間が長い、再発後の化学療法反応性が良好である、再照射の実施、局所に限局した再発が予後良好因子であることが示唆されている。

3) 文献

(1) 乳幼児例に対する単回 auto-SCT

- 米国Head Start I/II試験のうち、転移のない3歳未満症例(31例)のみを解析した報告では、5年EFSとOSはそれぞれ $52 \pm 11\%$ と $70 \pm 10\%$ であり、71%の症例は放射線治療が回避された⁶⁴⁾。
- Finlayらのグループは10歳未満の高リスク例21例に対し、大量MTXを含む寛解導入療法後に、CBDCA/VP-16/TTのauto-SCTを行った。放射線治療は6歳以上例と導入療法への反応不良例に行った。21例中10例が放射線治療を受け、全体の3年EFSは49% (95%CI: 27-72%)であった⁶⁵⁾。

(2) 乳幼児例に対する sequential auto-SCT

a) CBDCA/TT+auto-SCTを3回繰り返す治療レジメンの第I/II相試験がCCG99703として3歳未満例を対象として実施された。その結果、TTの最大耐用量は10 mg/kg x 2日であり、5年EFSとOSはそれぞれ43.9 ± 5.2 % and 63.6 ± 5 %であった⁶⁶⁾。CCG99703の治療を受けた53例の組織型、分子生物学的特徴の後方視的検討では、SHHタイプの5年PFSは86.2 %と良好であり、classic histologyまたはGroup 3もそれぞれ、58 %と46.4 %と期待のできる成績であった。SHHでは大量化学療法は不要である可能性がある。一方、転移(M2/3)のある例の予後は不良であった⁶⁷⁾。

(3) 高リスク例に対する auto-SCT

日本小児脳腫瘍コンソーシアムでは3歳以上の高リスク例(転移例)に地固め療法としてTT/Melによるdouble-conditioningレジメンを行った。全脳全脊髄への照射線量は18Gyであった⁶⁸⁾。3年EFSは高リスク例(23例)90.2 ± 6.6 %であった⁴⁰⁾。また、それに引き続いて同一の治療内容で15例を対象とした臨床試験を行い、5年EFSおよびOS共に92.9 ± 6.9 %の成績を得ている⁶⁹⁾。

(4) 再発例

- a) 発症時に放射線治療を受けていない例では再発後に放射線治療を併用することができ治癒が期待できる。MSKCCからの報告では13例中7例でCBDCA/VP-16/Melなどのレジメンで長期生存が得られたとのことである⁷⁰⁾。
- b) 北米での多施設研究Protocol 9430はCYとMel1を用いるものであるが、再発例22例のうち6例で2年から9年のEFSが得られており、うち4例では1st. lineで放射線治療を受けていた⁷¹⁾。
- c) ロスアンジェルス小児病院でCBDCA/VP-16/TTによるauto-SCTを単回から3サイクル繰り返す治療を受けた例の後方視的研究では、初回治療で放射線治療を受けていない6例と受けた13例で、それぞれ5例と4例で3年間の無病生存が得られた。しかし、4例が治療関連死した⁷²⁾。
- d) 英国Children's Cancer and Leukaemia Groupでは、初回治療で放射線治療を受けた再発例に対し、寛解導入後、1回目のauto-SCTとしてTT、2回目としてCBDCAを用いるタンデムauto-SCTを計画したが、40例の登録例中、auto-SCTに到達したのは22例のみであった。観察期間中央値7.4年で無進行生存はわずか2例であり、このタンデムレジメンの有益性はないと報告している⁷³⁾。
- e) Duke大学での後方視的研究である。初回放射線治療を受けなかった7例と受けた12例にauto-SCTを実施したが、無進行生存は前者のうちの3例(34、110、116ヶ月)のみであった。3例とも前処置はBu/Melでうち2例が再発後放射線治療を受けた。auto-SCTを実施しなかった11例は全例死亡した⁷⁴⁾。
- f) 北米での多施設共同研究として、初回治療で放射線治療を受けた再発25例に対しCBDCA/VP-16/TTによるauto-SCTを実施し、6例の長期生存が得られた(127-202ヶ月)。うち2例は再照射を受けた⁷⁵⁾。

4) 薬物療法での成績

3歳未満発症の髄芽腫に対し、VCR/CY/CDDP/VP-16を2年間(2歳以上例は1年間)繰り返した後放射線治療を行うことで2年無増悪生存率34 ± 8 %、平均IQ 60との成績が得られている⁷⁶⁾。ドイツのグループでは大量MTX療法、MTX脳室内投与を化学療法に併用し、放射線治療は寛解非到達例のみに限定する方法で5年PFS 82 ± 9 % (転移のない完全切除例)、50 ± 13 % (部分切除例)、33 ± 14 % (転移例)との成績を挙げている⁷⁷⁾。フランスのグループは5歳未満児79例に対し、16ヶ月間の化学療法を実施した。5年PFSは全摘かつ転移なし例、非全摘かつ転移なし例、転移あり例それぞれ29 %、6 %、13 %であった⁷⁸⁾。

再発例の治療法、予後は再発までの期間と初発時に受けた治療に依存するが、化学療法と放射線治療を受けた後の再発例の予後は極めて不良である。

9. 中枢神経胚細胞腫瘍

1) 予後因子

卵黄嚢嚢、胎児性癌、絨毛嚢 (non-germinomatous germ cell tumor (NGGCT)) が予後不良

2) 臨床成績

中枢神経外胚細胞腫同様、化学療法に感受性があり予後良好であることから、治療抵抗例と再発例以外は auto-SCT の適応とならない。しかし、再発であっても germinoma の再発では、化学療法への反応性が良好であれば、再照射が可能な場合は良好な予後が得られるため、auto-SCT は不要である。一方、NGGCT の再発例の予後は極めて不良であり、auto-SCT を実施しても一部で長期生存が得られるに止まる。

3) 文献

- a) フランスの SFOP は 13 例の再燃症例 (NGGCT: 9 例、germinoma: 4 例) に TT/VP-16 からなる auto-SCT を実施し、NGGCT の 6 例と germinoma 全例の計 10 例が無病生存中 (観察中央値 16 カ月) であると報告している⁷⁹⁾。
- b) SIOP-CNS-GCT-96 の治療を受けた後に、再発した症例のドイツと英国からの後方視的研究の報告がある。再発 germinoma (再発時の腫瘍が germinoma 6 例、NGGCT が 5 例) のうち、それぞれ 5 例と 2 例が 5 年 EFS を得た。これらの症例は通常化学療法と再照射、または TT を含む前処置での auto-SCT を受けた。再発 NGGCT のうち、10 例が通常化学療法を受けたが 5 年生存はなく、一方 auto-SCT を受けた 22 例では 3 例で 5 年生存が得られた⁸⁰⁾。
- c) 米国で再発 GCT を対象とした TT を用いた auto-SCT の臨床試験が実施された。Germinoma 9 例中 7 例 (観察期間中央値 48 ヶ月)、NGGCT 12 例中 4 例 (同 35 ヶ月) で無進行生存が得られた⁸¹⁾。

4) 薬物療法での成績

再発例の報告は少ないが、上述したように germinoma であれば 50 % 以上の無進行生存が得られるが、NGGCT では救命の可能性は低い。

10. 中枢神経系非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍

1) 予後因子

診断時に髄膜播種などの転移が認められる場合は、特に予後不良である。

2) 臨床成績

乳幼児に多く発症することから、放射線治療が制限されることもあり、予後不良な疾患である。しかし、近年化学療法の強化により治療成績は向上しつつある。強化のひとつとして auto-SCT が用いられる治療が報告されているが、その必要性については明らかではない。

3) 文献

- a) 42 例を集積したレジストリー研究では、14 例 (33 %) の生存が得られた。auto-SCT は 13 例が受けており、うち 4 例が生存していた。使用レジメンは CBDCA/topotecan/TT と CBDCA/TT が多かった⁸²⁾。
- b) Head Strat III に登録された 19 例では、4 例が寛解導入療法を完了し、3 例が auto-SCT まで進むことができた。5 例が治療関連死し、無進行生存は 2 例に止まった。レジメンは CBDCA/VP-16/TT であった⁸³⁾。
- c) トロント小児病院での後方視的研究では、4 歳未満症例の 6 例が sequential auto-SCT を受け、うち

2例は放射線治療を受けた。最終的に3例で長期生存が得られた⁸²⁾。

4) 薬物療法での成績

肉腫用の化学療法剤よりなる化学療法および局所への放射線治療が行われるが、全般的に2年EFSは50%前後である。

参考文献

1. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, et al: Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol* 16:953-65, 1998.
2. Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 22: CD006301, 2013.
3. Garaventa A, Parodi S, Bernardi BD, et al: Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer*, 45:2835-42, 2009.
4. Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, et al. Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 14:37-46, 1994.
5. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341: 1165-73, 1999.
6. Berthold F, Boos J, Burdach S, et al: Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6: 649-58, 2005.
7. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al. High dose Mel in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 44:348-57, 2005.
8. Ladenstein R, Hartmann O, Koscielna E, et al: Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric Oncology*. London: Arnold, 543-4, 2004.
9. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, et al. Busulfan and Mel versus carboplatin, etoposide, and Mel as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 18:500-514, 2017.
10. Elborai Y, Hafez H, Moussa EA, et al. Comparison of toxicity following different conditioning regimens (busulfan/Mel and carboplatin/etoposide/Mel) for advanced stage neuroblastoma: Experience of two transplant centers. *Pediatr Transplant*. 20:284-9, 2016.
11. Seif AE, Naranjo A, Baker DL, et al. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant*. 48:947-52, 2013.
12. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al.: A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB) : a Children's Oncology Group (COG)

- study. [Abstract] *J Clin Oncol* 34 (Suppl 15) : A-LBA3, 2016.
13. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. *Pediatr Blood Cancer*. 56:403–8, 2011.
 14. Kushner BH, Modak S, Kramer K, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: a high-dose salvage regimen and review of the literature. *Cancer*. 119:665–71, 2013.
 15. Pasqualini C, Dufour C, Goma G, et al. Tandem high-dose chemotherapy with TT and busulfan-Mel and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant*. 51:227–31, 2016.
 16. Simon T, Berthold F, Borkhardt A, et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer*. 56:578–83, 2011.
 17. Paillard C, Rochette E, Lutz P, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation in pediatric malignancies: a report from the Société Française des Cancers de l'Enfant and the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant*. 48:1401–8, 2013.
 18. Illhardt T, Toporski J, Feuchtinger T, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 24:1005–1012, 2018.
 19. Hale GA, Arora M, Ahn KW, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplant*. 48:1056–64, 2013.
 20. Reinhard H, Schmidt A, Furtwängler R, et al.: Outcome of relapses of nephroblastoma in patients registered in the SIOP/GPOH trials and studies. *Oncol Rep* 20: 463–7, 2008.
 21. Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M,J, et al.: Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. *J Clin Oncol*. 2004 22:2885–90.
 22. Spreafico F, Bisogno G, Collini P, et al. Treatment of high-risk relapsed Wilms tumor with dose-intensive chemotherapy, marrow-ablative chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell support: experience by the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 51:23–8, 2008.
 23. Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 30: 893–8, 2002.
 24. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al: High-dose Mel, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 16:3295–301, 1998.
 25. Malogolowkin MH, Hemmer MT, Le-Rademacher J, et al. Outcomes following autologous hematopoietic stem cell transplant for patients with relapsed Wilms' tumor: a CIBMTR retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 52:1549–1555, 2017.
 26. Ha TC, Spreafico F, Graf N, et al. An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur J Cancer*. 49:194–210, 2013.
 27. Presson A, Moore TB, Kempert P. Efficacy of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for recurrent Wilms' tumor: a meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 32:454–61, 2010.
 28. Gooskens SL, Furtwängler R, Spreafico F, et al.: Treatment and outcome of patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney: a combined SIOP and AIEOP study. *Br J Cancer* 111: 227–33, 2014.
 29. Radulescu VC, Gerrard M, Moertel C, et al.: Treatment of recurrent clear cell sarcoma of the kidney with brain metastasis. *Pediatr Blood Cancer* 50 (2) : 246–9, 2008.
 30. Furtwängler R, Kager L, Melchior P, et al. High-dose treatment for malignant rhabdoid tumor of

- the kidney: No evidence for improved survival—The Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) experience. *Pediatr Blood Cancer*. 65: e26746, 2018
31. Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, et al.: Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 50: 236–41, 2008.
 32. Gooskens SL, Furtwängler R, Spreafico F, et al.: Treatment and outcome of patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney: a combined SIOP and AIEOP study. *Br J Cancer* 111 (2): 227–33, 2014.
 33. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, et al: Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 23: 7641–5, 2005.
 34. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 28:3284–91, 2010.
 35. Burdach S1, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, et al. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *J Clin Oncol*. 21: 3072–8. 2003.
 36. Burdach S, Thiel U, Schöniger M, et al. Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases. *Bone Marrow Transplant*. 45:483–9, 2010.
 37. Rasper M, Jabar S, Ranft A, et al.: The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 61: 1382–6, 2014.
 38. Ladenstein R, Hartmann O, Koscielnak E, et al: Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric Oncology*. London: Arnold, 551, 2004.
 39. Thiel U, Wawer A, Wolf P, et al. No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. *Ann Oncol*. 22:1614–21, 2011.
 40. Burdach S1, van Kaick B, Laws HJ, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. *Stem-Cell Transplant Programs at Düsseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria*. *Ann Oncol*. 11:1451–62, 2000.
 41. Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al.: Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy—a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 49: 894–900, 2007.
 42. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al: Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 16: 3044–52, 1998.
 43. Ladenstein R, Hartmann O, Koscielnak E, et al: Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. *Paediatric Oncology*. London: Arnold, 549, 2004.
 44. Boye K, Del Prever AB, Eriksson M, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma: final results of the ISG/SSG II study. *Pediatr Blood Cancer*. 61:840–5, 2014.
 45. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al: Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 21:78–84, 2003.
 46. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al: European intergroup studies (MMT4–89 and MMT4–91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 22:4787–94, 2004.

47. Admiraal R, van der Paardt M, Kobes J, et al. High-dose chemotherapy for children and young adults with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD006669.
48. Peinemann F, Kröger N, Bartel C, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma—a systematic review. *PLoS One.* Feb. 23;6(2): e17127 2011.
49. Thiel U, Koscielniak E, Blaeschke F, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with advanced rhabdomyosarcoma: a retrospective assessment. *Br J Cancer.* 109:2523–32, 2013.
50. Oberlin O, Rey A, Lyden E, et al.: Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 26: 2384–9, 2008.
51. Karski EE, Dvorak CC, Leung W, et al.: Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 36: 362–8, 2014.
52. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, et al.: Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 28: 2584–90, 2010.
53. Perilongo G, Brown J, Shafford E, et al.: Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. *Cancer* 89: 1845–53, 2000.
54. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al.: Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 33: 195–201, 2015.
55. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al: Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 80:1392–9, 1999.
56. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al: High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 14: 2638–45, 1996.
57. Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, et al: Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 22: 3713–9, 2004.
58. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 16:1152–9, 2005
59. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al: High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 18: 3346–51, 2000.
60. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al.: High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 357: 340–8, 2007.
61. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al: Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 25:85–90, 2007
62. De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, et al: Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br J Cancer* 93: 412–7, 2005.
63. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, et al: Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 19: 1951–60, 2001
64. Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer.* 50:1169–75, 2008.
65. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, et al: Feasibility and response to induction chemotherapy intensified

- with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 15; 22: 4881-7, 2004.
66. Cohen BH, Geyer JR, Miller DC, et al. Pilot study of intensive chemotherapy with peripheral hematopoietic cell support for children less than 3 years of age with malignant brain tumors, the CCG-99703 phase I/II study. A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol.* 53:31-46, 2015.
 67. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, et al. Clinical, pathological, and molecular characterization of infant medulloblastomas treated with sequential high-dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 63:1527-34, 2016.
 68. Hara J. High-dose chemotherapy consisting of thiotepa and melphalan for young children with MB and children with metastatic MB. *Hematologica Report* 2:9, 2006.
 69. Okada K, Soejima T, Hirto J, et al. Phase II study of reduced-dose craniospinal irradiation and combination chemotherapy for children with newly diagnosed medulloblastoma: A report from Japanese Pediatric Brain Tumor Consortium. [Abstract] *Pediatr Blood Cancer* 65, 2018.
 70. Guruangan S, Dunkel IJ, Goldman S et al: Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16:2486-93,1998.
 71. Kadota RP, Mahoney DH, Doyle J, et al. Dose intensive Mel and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 51:675-8, 2008.
 72. Butturini AM, Jacob M, Aguajo J, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome. *Cancer.* 115:2956-63, 2009.
 73. Pizer B, Donachie PH, Robinson K, et al. Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study. *Eur J Cancer.* 47:1389-97, 2011.
 74. Gururangan S, Krauser J, Watral MA, et al. Efficacy of high-dose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 10:745-51, 2008.
 75. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH Jr, et al. High-dose carboplatin, TT, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 12:297-303, 2010.
 76. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 328: 1725-31, 1993.
 77. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352: 978-86, 2005.
 78. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, et al: Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 6: 573-80, 2005.
 79. Baranzelli MC, Pichon F, Patte C et al: High-dose etoposide and TT for recurrent intracranial germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 31:256 P2, 1998
 80. Murray MJ, Bailey S1, Heinemann K2, et al. Treatment and outcomes of UK and German patients with relapsed intracranial germ cell tumors following uniform first-line therapy. *Int J Cancer.* 141:621-635, 2017.
 81. Modak S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. TT-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 22:1934-43, 2004.

82. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, et al.: Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 22: 2877–84, 2004.
83. Zaky W, Dhall G, Ji L, et al.: Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly-diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 61: 95–101, 2014.
84. Finkelstein–Shechter T, Gassas A, Mabbott D, et al. Atypical teratoid or rhabdoid tumors: improved outcome with high-dose chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 32: e182–6, 2010.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 小児固形腫瘍 (第2版) 部会

- * 原 純一 (大阪市立総合医療センター・小児医療センター)
松本 公一 (国立成育医療研究センター・小児がんセンター)
井上 雅美 (大阪府立母子医療センター・血液腫瘍科)

* 部会長・執筆者

編 集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
上村 智彦 (原三信病院血液内科)
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 小児固形腫瘍 (第2版)

発行日 令和元年5月27日
発行者 日本造血細胞移植学会