

[10] 固形腫瘍（小児）

10 固形腫瘍（小児）-----（原 純一） 162

- I. 対象患者 162
- II. 移植の適応とエビデンスレベル 162
- III. 疾患別各論 163
 1. 神経芽腫 163
 2. ウイルムス腫瘍 164
 3. ユーイング肉腫 165
 4. 骨肉腫 166
 5. 横紋筋肉腫 167
 6. 肝芽腫 167
 7. 中枢神経外悪性胚細胞腫 168
 8. 髄芽腫とPNET 169
 9. 中枢神経胚細胞腫瘍 171

固形腫瘍(小児)

(2010年5月)

はじめに

小児固形腫瘍に対する同種移植については、現時点では有用性を示唆するものではなく、推奨できない。本ガイドラインでは、自家造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation: auto-SCT) についてのみ記述する。Auto-SCT の抗腫瘍効果は前処置である high-dose chemotherapy に依存しており、high-dose chemotherapy による造血機能不全を救済するために自家造血幹細胞の移植(輸注)が行われる。造血幹細胞救援併用大量化学療法 HDCSR (high-dose chemotherapy with stem cell rescue) という用語も用いられているが、本ガイドラインでは造血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。

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 auto-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 auto-SCT は患児の生活の質 (quality of life: QOL) を損なうだけであり行うべきではない。

II . 移植の適応とエビデンスレベル

総論的には、各疾患での高リスクに相当し、かつ auto-SCT までの通常治療で PR 以上の効果が得られていること、再発例では化学療法に対する反応があることが auto-SCT の適応条件となる(表)。移植の有用性についてのエビデンスは、現在までのところ、第Ⅲ相試験で有用性が証明されている疾患は神経芽腫のみである。疾患の希少性ゆえ、そのほかの疾患では比較試験は行われておらず、小規模なケースシリーズの報告が大部分を占める。

表 小児固形腫瘍に対する auto-SCT の適応

神経芽腫	高リスクと一部の再発例 ^{a)}	S
ウイルス腫瘍 ^{b)}	rhabdoid tumor	GNR
	diffuse anaplastic type stage IV	CO
	clear cell sarcoma stage IV	CO
ユーイング肉腫	stage IV	Dev
骨肉腫		GNR
横紋筋肉腫	stage IV (group IV)	Dev
肝芽腫	stage IV	Dev
中枢神経外胚細胞腫	思春期および若年成人での縦隔原発例	CO
	再発例	CO
髄芽腫と PNET ^{c)}	3歳未満乳幼児	CO
	高リスク髄芽腫 ^{d)}	CO
	すべてのテント上 PNET	Dev
中枢神経胚細胞腫	高リスク ^{e)} 治療抵抗例	CO
	再発例	CO

S : standard of care 移植が標準治療である

(合併症, QOL などの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

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

^{a)}: 1歳以上 stage IV (12カ月以上18カ月未満の hyperdiploid を有する例を除く)およびすべての年齢の stage II ~ IV の MYCN 増幅例。再発例については各論を参照のこと。

^{b)}: 予後良好組織型ウイルス腫瘍は, 再発時予後不良因子を有する再発例のみが auto-SCT の対象となりうる。

^{c)}: PNET : primitive neuroectodermal tumor(原始神経外胚葉性腫瘍)

^{d)}: 髄液, 髄膜播種例, 転移例

^{e)}: 高リスク: 卵黄嚢腫, 胎児性癌, 絨毛上皮癌

(筆者作成)

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歳以上の stage IV (12カ月以上18カ月未満の hyperdiploid を有する例を除く) とすべての年齢の stage II ~ IV MYCN 増幅例である。

2) 臨床成績

高リスク神経芽腫(1歳以上の stage IV および 1歳未満の stage II~IV MYCN 増幅例)では、今までに二つの無作為割り付け第Ⅲ相試験で通常化学療法に対する auto-SCT の優位性が示されており、この群に対する標準治療と位置づけられる。auto-SCT レジメンとして以下に示すように、TBI/ETP/CBDCA/Mel と CBDCA/ETP/Mel の有用性が明らかにされているが、TBI は許容できない晩期合併症をもたらすため¹⁾、その使用は慎重に判断すべきである。auto-SCT を用いた時の本群の 5 年 EFS は 30 ~ 50% 程度である。

再発例については、初発時低・中間リスクで再発時予後不良組織型 (Shimada 分類)、MYCN 増幅例または再発時 1 歳以上の転移性再発が 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、auto-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²⁾。

- (a) 幹細胞救援用に使用する自家細胞に腫瘍細胞が混入する危険性があり、そのために CD34 陽性細胞だけを抗体で選別して用いる試みがなされている。しかし、フィラデルフィア小児病院で末梢血 CD34 細胞をタンデムの auto-SCT 後に用いたところ 156 例中 5 例に EBV-LPD が発症したことから、彼らは少なくともこの治療下では CD34 選択的移植は許容できないとしている³⁾。
- (b) Children's Cancer Group (CCG) では、TBI/ETP/CBDCA/Mel と 3 サイクルの通常化学療法を受ける群に無作為割り付けを行い、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)。対象は 539 例で、2 サイクルの導入療法後に 379 例が割り付けられた⁴⁾。
- (c) ドイツのグループは高リスク神経芽腫 295 例を地固め療法としての CBDCA/ETP/Mel と経口 CPM 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)⁵⁾。
- (d) EBMT の約 2,000 例の登録の解析では Bu/Mel レジメンが、TBI や Mel 単独あるいは Mel を含むほかの組み合わせより有意に成績が良好であった⁶⁾。

3) 薬物療法での成績

上記したように、高リスク群の auto-SCT を用いない時の 5 年 EFS は 20 ~ 30% である。

2. ウイルムス腫瘍

1) 予後因子

diffuse anaplastic type (stage IV) や clear cell sarcoma, rhabdoid tumor の予後は不良である。

2) 臨床成績

stage IV の diffuse anaplastic Wilms' tumor と clear cell sarcoma of kidney に対する auto-SCT は、少数の有効例の報告が存在する^{7, 8)}。一方, malignant rhabdoid tumor of kidney については auto-SCT の有効性を示す報告はみられない。予後良好組織型ウイルムス腫瘍再発例では、以下のいずれかに該当する者は予後不良である。すなわち、1) 診断から 12 カ月以内の再発, 2) 初回治療でドキシソルビシンを加えた 3 剤の治療を受けている, 3) 放射線照射野からの腹腔内再発, 4) 骨・脳転移, 5) 予後不良の組織型, である。上記の予後不良因子を有する例は, auto-SCT により 50%前後の 3～4 年 EFS が得られている。

- (a) シカゴの Children's Memorial Hospital からの報告では 13 例の再発例に対し, 1 回 (9 例) または 2 回 (4 例) の auto-SCT を行い, 4 年 EFS 60% (95%CI: 40～68.8%) であったと報告している。レジメンはさまざまであるが, TT/CTM/CBDCA, CP/ETP/CTM, Mel/CTM などである⁷⁾。
- (b) フランスの SFOP からは MEC (Mel/ETP/CBDCA) を 28 例の poor risk の再発例に行い, 50%±17%の 3 年 EFS を得ている。ドイツでも同レジメンを用いて同様の成績が得られている⁹⁾。

3) 薬物療法での成績

予後良好の組織型のウイルムス腫瘍は極めて予後良好で, stage IV でも約 80%の 4 年 EFS が得られる。一方, 予後不良組織型の diffuse anaplastic type stage IV の 4 年 EFS は約 30%であった (NWTS-5)¹⁰⁾。clear cell sarcoma は, NWTS-4 では stage I～IV の 27 例合計で 8 年 EFS は 83%であった¹¹⁾。rhabdoid tumor については, NWTS の study 1-5 の rhabdoid tumor 143 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¹²⁾。

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, TBI, ETP, CBDCA などを用いたレジメンの有効性は認められていない。EBMT の後方視的データ解析で下記に示すように, Bu/Mel の有効性が示唆された¹³⁾。

- (a) 新規診断骨 / 骨髄転移例 32 例に TBI/ETP/Mel が試みられたが, 2 年 EFS 20%と

10. 固形腫瘍(小児)

成績の改善は得られなかった¹⁴⁾。

- (b) MSKCC で骨・骨髄転移を有する新規診断例 (PNET を含む) のうち、寛解導入療法で CR/VGPR に到達した 11 例に TBI/Mel または TT/CBDCA の auto-SCT を行ったが、長期生存は 1 例のみであった¹⁵⁾。
- (c) Fred Hutchinson がん研究所において再発例を含む 16 例 (PNET を含む) に Bu/TT/Mel レジメンを施行し、さらに実施可能であった 9 例に 2 回目の myeloablative therapy として total marrow irradiation (TMI) を行った。そのうち、TMI も受けた 6 例が生存中 (観察期間中央値 42 カ月) と、期待の持てる成績であった¹⁶⁾。
- (d) EBMT2002 のデータでの 5 年生存率は次のとおり。新規診断転移例 195 例: 38 ± 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)¹³⁾。

3) 薬物療法での成績

肺転移のみの例の治癒率は約 30%, 転移が骨・骨髄のみでは 20 ~ 25% である。肺転移および骨・骨髄転移を併発している患者の治癒率は 15% に満たない^{17, 18)}。

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。

- (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¹⁹⁾。
- (b) イタリアのグループでは 32 例の転移性再発例に対し, CBDCA/ETP の auto-SCT を 2 コース実施したが, 3 年 EFS は 12% であった²⁰⁾。

3) 薬物療法での成績

大量 MTX/DOX/IFM/ETP/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, ほか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²¹⁾、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、3 ~ 5 年 EFS が 40%台と比較的良好である²²⁾。

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、現在のところ生存期間の延長が得られても最終予後の改善には至っていない。

- (a) ヨーロッパで行われた MMT4-91 では、転移性症例で寛解が得られた症例のうち 52 例に地固め療法として Mel を中心とした auto-SCT を行い、auto-SCT を受けなかった 44 例(かわりに 4 サイクルの化学療法を実施)と比較した。両群の臨床的特徴には差はなかった。3 年 EFS と OS は 29.7%と 40%と auto-SCT を受けなかった群の 19.2%と 27.7%と有意差はなかったが、再発までの期間は有意に延長した²³⁾。
- (b) ヨーロッパの EBMT と CWS の登録では、骨・骨髄転移を有する 78 例で auto-SCT を受けた場合の 3 年 OS は 16%と、受けなかった例の 6 %より有意によかった(P < 0.01)²⁴⁾。

3) 薬物療法での成績

おもに VCR/AMD/CPM が用いられるが、IRS- IV の結果では 127 例の stage IV の 3 年 EFS は 27%であったが、そのうち転移巣が 2 カ所以下の胎児型は、比較的予後良好で 40%だった。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

まとまった症例の報告はなく、わが国からの報告のみである。

- (a) stage IV 3 例を含む治療抵抗例 5 例と第 3 再発例に TT/Mel の double-conditioning レジメンを行い、4 例が 26 ~ 145 カ月無病生存している²⁵⁾。
- (b) 転移例 3 例に auto-SCT を行い、3 例とも 6 年以上の無病生存が得られている²⁶⁾。

10. 固形腫瘍(小児)

3)薬物療法での成績

PLADO レジメンを用いた SIOP からの報告では、5年 EFS は PRETEXT IV 46%(95% CI:31~62%)、転移あり 28%(95%CI:12~44%)であった²⁷⁾。CCG/POG による無作為割り付け試験 (CDDP/VCR/5FU vs. CDDP/DOX) では stage IV の 5年 EFS は 25 ± 7%であり、両レジメンの有効性における差異は認められなかった²⁸⁾。

7. 中枢神経外悪性胚細胞腫

1)予後因子

Children's Oncology Group では、卵巣腫瘍の stage IV と性腺外腫瘍の stage III, IV を高リスクとしているが、80%程度の無病生存が得られている。その中で、縦隔原発例が最も予後不良で 5年 EFS は約 70%であり、思春期および若年成人では生存率は 50%以下に低下する。なお、中間、低リスクでは 90%以上の無病生存が得られる。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²⁹⁾。

2)臨床成績

本疾患の予後は極めて良好であるため、新規診断例では思春期および若年成人に発生した縦隔原発例以外では auto-SCT の適応はない。再発例は適応となりうるが、小児でのデータは極めて限られており、後述するようにヨーロッパの EBMT からの報告のみである。成人のデータも合わせて類推すると、auto-SCT 施行例の無病生存率は 50%前後と思われる。一方、成人では治療抵抗例や再発例に対する auto-SCT が積極的に研究されており、連続的に 2 サイクルを繰り返す方法が高い有効性を示している一方、1 サイクルの auto-SCT (CBDCA/ETP/CPM) 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。下記に示す文献報告の a~d) は、成人領域でのものである。再発例で auto-SCT を受けた症例の予後因子は以下のとおり。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 > 1,000 U/L。poor risk では 2年 EFS は 5%であるという³⁰⁾。

- (a) 非寛解例および初回再発例 280 例を、通常化学療法と CBDCA/ETP/CPM 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³¹⁾。
- (b) ドイツのグループでは、80 例の再発または治療抵抗例を対象とし、寛解になった 62 例に CBDCA 500 mg/m² × 3, ETP 600 mg/m² × 4, TT 150 ~ 250 mg/m² × 3

(CET) を行い、25%の3年 EFS を報告している³²⁾。

- (c) インディアナ大学では、65 例の精巣再発例に CBDCA/ETP の auto-SCT を 2 回行い、57%の5年 EFS を得ている³³⁾。
- (d) 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/ETP) が実施された。24 例 (51%) が観察期間中央値 40 カ月で無病生存と優れた成績が得られた³⁴⁾。
- (e) 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/ETP + CPM または TT/ETP + CBDCA/Mel であった³⁵⁾。
- (f) 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³⁶⁾。
- (g) 結局、auto-SCT レジメンとしては CBDCA/ETP/TT またはそのうちの 2 者併用が最もよく使われている。再発例の臨床的特徴によって予後が大きく異なるため、各報告のデータを比較するには注意を要する。

3) 薬物療法での成績

CDDP/ETP または CBDCA/ETP/Bleo の併用療法にて、stage IV でも 80%前後の5年 EFS が得られる^{37, 38)}。再発例のうち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 ± 10%であった³⁹⁾。

8 . 髄芽腫と PNET

1) 予後因子

すべてのテント上 PNET (原始神経外胚葉腫瘍) と転移性髄芽腫および 3 歳未満のすべての髄芽腫は予後不良である。テント上 PNET のなかでは、松果体原発例の予後は比較的よい。髄芽腫では desmoplastic histology の予後が良好である。

2) 臨床成績

髄芽腫では局所と全脳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 70 程度に低下する。また 7 歳未満でも、24 Gy の照射であっても 3 年ごとに 10 程度 IQ が低下し続けると報告されている。したがって本疾患での auto-SCT は治癒率の向上のみならず放射線照射を省く、あるいは線量を減量することも目的となる。照射を行わない乳幼児期発症の髄芽腫とテント上 PNET、転移性髄芽腫が auto-SCT の適応と

10. 固形腫瘍(小児)

なりうる。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EFSは約50%である。転移例では70～80%のEFSが期待できる。再発例では、成績は再発前の治療内容によって大きく影響される。前治療で放射線治療を受けている例では治癒を得ることは難しい。

- (a) St. Jude小児病院を中心とするグループは、化学療法の期間を短縮する目的で髄芽腫新規診断例に手術、放射線治療後にVCR/CDDP/CPMの大量療法を4サイクル行った。全脳脊髄への放射線量は標準リスク(86例)23.4 Gy, 高リスク(43例)36～39.6 Gyであった。5年EFSはそれぞれ83%(95%CI:73～93%)と70%(95%CI:55～85%)であった⁴⁰⁾。
- (b) 米国Head Start研究では、43例の10歳未満のテント上PNETに対して、5サイクルの寛解導入療法後にCBDCA/ETP/TTのauto-SCTを行った。照射は6歳以上または導入終了時に腫瘍が残存している例に限定された。5年EFS39%(95%CI:24～53%)が得られている⁴¹⁾。
- (c) 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/ETP/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⁴²⁾。
- (d) 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/ETO/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⁴³⁾。

3)薬物療法での成績

高リスク髄芽腫は、CDDP/CCNU/VCRによる化学療法と全脳脊髄36 Gyおよび局所55Gyの放射線照射により50～60%の5年PFSが得られる⁴⁴⁾。

3歳未満発症の髄芽腫に対し、VCR/CPM/CDDP/ETP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IQ60との成績が得られている⁴⁵⁾。ドイツのグループでは、大量メソトレキセート療法、メソトレキセート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PFS82±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⁴⁶⁾。フランスのグループは、5歳未満児79例に対し、16カ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%(95%CI18～44%),6%(95%CI1～27%),13%(95%CI4～38%)であった⁴⁷⁾。

テント上PNETに対する治療は髄芽腫に対する治療と同一のものが用いられるが、2年

OSは20～50%である。

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

卵黄嚢癌，胎児性癌，絨毛癌が予後不良

2) 臨床成績

中枢神経外胚細胞腫瘍同様，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。本疾患は欧米ではまれな疾患であるため，海外からの報告は少ない。

(a) SFOP は 13 例の再燃症例 (non-germinomatous germ cell tumor : 9 例, germinoma : 4 例) に TT/ETP からなる auto-SCT を実施し, non-germinomatous germ cell tumor 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⁴⁸⁾。

(b) 信州大学のグループは non-germinomatous germ cell tumor 6 例に, 4～7 コースの化学療法後に ETP/CDDP/ACNU を前処置に用いた auto-SCT を実施し, 全例が 1～7 年間生存中であると報告している⁴⁹⁾。

3) 薬物療法での成績

国際 CNS Germ Cell Tumor Study では 12 例の non-germinomatous germ cell tumor に対し, 強化した化学療法を実施し, 再発例にのみ放射線治療を行う治療を行い, 7 例で 3 年以上の生存を得ている⁵⁰⁾。わが国からの報告 (学会発表) も含めると, 生存率は 50% 程度と考えられる。

(原 純一)

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** : 953-965, 1998.
- 2) 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** : 2835-2842, 2009.
- 3) Powell JL, Bunin NJ, Callahan C, et al : An unexpectedly high incidence of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after CD34 + selected autologous peripheral blood stem cell transplant in

10 . 固形腫瘍(小児)

- neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* **33** : 651-657, 2004.
- 4) 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** : 1165-1173, 1999.
 - 5) 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** : 649-658, 2005.
 - 6) Ladenstein RL, Poetschger U, Luksch R, et al : Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma : results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol* **29** : abstr 2 (suppl), 2011.
 - 7) Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al : High-dose melphalan, 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** : 3295-3301, 1998.
 - 8) Yumura-Yagi K, Inoue M, Wakabayashi R, et al : Successful double autografts for patients with relapsed clear cell sarcoma of the kidney. *Bone Marrow Transplant* **22** : 381-383, 1998.
 - 9) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, 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* **22** : 2885-2890, 2004.
 - 10) Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al : Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor : results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* **24** : 2352-2358, 2006.
 - 11) Seibel NL, Li S, Breslow NE, et al : Effect of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the kidney : a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* **22** : 468-473, 2004.
 - 12) 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** : 7641-7645, 2005.
 - 13) Ladenstein R, Hartmann O, Koscielnak E, et al : Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. *Paediatric Oncology*, Third edition. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R eds. Hodder Arnold, London, 2004, p551.
 - 14) Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al : High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* **19** : 2812-2820, 2001.
 - 15) Kushner BH, Meyers PA : How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow ? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* **19** : 870-880, 2001.
 - 16) Hawkins D, Barnett T, Bensinger W, et al : Busulfan, melphalan, and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing-Sarcoma-Family tumors. *Med Pediatr Oncol* **34** : 328-337, 2000.
 - 17) Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al : Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor : survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol* **9** : 275-281, 1998.
 - 18) 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** : 3044-3052, 1998.
 - 19) Ladenstein R, Hartmann O, Koscielnak E, et al : Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. *Paediatric Oncology*, Third edition. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R eds. Hodder Arnold, London, 2004, p549.

- 20) Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, et al : High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma : an Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol* **20** : 2150-2156, 2002.
- 21) 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.
- 22) 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** : 4787-4794, 2004.
- 23) Carli M, Colombatti R, Oberlin O: High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* **17** : 2796-2803, 1999.
- 24) Ladenstein R, Hartmann O, Koscielnak E, et al : Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. *Paediatric Oncology*, Third edition. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R eds. Hodder Arnold, London, 2004, p547.
- 25) Hara J, Osugi Y, Ohta H, et al : Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* **22** : 7-12, 1998.
- 26) Nishimura S, Sato T, Fujita N, et al : High-dose chemotherapy in children with metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Int* **44** : 300-305, 2002.
- 27) Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al : Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology *J Clin Oncol* **18** : 3819-3828, 2000.
- 28) Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al : Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma : a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* **18** : 2665-2675, 2000.
- 29) 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** : 1392-1399, 1999.
- 30) 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** : 2638-2645, 1996.
- 31) 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** : 1152-1159, 2005.
- 32) Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al : Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* **19** : 81-88, 2001.
- 33) 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** : 3346-3351, 2000.
- 34) 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.
- 35) De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, et al : Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br J Cancer* **93** : 412-417, 2005.
- 36) 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** : 3713-3719, 2004.

10 . 固形腫瘍(小児)

- 37) Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al: Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors : a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* **22** : 2691-2700, 2004.
- 38) Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* **18** : 3809-3818, 2000.
- 39) 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** : 1951-1960, 2001.
- 40) Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al: Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* **7** : 813-820, 2006.
- 41) Fangusaro J, Finlay J, Sposto R, et al : Intensive chemotherapy followed by consolidative myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue (AuHCR) in young children with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors (sPNETs) : report of the Head Start I and II experience. *Pediatr Blood Cancer* **50** : 312-318, 2008.
- 42) 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 : 4881-4887, 2004.
- 43) 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** : 2486-2493, 1998.
- 44) Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al : The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* **72** : 572-582, 1990.
- 45) 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** : 1725-1731, 1993.
- 46) 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** : 573-580, 2005.
- 47) Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al : Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* **352** : 978-986, 2005.
- 48) Baranzelli MC, Pichon F, Patte C et al : High-dose etoposide and thiotepa for recurrent intracranial germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* **31** : 256, 1998.
- 49) Tada T, Takizawa T, Nakazato F, et al : Treatment of intracranial nongerminomatous germ-cell tumor by high-dose chemotherapy and autologous stem-cell rescue. *J Neuro-Oncol* **44**:71-76, 1999.
- 50) da Silva NS, Cappellano AM, Diez B, et al : Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study. *Pediatr Blood Cancer* **54**:377-383, 2010.

各部会メンバー

急性骨髄性白血病(成人)第2版部会

神田 善伸* 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

急性骨髄性白血病(小児)第2版部会

足立 壯一* 京都大学医学研究科人間健康科学

富澤 大輔 東京医科歯科大学医学部附属病院小児科

長谷川大一郎 兵庫県立こども病院血液腫瘍科

高橋 浩之 済生会横浜市南部病院小児科

多賀 崇 滋賀医科大学小児科

湯坐 有希 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科

急性リンパ性白血病(成人)第2版部会

宮村 耕一* 名古屋第一赤十字病院血液内科

上田 恭典 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院血液内科・
血液治療センター外来化学療法センター

急性リンパ性白血病(小児)第2版部会

康 勝好* 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

骨髄異形成症候群(成人)第2版部会

森下 剛久* 愛知県厚生連江南病院血液腫瘍内科

金丸 昭久 近畿大学血液・腎臓・膠原病内科

東條 有伸 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

中尾 眞二 金沢大学大学院医学研究科細胞移植学

骨髄異形成症候群(小児)第2版部会

真部 淳* 聖路加国際病院小児科

悪性リンパ腫(成人)第2版部会

小椋美知則* 国立病院機構鈴鹿病院臨床検査科

悪性リンパ腫(小児)部会

森 鉄也* 聖マリアンナ医科大学小児科学教室

多発性骨髄腫第2版部会

角南 一貴* 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター血液内科固形腫瘍部会

固形腫瘍(小児)部会

原 純一* 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

*部会長