



造血細胞移植

ガイドライン
小児固形腫瘍

2010年5月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン 小児固形腫瘍

目 次

I. はじめに	3
II. 対象患者	3
III. 移植の適応とエビデンスレベル	4
IV. 疾患別各論	5
V. 参考文献	11

I. 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。本稿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、本稿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。

II. 対象患者

通常 of 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 of 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 QOL を損なうだけであり行うべきではない。

Ⅲ. 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。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、その他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ヵ月以上18ヵ月未満の 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

IV. 疾患別各論

1. 神経芽腫

A) 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ヵ月以上18ヵ月未満の 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。

B) 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 $34\% \pm 4\%$ と $22\% \pm 4\%$ 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2000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 を含む他の組み合わせより有意に成績が良好であった⁶⁾。

C) 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. ウィルムス腫瘍

A) 予後因子

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

B) 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。予後良好組織型ウィ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か月以内の再発、2) 初回治療

でドキシソルピシンを加えた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。レジメンは様々であるが、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⁾。

C) 薬物療法での成績

予後良好の組織型のウィ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study1-5のrhabdoid tumor143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

A) 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。

B) 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。うちTMIも受けた6例が生存中(観察期間中央値42か月)と期待の持てる成績であった¹⁶⁾。
- d) EBMT2002のデータでの5年生存率は次の通り。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⁾。

C) 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

A) 予後因子

体幹骨格原発、15cm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。

B) 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 $24 \pm 9\%$ (50 例)、再発例では $17 \pm 7\%$ (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⁾。

C) 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、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

A) 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⁾。

B) 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⁾。

C) 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

A) 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。

B) 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 IV3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か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⁾。

C) 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

A) 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⁾。

B) 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は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1 - 4)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。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 x 3, ETP 600 mg/m² x 4, TT 150-250 mg/m² x 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回を行い、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ヵ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。

C) 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

A) 予後因子

すべてのテント上PNET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。

B) 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24Gyの照射でも3年毎に10程度IQが低下し続けると報告されている。従って本疾患での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)23.4Gy、高リスク(43例)36-39.6Gy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EFS 39%(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⁾。

C) 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36Gy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 $34 \pm 8\%$ 、平均IQ 60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PFS $82 \pm 9\%$ (転移のない完全切除例)、 $50 \pm 13\%$ (部分切除例)、 $33 \pm 14\%$ (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、非全摘かつ転移ない例、転移あり例それぞれ29% (95%CI 18-44%)、6% (95%CI 1-27%)、13% (95%CI 4-38%)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

A) 予後因子

卵黄嚢癌、胎児性癌、絨毛癌が予後不良

B) 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⁾。

C) 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。

V. 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. 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*, 2009 online.
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 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 33:651-7, 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: 1165-73, 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: 649-58, 2005.
6. 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, 543-4, 2004.
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* 16:3295-301, 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* 22:381-3, 1998.
9. 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.
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* 24:2352-8, 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: 468-73, 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: 7641-5, 2005.
13. 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.
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: 2812-20, 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* 19:870-80, 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* 34:328-37, 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: 275-81, 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: 3044-52, 1998.
19. 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.
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* 20:2150-6, 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*. 22:4787-94, 2004.
23. Carli M, Colombatti R, Oberlin O: High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 17:2796-803, 1999.
24. 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, 547, 2004.
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* 44:300-5, 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*. 18:3819-28, 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: 2665-75, 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* 80:1392-9, 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: 2638-45, 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* 16:1152-9, 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: 81-8, 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: 3346-51, 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: 412-7, 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: 3713-9, 2004.
 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: 2691-700, 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: 3809-18, 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: 1951-60, 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: 813-20, 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: 312-8, 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: 4881-7, 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* 16:2486-93,1998.
 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: 572-82, 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: 1725-31, 1993.
 46. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvret A, et al: Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 6: 573-80, 2005.
 47. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352: 978-86, 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 P2, 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: 71-6, 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: 377-83, 2010.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

- * 豊嶋 崇徳 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学 血液内科)
- 井上 雅美 (大阪府立母子保健総合医療センター 血液腫瘍科)
- 恵美 宣彦 (藤田保健衛生大学 血液化学療法科)
- 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)
- 小島 勢二 (名古屋大学 小児科)
- 永利 義久 (国立病院機構九州がんセンター 小児科)
- 星 順隆 (東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)
- 室井 一男 (自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部、無菌治療部)
- 森 慎一郎 (国立がんセンター中央病院 幹細胞移植療法科)
- 森島 泰雄 (愛知県がんセンター)
- 矢部 普正 (東海大学医学部 基盤診療学系再生医療科学)

* 委員長

小児固形腫瘍ガイドライン執筆

- 原 純一 (大阪市立総合医療センター 小児医療センター血液腫瘍科)

日本造血細胞移植学会
造血細胞移植ガイドライン 小児固形腫瘍

発行日 平成 22 年 5 月 31 日

発行者 日本造血細胞移植学会

印刷 名古屋大学消費生活協同組合

日本造血細胞移植学会