

小児がん診療ガイドライン
2016年版（第2版）改訂案

パブリックドメイン

日本小児血液・がん学会 編

2016年1月25日作成

目次

ガイドライン作成委員一覧	1
1章 小児肝がん	3
はじめに	3
I. 診療アルゴリズム	4
II. クリニカルクエスチョン一覧	5
III. 推奨	6
CQ1 小児肝がんの治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	6
CQ2 腫瘍生検は必要か	9
CQ3 初診時（化学療法前）に切除可能であれば切除した方がよいか	11
CQ4 肝芽腫に対する腫瘍の完全切除の意義は	14
CQ5 肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義は	17
CQ6 肝腫瘍切除の前に血管造影は必要か	19
CQ7 肺転移巣に対する外科治療の役割は	21
CQ8 小児肝がんに対する肝移植の適応は	23
CQ9 肝芽腫に対する標準的化学療法は	26
CQ10 肝細胞癌に対する化学療法の適応は	29
CQ11 小児肝がんに対する大量化学療法の適応は	31
CQ12 静注化学療法と比較した動注化学療法の意義は（塞栓術を含めて）	34
CQ13 肝芽腫に対する放射線治療は有効か	36
CQ14 再発腫瘍に対する治療方針は	38
CQ15 難治性小児肝がんに対する新規治療薬は	41
CQ16 小児肝がん治療における合併症とその対応は	43
2章 小児腎腫瘍	46
はじめに	46
I. 診療アルゴリズム	47
II. クリニカルクエスチョン一覧	48
III. 推奨	49
CQ1 小児腎腫瘍の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	49
CQ2 標準的な外科療法とは何か	57
CQ3 両側腎腫瘍に対する外科療法は	60
CQ4 病期 I の予後良好な組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか	63
CQ5 病期 II の予後良好な組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか	66
CQ6 病期 III, IV の予後良好な組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか	69
CQ7 両側性腎芽腫（病期 V）にはどのようなマネジメントが推奨される	

のか-----	72
CQ8 腎明細胞肉腫にはどのような化学療法が推奨されるのか-----	75
CQ9 腎横紋筋肉腫様腫瘍にはどのような化学療法が推奨されるのか-----	78
CQ10 腎芽腫症に対する治療方針はなにか-----	80
CQ11 安全性を考慮した基本的な化学療法の方針は何か-----	83
CQ12 標準的放射線治療とは何か。その適応は何か-----	85
CQ13 再発後の治療法にはどのようなものがあるか-----	90
CQ14 晩期合併症にはどのようなものがあるか-----	93
CQ15 再発に対する追跡はどのように行うのか-----	97
3章 骨肉腫-----	99
はじめに-----	99
I. 診療アルゴリズム-----	100
II. クリニカルクエスチョン一覧-----	101
III. 推 奨-----	102
CQ1 骨肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か-----	102
CQ2 予後因子で治療法を変更することができるのか-----	105
CQ3 術前化学療法の治療効果は画像で評価できるのか。術前化学療法が 著効した場合、縮小手術は可能か-----	107
CQ4 低悪性度骨肉腫の治療方法は-----	110
CQ5 通常型骨肉腫の標準的外科治療法は-----	112
CQ6 切断・離断を行う際に、どのような検討を行うべきか-----	114
CQ7 病的骨折を併発した骨肉腫に対する患肢温存手術の妥当性は-----	116
CQ8 通常型骨肉腫の標準化学療法は-----	118
CQ9 一期的に手術可能な通常骨肉腫に対して術前化学療法は必要なのか-----	120
CQ10 肺転移に対する自家造血細胞救援併用化学療法は有効か-----	122
CQ11 摘出不能な骨肉腫に放射線治療は有効か-----	124
CQ12 骨肉腫肺転移に対する外科切除と化学療法は-----	126
CQ13 局所再発を起こした場合の治療方法は-----	129
CQ14 治療後の合併症と再発の有無はどのように経過をみるか-----	131
4章 中枢神経外胚細胞腫瘍-----	133
はじめに-----	133
I. 診療アルゴリズム-----	134
II. クリニカルクエスチョン一覧-----	135
III. 推 奨-----	136
CQ1 中枢神経外胚細胞腫瘍の分類と診断方法は-----	136
CQ2 一期的手術の原則とその方法は-----	141
CQ3 標準的な化学療法と治療期間は-----	145
CQ4 術前化学療法の適応は-----	148

CQ5	未熟奇形腫に対する化学療法の適応は	150
CQ6	病期 I 性腺胚細胞腫瘍に対する外科治療ならびに化学療法の適応は	152
CQ7	外科的切除困難で化学療法抵抗性の場合の放射線治療の役割は	154
CQ8	化学療法抵抗性または化学療法後の再発腫瘍に対する化学療法は	156
CQ9	自家造血細胞救援併用大量化学療法の適応と有用性は	158
CQ10	治療に関連する合併症とその後の経過観察は	160
5 章	網膜芽細胞腫	162
はじめに		
I.	診療アルゴリズム	163
II.	クリニカルクエスチョン一覧	164
III.	推奨	165
CQ1	網膜芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か。腫瘍生検による病理診断は必要か	165
CQ2	遺伝子検査は行うべきか	171
CQ3	眼球摘出の適応と播種の危険性は	173
CQ4	片眼性の眼球温存治療は許容されるか	175
CQ5	局所治療単独（小線源治療，レーザー，冷凍凝固）の適応は	177
CQ6	眼球温存治療後，眼底検査で腫瘍が不活化している場合に行う眼内手術は安全か	179
CQ7	眼球温存のための全身化学療法レジメンはどのようなものか	181
CQ8	局所化学療法は有効か	185
CQ9	眼球摘出後の化学療法は必要か	188
CQ10	遠隔転移など眼球外進展例に対する最適な治療法はどのようなものか	190
CQ11	化学療法で三側性網膜芽細胞腫，眼球内新生腫瘍は予防できるか	193
CQ12	眼球温存のための放射線外照射の適応及びその照射方法はどのようなものか	196
CQ13	遠隔転移再発例への治療は	199
CQ14	眼球摘出後の経過観察はどのように行うべきか	201
CQ15	眼球温存治療を行った場合の経過観察はどのように行うべきか	203
CQ16	家族歴のある場合の経過観察はどのようにすべきか	205
CQ17	二次がんのスクリーニング検査は必要か	207
6 章	神経芽腫	209
はじめに		
I.	診療アルゴリズム	210
II.	クリニカルクエスチョン一覧	211
III.	推奨	212
CQ1	神経芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	212

CQ2	PET 検査は有意義か	215
CQ3	局所性神経芽腫の生検と一期的切除の適応についての指標は何か	217
CQ4	ダンベル腫瘍への椎弓切除の有効性は	219
CQ5	神経芽腫の内視鏡手術による腫瘍摘出の是非は	221
CQ6	腹部神経芽腫の手術における腎合併切除の意義は	222
CQ7	放射線治療の有効性とその適応は	223
CQ8	術中照射は有効か	225
CQ9	無治療経過観察の適応と安全性は	227
CQ10	外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は	229
CQ11	外科的全摘不能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は	231
CQ12	病期 MS 腫瘍への放射線治療，化学療法の意義と適応は	233
CQ13	中間リスク群腫瘍に対する標準治療は	235
CQ14	神経芽腫の病期 4 に対する外科治療の原則は	237
CQ15	高リスク群に対する寛解導入療法は	240
CQ16	高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法の有用性は	242
CQ17	高リスク群における同種移植の有効性は	244
CQ18	再発腫瘍に対する救済療法は	246
CQ19	中枢神経系再発への対応は	249
CQ20	神経芽腫への分化誘導療法は有効か	251
CQ21	神経芽腫への免疫療法は有効か	253
CQ22	神経芽腫への MIBG 治療は有効か，その適応は	255
CQ23	治療効果判定の方法は	257
CQ24	眼球クロモナス/ミオクロモナス症候群への対応は	259
7 章	横紋筋肉腫	261
はじめに		
I.	診療アルゴリズム	262
II.	クリニカルクエスチョン一覧	263
III.	推 奨	264
CQ1	横紋筋肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	264
CQ2	PET は転移巣や腫瘍生存 (viability) の診断に有用か	269
CQ3	生検と一期的手術の適応	271
CQ4	傍精巣腫瘍の場合の病期を決定するための同側後腹膜リンパ節切除 (SIRPLND) は再発を減少させるか	273
CQ5	リンパ節郭清の範囲，方法と意義は	275
CQ6	化学療法前腫瘍再切除 (PRE) の適応は	277
CQ7	頭頸部原発腫瘍に対する手術方針はどのようなものか	279
CQ8	四肢原発腫瘍に対する手術方針は	281
CQ9	膀胱・前立腺原発腫瘍に対する切除方針は	283
CQ10	遠隔転移巣に対する局所治療の方針は	285

CQ11	放射線治療の至適開始時期，基本方針は	287
CQ12	頭頸部，眼窩，傍髄膜原発腫瘍に対する放射線治療を化学療法と同時に開始する適応は	289
CQ13	強度変調放射線治療(IMRT)，陽子線治療の適応は	291
CQ14	低リスクに対する標準的化学療法は	293
CQ15	中間リスクに対する標準的化学療法は	296
CQ16	高リスク群に対する標準的化学療法は	298
CQ17	高リスク群に対する自家造血細胞救援併用大量化学療法は有効か	300
CQ18	再発後治療の化学療法レジメンにはどのようなものがあるか	302
CQ19	再発腫瘍に対する局所治療の役割は	305
CQ20	有効な分子標的治療は	307
CQ21	肝静脈閉塞症(VOD)の診断基準にはどのようなものがあるか	309
CQ22	標準治療による長期合併症や再発の経過観察はどのように行うか	311

8章 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 314

はじめに 314

I. 診療アルゴリズム 315

II. クリニカルクエスチョン一覧 316

III. 推奨 317

CQ1	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)の治療方針の決定に必要な分類と検査診断のために必要な検査は	317
CQ2	推奨される手術法(切除範囲)は	320
CQ3	限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は	321
CQ4	限局例に対する標準的化学療法は	323
CQ5	限局例に対する初回化学療法後の組織学的治療効果と予後との関係は	326
CQ6	限局例における骨髄への微小転移が全身再発への影響は	328
CQ7	骨盤原発の限局例に対する適切な局所治療は	330
CQ8	肺転移例に対する全肺照射は有効か	332
CQ9	転移例に対する標準的化学療法は	334
CQ10	転移例に対する造血幹細胞移植併用大量化学療法は有効か	337
CQ11	再発例の治療法は	341
CQ12	局所治療の晩期合併症は	345
CQ13	化学療法による晩期合併症は	347
CQ14	再発の経過観察の方法は	350

9章 その他のまれな腫瘍 351

はじめに 351

I. 推奨 352

CQ1	以下の疾患群の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か	352
-----	----------------------------	-----

10章 腫瘍生検・中枢ルート	355
はじめに	355
I. クリニカルクエスチョン一覧	356
II. 推奨	
CQ1 腫瘍生検におけるサンプルのサイズ, 質は	357
CQ2 腫瘍生検において注意すべき合併症は	359
CQ3 巨大縦隔腫瘍における安全な腫瘍生検方法は	361
CQ4 中枢ルート造設の方法にはどのようなものがあるか	364
CQ5 中枢ルート造設法における合併症とその対策は	366
CQ6 中枢ルートの標準的管理法は	369
CQ7 中枢ルート挿入中の合併症とその対策は	372
付表1. 略語一覧	375
付表2. 抗悪性腫瘍薬(国内販売)一覧	380

ハルコク大用

小児がん診療ガイドライン2016年版 作成委員一覧

ガイドライン作成責任者

米田 光宏 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科

委員

1. 小児肝がん

菱木 知郎 千葉県こども病院小児外科
常盤 和明 京都府中丹広域振興局健康福祉部
渡邊 健一郎 静岡県立こども病院血液腫瘍科

2. 小児腎腫瘍

越永 従道 日本大学小児外科
大植 孝治 兵庫医科大学小児外科

3. 骨肉腫

川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科
細野 亜古 国立がん研究センター東病院小児腫瘍科
小倉 浩一 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科

4. 中枢神経外胚細胞腫瘍

近藤 知史 新潟県立がんセンター新潟病院小児科
小川 淳 新潟県立がんセンター新潟病院小児科
原 純一 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科

5. 網膜芽細胞腫

柳澤 隆昭 東京慈恵会医科大学小児脳腫瘍部門
鈴木 茂伸 国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科
吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野

6. 神経芽腫

家原 知子 京都府立医科大学小児科
七野 浩之 国立国際医療研究センター小児科
檜山 英三 広島大学小児外科
松本 公一 国立成育医療研究センター小児がんセンター
米田 光宏 大阪市立総合医療センター小児外科

7. 横紋筋肉腫

細井 創 京都府立医科大学小児科
土屋 邦彦 京都府立医科大学小児科

	木下 義晶	九州大学小児外科
8. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	陳 基明	日本大学小児科
	尾崎 敏文	岡山大学整形外科
	角 美奈子	がん研究会有明病院放射線治療科
	佐野 秀樹	福島県立医科大学小児腫瘍科
9. その他のまれな腫瘍	細井 創	京都府立医科大学小児科
	栗原 康道	京都府立医科大学小児発達医学
10. 腫瘍生検・中枢ルート	米田 光宏	大阪市立総合医療センター小児外科
	大野 耕一	大阪赤十字病院小児外科
11. 放射線治療全般	副島 俊典	兵庫県立がんセンター放射線治療科
12. 病理全般	中澤 温子	東海大学病理診断学

1 章

小児肝がん

診療ガイドライン

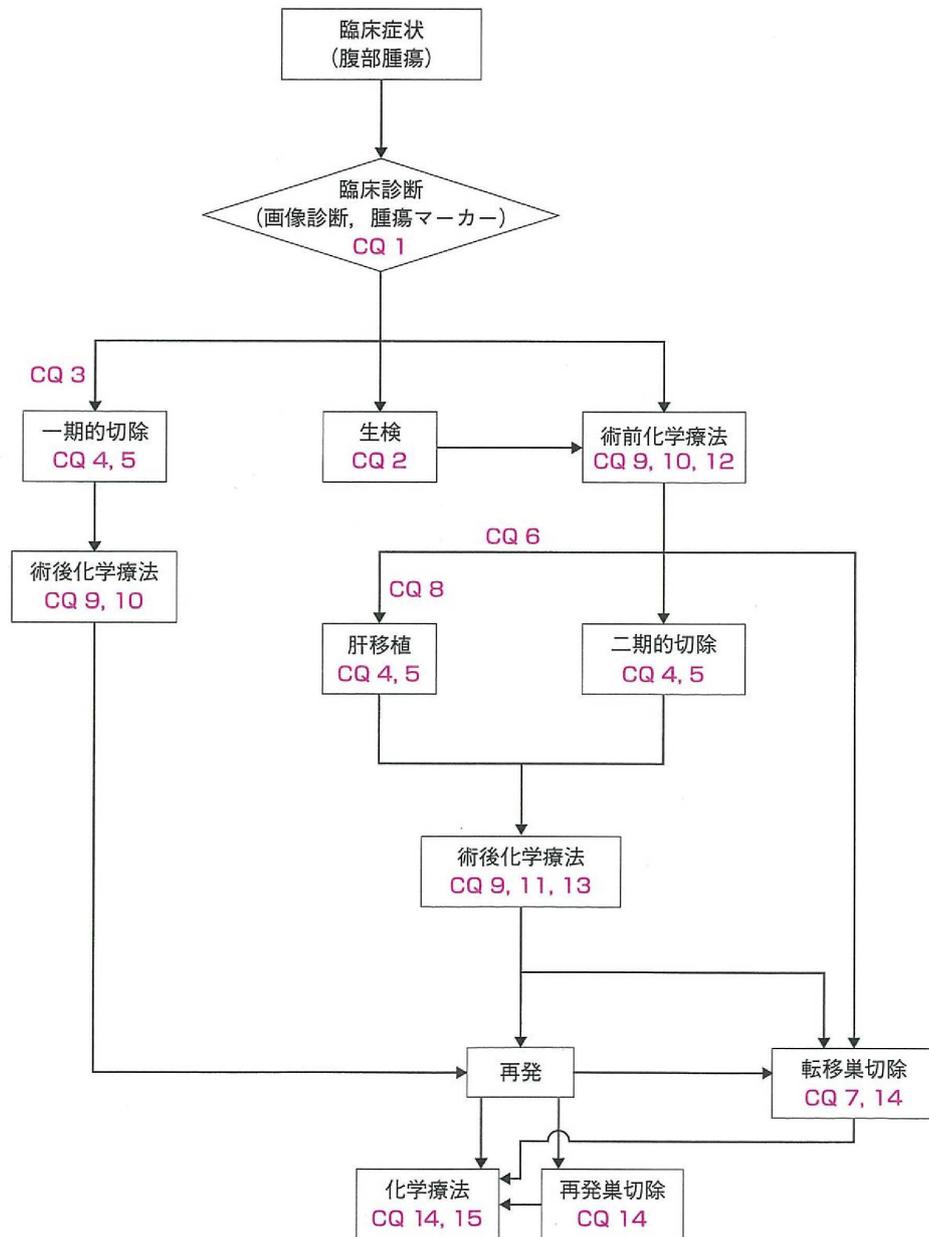
【はじめに】

小児期に発症する原発性肝悪性腫瘍のうち、主に上皮性成分からなるものが小児肝がんとして総称される。これらには小児に特有な腫瘍としての肝芽腫と、成人にみられる肝細胞癌に相当する成人型肝がんに分けられる。最も発生数の多い肝芽腫は胎児性腫瘍の性格を示し、その発生頻度は、15歳未満の小児100万人あたり0.7～1人であるとされる。欧米では全小児がんの1%未満を占めるにすぎないとされるが、わが国では日本小児血液・がん学会の疾患登録に年間50～60例の登録があり、小児悪性固形腫瘍の中では神経芽腫、ウィルムス腫瘍について3番目に多い。一方、肝細胞癌の発生頻度は極めて低く、成人肝細胞癌とくらべて肝炎関連発癌が少ないのが特徴である。

肝芽腫は一般に化学療法感受性が非常に高い腫瘍であり、シスプラチンを含む化学療法が標準治療となっている。完全切除の可否が患者の予後を大きく左右するが、切除困難例・不能例に対しても術前化学療法を施行することにより切除可能となることはまれではなく、その治療成績は化学療法の発達とともに飛躍的に向上した。また化学療法後も切除不能である症例には全肝摘出・肝移植が有効である場合がある。一方、肝細胞癌は一般に化学療法感受性が肝芽腫にくらべて低く切除不能例の予後は極めて不良である。

小児肝がん

I 診療アルゴリズム



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 小児肝がんの治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ2 腫瘍生検は必要か
- ▶ CQ3 初診時（化学療法前）に切除可能であれば切除した方がよいか
- ▶ CQ4 肝芽腫に対する腫瘍の完全切除の意義は
- ▶ CQ5 肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義は
- ▶ CQ6 肝腫瘍切除の前に血管造影は必要か
- ▶ CQ7 肺転移巣に対する外科治療の役割は
- ▶ CQ8 小児肝がんに対する肝移植の適応は
- ▶ CQ9 肝芽腫に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ10 肝細胞癌に対する化学療法の適応は
- ▶ CQ11 小児肝がんに対する大量化学療法の適応は
- ▶ CQ12 静注化学療法と比較した動注化学療法の意義は（塞栓術を含めて）
- ▶ CQ13 肝芽腫に対する放射線治療は有効か
- ▶ CQ14 再発腫瘍に対する治療方針は
- ▶ CQ15 難治性小児肝がんに対する新規治療薬は
- ▶ CQ16 小児肝がん治療における合併症とその対応は

III 推 奨

CQ1 小児肝がんの治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

小児肝がんの治療方針の決定には2つのステップが必要である。一つ目は診断、二つ目はリスク分類の決定である。現在の標準的な診断法およびリスク分類について文献的な検討を行った。

【推奨】

小児肝がんの治療方針決定には、精度の高い画像診断・血清 AFP に加え、病期分類が必要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

小児肝腫瘍の診断に用いる画像診断の優劣を統計学的に検討した研究は文献上なく、画像診断の指針のほとんどが小児放射線科医によるレビューである。Roebuck のレビューによると¹⁾、小児肝腫瘍の診断において有用な画像検査は腹部超音波検査と MRI である。悪性腫瘍が疑われる場合は CT による肺病変の評価は必須である。超音波は腫瘍と血管との関係を観察するのに理想的であり、CT や MRI 画像を参照の上で再度超音波検査を施行することや、カラードプラ超音波を併用することが有用であるとしている。

小児肝がんの腫瘍マーカーとして α -フェトプロテイン(AFP)は特異性が高く、診断価値が高いことは普遍的に知られている。さらに、診断の補助のみならず、肝芽腫においては予後予測因子としても重要である。最近の報告では AFP100ng/mL 未満あるいは 1,200,000ng/mL 以上の症例の予後が不良であることが SIOPEL の臨床試験に参加した 541 例の肝芽腫の後方視的解析で示され、AFP は予後を予測する重要な因子の一つと位置づけられている²⁾。

肝芽腫の臨床病期分類は SIOPEL の用いる術前病期分類 PRETEXT と、COG の用いる術前病期分類が混在する。各研究グループ間の治療成績の比較を目的に、さらには将来的な国際的な共同臨床試験の開始を見越して、現在は世界的に客観的な分類が可能である PRETEXT 分類がすべての主要な研究グループで使用されている。PRETEXT 分類は腫瘍が占拠する区域の数ならびに肝外病変や血管浸潤等の付記因子を、精度の高い画像所見を元に判定するものである³⁾。SIOPEL および JPLT の現行の臨床試験は PRETEXT に基づくリスク分けを行い、それぞれのリスクに応じた強度の治療が行われている⁴⁻⁸⁾。一方、COG の病期分類では初発時に一次的切除ができるか否かで病期が決定される。すなわち、一次的切除が可能であったものが stage I、一次的切除を行った結果顕微鏡的遺残があるものが stage II、切除不能または肉眼的遺残・腹腔内リンパ節浸潤が stage III、遠隔転移のある症例が stage IV である。

なお、肝芽腫の病理組織分類については現時点で治療方針の決定に用いられるのは COG の stageI で pure fetal histology であるものだけである。このグループの患者は予後が極めて良好であり、一期的切除後に化学療法が施行されない⁹⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|--|---------|
| 1. hepatoblastoma OR childhood liver tumor | 2,017 件 |
| 2. 1 × diagnosis | 1,372 件 |
| 3. 2 × risk | 241 件 |

この中から本テーマに関連する 11 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Roebuck DJ. Assessment of malignant liver tumors in children. *Cancer Imaging* 2009;9:S98-103.
- 2) Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience. *Eur J Cancer* 2012;48:1543-9.
- 3) Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007;37:123-32.
- 4) Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004;40:411-21.
- 5) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361:1662-70.
- 6) Zsiros 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* 2010;28:2584-90.
- 7) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.
- 8) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011;27:1-8.
- 9) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology:



CQ2 腫瘍生検は必要か

【背景】

CQ1 で述べられたように、小児肝腫瘍の多くは年齢と画像診断、腫瘍マーカーにより診断の絞り込みが可能であるが、国際的多施設共同研究の多くが肝腫瘍の組織学的確定診断を推奨している。その意義と必要性・方法について文献的な検討を行った。

【推奨】

腫瘍生検は 6 カ月未満の乳児と 3 歳以上の年長児において必須であり（推奨グレード：1C）、その他の年齢でも推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

生検の有用性に焦点をあてて検討した臨床試験は過去になく、生検の必要性を示す根拠はない。乳幼児において AFP の生理的な上昇があること、FNH(focal nodular hyperplasia)¹⁾、infantile hemangi endothelioma²⁾で AFP の異常高値を呈するものがあること、また年長児では hepatocellular carcinoma の可能性があることから、各国際臨床研究グループでは AFP の上昇がみられたとしても組織学的な診断が必要であるという立場をとっている。SIOPEL は過去の臨床試験(SIOPEL-1～3)では生後 6 カ月未満と 3 歳以上の患者についてのみ生検を必須としており、それ以外の年齢については AFP の上昇があれば肝芽腫とみなし治療の開始を許容していた³⁾。しかし、最近の臨床試験(SIOPEL-4 以降)では年齢や AFP 値に関わらず全患者の生検を必須としている³⁾。Small cell undifferentiated subtype の予後が不良であることが SIOPEL, COG 双方の大規模なコホートの後方視的解析で示されており^{4,5)}、今後肝芽腫の組織型がリスク分類に反映される可能性も低くはない。世界の趨勢を鑑みても、AFP の上昇が認められていても、年齢に関わらず全身状態が不良で速やかに治療を開始する必要がある場合を除き生検を行うことが推奨され、特に生後 6 カ月未満および 3 歳以上の患児については生検が強く推奨される。生検に伴うリスクの懸念があるが、SIOPEL-1 での合併症の発症率は 7%でいずれも軽微なものであったとしている⁵⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. hepatoblastoma OR childhood liver tumor 2,017 件
2. 1 × biopsy 904 件

この中から本テーマに関連する 9 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Mneimneh W, Farges O, Bedossa P, et al. High serum level of alpha-fetoprotein in focal nodular hyperplasia of the liver. *Pathol Int* 2011;61:491-4.
- 2) Sari N, Yalçın B, Akyüz C, et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma with elevated serum alpha-fetoprotein. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23: 639-47.
- 3) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-842.
- 4) Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience. *Eur J Cancer* 2012;48 :1543-9.
- 5) Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1016-22.

CQ3 初診時（化学療法前）に切除可能であれば切除した方がよいか

【背景】

小児肝がんの中には占拠部位や腫瘍の大きさにより、初診時に切除可能な例が存在する。これらの症例で、初診時に肝切除をした方が術前化学療法後に肝切除をする場合よりも治療成績が良いかどうかを検討した。

【推奨 1】

肝芽腫予後良好例の治療では一期的切除により化学療法を軽減できる。しかし、術前化学療法により切除範囲や手術合併症を減少させる可能性があり、総合的な判断の下に一期的切除を行うことを考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【推奨 2】

肝細胞癌では初診時に一期的切除が可能であれば切除したほうがよい。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

従来、小児肝がんの治療においては、肝の原発腫瘍を全摘することができなければその予後は著しく不良であるとされてきた。しかし近年、小児肝芽腫では術前化学療法が有効であり^{1,3)}、術前化学療法により完全切除率が上昇することが報告されてきた³⁾。また、診断時に切除可能な症例でも、術前化学療法を行ってから肝切除を行うことにより切除時の手術合併症の発生を抑える可能性がある^{1,4)}。その結果、SIOPELではPRETEXT I期例では初めに肝切除を行ってから術後化学療法を行っていたが¹⁾、現在はドイツの研究グループと同様に一期的切除をしないように推奨している。しかし、SIOPELの登録例にも腫瘍破裂や出血に対する緊急手術、有茎性腫瘍、小さな腫瘍などで一期的切除を受けた症例も含まれている^{4,5)}。

これに対して、CCG/POGの研究では初回手術で病期I、IIの肝芽腫症例は一期的に切除され、病期Iの予後良好組織型（favorable histology）では9例全例が無病生存しており、病期Iの予後不良組織型（unfavorable histology）と病期IIはそれぞれ91%、100%の生存率を示している²⁾。組織型が純胎児型の腫瘍は予後良好とされており⁶⁾、腫瘍が完全切除できれば化学療法は不要とされるため一期的切除の利点と考えられる⁷⁾。将来的な化学療法の軽減を意図する試みにおいては、術後化学療法の軽減だけではなく術前化学療法の軽減も含まれ、今後の臨床研究の展開が期待される。一期的切除の絶対的適応は、術前も術後も化学療法を必要としない症例であり、病理組織所見などの予後因子の解析からこのような症例を抽出していく必要があると思われる。しかし、一期的切除においても手術の技術が標準化されていなければ手術の難易度が施設によって異なり、肝臓手術に精通

した施設での一期的切除の判断を基準にすることも重要である⁸⁾。

肝細胞癌については術前化学療法の効果は現状では乏しく，SIOPELの研究でもシスプラチン+ドキシソルビシンの術前化学療法により完全切除が可能となったのは37例中で14例(2例の全肝切除と肝移植例を含む)であり，そのうちの生存例は8例のみであった⁹⁾。一方，CCG/POGの研究では病期Iの一期的切除例8例中8例が完全切除され，そのうち7例が生存している¹⁰⁾。また，ドイツの研究でも肝細胞癌で一期的切除が可能なものでは一期的切除を行った方が良い治療成績が示されており¹¹⁾，今後肝細胞癌に対する有効な化学療法が開発されるまでは，初診時に一期的切除が可能であれば切除したほうが良い。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 2,461件
2. 1 × primary resection 124件
3. 1 × delayed surgery 27件

この中から本テーマに関連する11文献を選択した。

また，PDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) 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* 2000;18:3819-28.
- 2) 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* 2000;18:2665-75.
- 3) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94 : The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:255-61.
- 4) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002;94:1111-20.

- 5) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) : Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.
- 6) Haas JE, Muczynski KA, Krailo M, et al. Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer* 1989;64:1082-95.
- 7) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:3301-6.
- 8) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL) : Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005;41:1031-6.
- 9) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2798-804.
- 10) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:2789-97.
- 11) von Schweinitz D, Bürger D, Mildenerger H. Is laparotomy the first step in treatment of childhood liver tumors?--The experience from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:82-6.

CQ4 肝芽腫に対する腫瘍の完全切除の意義は

【背景】

肝芽腫では肝切除による腫瘍摘除と化学療法を組み合わせた治療が行われており、肝切除の意義はあくまでも化学療法との組み合わせにおいて論じられる。これまでの臨床研究（試験）の報告から肝芽腫治療における肝切除の意義を文献的に検討した。

【推奨】

肝芽腫では腫瘍の完全切除率と生存率が相関する。また定型的肝切除は非定型的肝切除に比し腫瘍切除率が高く、局所再発率が低い。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

肝芽腫では腫瘍の完全切除率と生存率が相関することから、肝芽腫治療の原則は原発腫瘍の完全切除とされる。ドイツにおける German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94 によれば、切除後の病期 I（完全切除）、II（組織学的遺残）、III（肉眼的遺残）、IV（遠隔転移あり）のそれぞれの無病生存率（DFS）は 96%、100%、76%、36% であり、外科的根治性が重要な予後因子である¹⁾。また切除不可能な肝両葉への浸潤例や遠隔転移例においても、化学療法後の腫瘍切除の可否が DFS と相関し^{2,3)}、わが国の JPLT 研究^{4,5)} や SIOPEL 研究^{6,7)} においても腫瘍切除と生存率の相関を示す同様の結果が得られている。したがって、腫瘍切除を可能にするためすべての症例において術前化学療法を推奨する意見と⁸⁻⁹⁾、最終的な生存率は術前化学療法の有無よりも治療開始時の腫瘍の進展度に依存するとして、初診時に切除可能な症例では腫瘍切除を優先し全例を対象とした術前化学療法は推奨しない立場があり^{10,11)}、組織型が pure fetal histology の場合には完全切除できれば化学療法は不要とされることは考慮する必要がある¹²⁾。また術式については、定型的肝切除が非定型的肝切除に比し腫瘍切除率が高く、局所再発率が低いため、定型的肝切除を選択すべきである¹³⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. Hepatoblastoma 1,978 件
2. 1 × surgery 647 件

この中から本テーマに関連する 13 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al. Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology : Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 2002;95:172-82.
- 2) von Schweinitz D, Hecker H, Harms D, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *J Pediatr Surg* 1995;30:845-52.
- 3) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.
- 4) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* 2002;37:851-6.
- 5) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011;27:1-8.
- 6) Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004;40:411-21.
- 7) 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* 2010;28:2584-90.
- 8) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002;94:1111-20.
- 9) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005;41:1031-6.
- 10) 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* 2000;18:2665-75.

- 11) Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1016-22.
- 12) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3301-6.
- 13) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:255-61.



CQ5 肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義は

【背景】

小児の肝細胞癌は肝芽腫に比べて頻度が少なく、これを対象とした臨床試験の報告は極めて少ない。わが国において行われている JPLT の臨床試験にも肝細胞癌の症例が含まれるが、まとまった治療成績は報告されていない。これまでのわずかな臨床試験の報告から肝細胞癌に対する腫瘍の完全切除の意義を文献的に検討した。

【推奨】

肝細胞癌において腫瘍の完全切除の可否は予後に大きく関与する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

CCG/POG の共同研究によると、肝細胞癌の診断時病期ごとの 5 年生存率は I, III, IV がそれぞれ 88%, 23%, 10% であり 5 年無イベント生存率 (EFS) は 88%, 8%, 0% と報告されている¹⁾。すなわち、治療開始時に完全切除し得ないと術後の化学療法の効果は期待し難く、治療成績は極めて不良であることが示唆される。一方、SIOPEL-1 によるとシスプラチンとドキソルビシンを用いた術前化学療法により 49% の症例で部分寛解が得られ、腫瘍の完全切除率は 36%、5 年生存率と 5 年 EFS はそれぞれ 28%、17% であり、腫瘍を完全切除できたものだけが生存している²⁾。そして、生存率に関与する因子は PRETEXT による病期分類と遠隔転移であり、少なくとも遠隔転移のない症例では腫瘍の進展度、すなわち腫瘍の完全切除の可能性が予後に関与する。以上の結果から肝細胞癌においては外科的完全切除の可否が予後を大きく左右する。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. hepatocellular carcinoma 41,905 件
2. 1 × surgery 13,199 件
3. 2 × children 1,201 件

この中から本テーマに関連する 2 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. J Clin Oncol 2002;20:2789-97.

2) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology : Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. J Clin Oncol 2002;20:2798-804.



CQ6 肝腫瘍切除の前に血管造影は必要か

【背景】

肝臓の手術では腫瘍と肝内の脈管（肝動脈，門脈，肝静脈）との関係を解剖学的に把握しておくことが，手術の安全性や腫瘍の切除可能性の予測に関わる重要な術前情報となる。そこで，外科医にとって肝腫瘍を切除する前の術前検査として血管造影が必要かどうかを検討した。

【推奨】

超音波，CT，MRI 検査により小児肝がんの切除可能性は評価可能であり，術前の画像検査として必ずしも肝血管造影を行う必要はない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

定型的な肝切除は肝区域レベルの切除で行われ，腫瘍の局在により 1～3 区域の切除区域が決定される。この腫瘍占拠部位と主要血管との位置関係，主要血管への腫瘍の浸潤を術前に把握するための画像検査として，直接造影としての肝血管造影検査を行うことがある。しかし，画像診断技術が著しく進歩している今日でも，肝血管造影は術前検査として必要な検査であろうか？

現在，肝腫瘍の切除可能性を評価する方法として，肝血管造影以外に超音波¹⁾，CT^{2,3)}，MRI³⁾などの検査法があり，それぞれ画像検査としての特徴は異なるものの診断精度は今も向上しており，極めて有用な手段となっている。SIOPEL は術前病期分類 PRETEXT が予後を反映すると報告し⁴⁾，その術前病期を決定するために超音波，CT，MRI や肝血管造影の所見を中央診断している⁵⁾。しかし，そのガイドラインでも肝血管造影は必須ではなく，切除可能性を評価する手段としてヘリカル CT による CT アンギオグラフィーや造影 MRI，ドプラ超音波検査などによる画像診断法が示されている^{6,7)}。初診時に肝の 4 区域を占める PRETEXT-IV や大血管へ浸潤した高リスク症例を対象とした最近の SIOPEL 研究でも，術前化学療法中の切除可能性の評価に超音波や CT，MRI を用いている⁸⁾。

これらの切除可能性の評価で考慮すべきは，小児肝がんは初診時には腫瘍が大きく，周囲の血管浸潤との関係から切除可能性を判断することが困難なことである²⁾。肝芽腫では術前化学療法の効果が期待できるために，初診時には切除の可能性が判定困難であっても化学療法の経過中に次第に切除可能性の評価が確実になってくることから，経時的な画像検査による評価が重要と思われる。特に定型的な切除の方が非定型的切除に比べて完全切除率が高いため⁹⁾，切除可能性の評価にあたってはどのような定型的肝切除で腫瘍を切除できるかの視点が必要と考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 2,461件
2. 1 × resectability 51件
3. 1 × angiography 24件

この中から本テーマに関連する9文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) de Campo M, de Campo JF. Ultrasound of primary hepatic tumours in childhood. *Pediatr Radiol* 1988;19:19-24.
- 2) King SJ, Babyn PS, Greenberg ML, et al. Value of CT in determining the resectability of hepatoblastoma before and after chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:793-8.
- 3) Boechat MI, Kangaroo H, Ortega J, et al. Primary liver tumors in children: comparison of CT and MR imaging. *Radiology* 1988;169:727-32.
- 4) Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 2005;23:1245-52.
- 5) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002;94:1111-20.
- 6) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005;41:1031-6.
- 7) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361:1662-70.
- 8) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.
- 9) Fuchs J, Rydzynski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver Tumour Studies HB 89 and HB 94. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:255-61.

CQ7 肺転移巣に対する外科治療の役割は

【背景】

小児肝がんの肺転移巣に対する外科治療がどのような意義を有するかについて検討した。

【推奨】

化学療法後も残存する切除可能な肺転移巣に対しては外科的切除が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

初発時に肺転移を有する肝芽腫は全体の約 20%を占め、肺転移のない症例にくらべ予後が不良である。肺転移に対する第一選択の治療法は化学療法であり、化学療法後に残存する転移巣が切除の対象となる。肝芽腫の肺転移切除に関する前方視的研究はこれまでになく、その有用性について根拠が十分であるとはいえない。しかし、肺転移切除後に長期生存を得るものは少なくない^{1,2)}。Meyersらは初発時からある肺転移巣に対し切除を行った9例中8例が長期生存を得たのに対し、肺転移再発を来し切除を行った13例では13例中8例で寛解となったものの、長期生存は3例だったと報告している²⁾。

至適な肺転移切除の時期についても明確に推奨する根拠に乏しい。最新の SIOPEL 臨床試験(SIOPEL-4)では、39例の肺転移症例が高用量シスプラチンを軸とする強力な化学療法により治療され、肝原発巣切除の時点で肺転移が消失した完全寛解(CR)症例は約半数の20例、部分寛解(PR)と判定されたものが18例であった³⁾。この18例のうち、原発巣切除後の化学療法で肺転移が消失したものが6例あり、計26例、すなわち全体の2/3の症例は化学療法のみで肺転移が消失したという結果であった。化学療法のみで肺転移が消失した症例が SIOPEL-1(PLADO)では31例中12例¹⁾、SIOPEL-3HR(Super PLADO)では69例中36例⁴⁾であったという結果をみるかぎり、化学療法の強度が増すにつれ、化学療法のみで肺転移巣が消失する可能性も高いことが示唆される。現時点では化学療法の効果がみられている間はそれを継続し、効果のなくなった時点で残存肺病変の切除を考慮するのが妥当であると考えられる。

ただし、CQ8に述べるように、原発巣が肝移植の適応となる場合は、その条件として肝外の病変がコントロールされている必要がある。このため、肺病変が切除可能であれば肝移植の前に切除を行いCRの状態にする必要がある。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|--|---------|
| 1. hepatoblastoma OR childhood liver tumor | 2,017 件 |
| 2. × metastatectomy or metastasis | 127 件 |

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) 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* 2000; 89: 1845-53.
- 2) Meyers RL, Katzenstein HM, Krailo M, et al. Surgical resection of pulmonary metastatic lesions in children with hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2007;42: 2050-6.
- 3) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) : Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.
- 4) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al : Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361:1662-70.

CQ8 小児肝がんに対する肝移植の適応は

【背景】

近年、肝移植は小児肝がんに対する有効な治療戦略の一つとして選択され、部分肝切除による全摘が不可能な症例に対する唯一の有効な治療法と考えられている。わが国でも保険適用となっている。そこで、現在の小児肝がんに対する肝移植の適応について検討した。

【推奨】

肝芽腫のうち化学療法後も切除不能でかつ、肝外病変がなく化学療法に反応したもの、または完全摘出後に肝内に再発したものや不完全摘出に終わったもので肝外病変がないものが肝移植の適応となる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

肝芽腫に対する全肝摘出・肝移植は、現在、わが国でも保険収載され標準的な治療法の一つとなっている。米国で1988～2010年の期間に肝移植を受けた肝芽腫の5年生存率は73%であった¹⁾。その他小規模コホートにおける肝移植の治療成績は60～90%とばらつきはあるものの概ね同等の成績である²⁾。わが国では圧倒的に生体ドナーからの移植が多く、Sakamotoらはその成績につき全国調査の結果を報告している³⁾。39例の集計を行い、5年生存率は77.3%と治療成績は良好であった。このように肝移植が切除不能肝芽腫に対する有効な手段であるという事実は広く受け入れられているが、どの症例に肝移植が必要かについては未だ議論が絶えず、科学的根拠に基づくコンセンサスは得られていない。SIOPELグループの外科療法ガイドラインでは、肝移植が必要となりうる症例を以下のように挙げ、早期の移植可能施設へのコンサルテーションを推奨している⁴⁾。

- ・ 肝内多発性のPRETEXT 4肝芽腫
- ・ 大きな単発性のPRETEXT 4肝芽腫。最新の画像検査をもって4区域全てを占めていることが確認されているもの。術前化学療法によって明らかなdown stagingが起こらない限りは移植が最適である。
- ・ 肝門部を占拠する単発性の腫瘍で、化学療法が奏効したとしても門脈・主要静脈が腫瘍からfreeになる見込みのないもの（すなわち、部分肝切除での全摘が不可能と思われるもの）。

多発性のPRETEXT4については術前化学療法によりたとえ1区域がfreeになったとしても、肝移植を積極的に考慮すべきであるとしている。これは全肝摘出した標本の組織学的検討により画像上腫瘍が消失したと思われた部位に顕微鏡的に腫瘍が残存しているケースがあることを根拠としている⁵⁾。

上記のガイドラインには、特に一次的切除において肝移植を推奨する主旨で記載されているが、これは初回手術としての肝移植（primary transplantation）が部分肝切除後の肝移植（rescue transplantation）より有意に治療成績が良いとするOtteらの報告に基づい

ている⁶⁾。しかし、この研究はあくまで後方視的な疫学研究であり、患者背景や治療内容は様々な上、移植のクライテリアも施設により異なる。また、条件の良い症例が一次的肝移植群に多く含まれている可能性が高く、このデータを用いて一概に **primary transplantation** の優位性を示すことは困難である。

わが国では脳死肝移植の頻度は極めて低く、生体ドナーに頼らざるを得ない。このため、肝切除で治癒せしめる可能性のある症例については極力肝移植を回避する考えが一般的であり、肝移植の適応を欧米諸国と全く相違ない形にすることは現実的に不可能である。Sakamotoらによると、わが国で肝移植を施行された39例の解析では、3年無病生存率は **primary transplantation 62.2%**、**rescue transplantation 78.0%**であり、統計学的有意差はなかった³⁾。この結果のみからは切除の難易度の高い症例であっても部分肝切除の可能性を模索することの正当性はあると思われる。ただし、こうした症例では多くの場合、切除の可否を画像所見のみで判定することは難しく、症例によっては術中超音波を含めた術中の判断で切除可否を決定せざるを得ないことも想定される。このため、切除困難が予想される症例については早期から肝移植の可能な施設へのコンサルト、さらには必要に応じて移植施設での手術を検討することが推奨される。

切除不能な小児肝細胞がんに対する肝移植に関しては、それが有効な手段であるという施設単位の報告は散見されるものの、小児肝細胞がんに対する肝移植の適応についての科学的な根拠となるエビデンスはなく、本ガイドラインへの記述は控える。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma OR childhood hepatocellular carcinoma 1,798件
2. × liver transplantation 240件

この中から本テーマに関連する7文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Cruz RJ Jr, Ranganathan S, Mazariegos G, et al. Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma: new trends and future opportunities. *Surgery* 2013;153:150-9.
- 2) Faraj W, Dar F, Marangoni G, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. *Liver Transpl* 2008;14:1614-9.
- 3) Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, et al. Japanese Liver Transplantation Society : Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan. *Liver Transpl* 2014;20:333-46.

- 4) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005;41:1031-6.
- 5) Dall'Igna P, Cecchetto G, Toffolutti T, et al. Multifocal hepatoblastoma: is there a place for partial hepatectomy? *Med Pediatr Oncol* 2003;40:113-6.
- 6) Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al. International Society of Pediatric Oncology (SIOP) : Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:74-83.



CQ9 肝芽腫に対する標準的化学療法は

【背景】

肝芽腫に対する標準化学療法としては、欧米やわが国の多施設共同研究により、シスプラチンを含む化学療法が確立されてきた。さらに、標準リスク群に対しては治療の軽減が、高リスク群に対しては治療強度を上げる試みがなされてきており、従来の標準的化学療法から、リスクに応じたレジメンの選択がなされるようになってきている。

【推奨】

肝芽腫には化学療法が有効であり、シスプラチンを含む化学療法が強く推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

米国の Pediatric Oncology Group (POG)は、肝芽腫症例に対して、CDDP/VCR/5-FUを用いた pilot study を行い(POG 8697)、これにより Stage I, II の 5 年生存率は、90%を超えた¹⁾。その後、CCGとPOGの共同研究 INT 0098 では、CDDP/VCR/5FU と CDDP/DOX がランダム化され、5 年無イベント生存率 (EFS)、全生存率 (OS) は 2 群間で有意差は認めなかったが、毒性が CDDP/DOX の方が多かったため、北米では CDDP/VCR/5FU が標準治療となった²⁾。

SIOPEL による最初の多施設共同試験である SIOPEL-1 において、すべての肝芽腫症例に対し、CDDP と DOX を用いた術前化学療法 (PLADO)を行った後に切除を行う戦略がとられ、3 年 OS は 79%、EFS は 67%と良好な結果が得られた³⁾。SIOPEL では、PRETEXT (PRETreatment EXTent of disease)という病期分類が導入され、SIOPEL-1 において、この PRETEXT が有意な予後因子であることが示された。この結果から、肝芽腫は、標準リスク群(PRETEXT I,II,III)で転移、肝外病変、血管浸潤のいずれも伴わず、 α -fetoprotein(AFP)>100ng/mL)、高リスク群(PRETEXT IV 及び、遠隔転移、肝外病変、血管浸潤のいずれかを伴うか、AFP<100ng/mL)にリスク分類され、以後 SIOPEL の臨床試験では、標準リスク群に対しては、治療毒性の軽減を目指し、高リスク群に対しては治療を強化して予後を改善しようとする戦略がとられることとなった。

SIOPEL-3 では、標準リスク肝芽腫に対し CDDP 単独療法と CDDP/DOX 併用のランダム化非劣性比較試験が行われ、3 年 EFS、OS とも両群間で有意差はなく、CDDP 単独療法が PLADO と同等に有効であると報告された⁴⁾。COG による P9645 研究では、stage I で、病理所見が pure fetal histology であった 11 例において、切除のみで化学療法を行わなかったが、再発はなかった⁵⁾。

高リスク群肝芽腫に対しては、プラチナ系薬剤の dose intensity を高めることで、予後改善が図られてきた。SIOPEL-3-HR では、CDDP/DOX と CARBO を 14 日ごとに交替で使用する (super PLADO)ことで、治療の強化が図られ、高リスク群全体の 3 年 OS は 69%、EFS は 65%と、予後の改善が認められた⁶⁾。SIOPEL-4 では、さらに、1 週ごとに CDDP

を投与する weekly CDDP と DOX の併用を術前に 3 ブロック行う強化された治療が導入され、治療終了時に OS が 79% となり、3 年 OS が 83%、3 年 EFS が 76% と著明な生存率の向上を報告している。転移例についても 3 年 OS が 79%、3 年 EFS が 77% と以前の治療成績に比べ飛躍的に治療成績が向上した⁷⁾。米国では COG と POG の Intergroup liver tumor study group では、stage III, IV の肝芽腫に対して、CARBO と CDDP を 14 日ごとに交替で投与するレジメンと、従来の CDDP/5FU/VCR を比較するランダム化臨床試験が実施された(P9645)。Amifostine により毒性軽減が可能であるかも検討されたが、毒性軽減効果は認められず、結局 CARBO/CDDP 交替療法により治療成績が向上する可能性が統計学的に否定されたため、3 年間でランダム化は中止され、以後は CDDP/5-FU/VCR のみとなった⁸⁾。

現在 SIOPEL のガイドラインでは、PRETEXT I-III で転移など他の予後不良因子がない標準リスク群は CDDP 単独療法、転移を伴うあるいは AFP100mg/mL 未満の超高リスク群には SIOPEL-4 の weekly CDDP/DOX、それ以外の高リスク群には SIOPEL-3-HR で用いられた super PLADO が推奨されている⁹⁾。

わが国の JPLT においては、CITA を first line として用いる治療が標準化学療法として確立され、反応不良例に ITEC、転移例に大量化学療法を用いる JPLT-2 が行われた。JPLT-2 では標準リスク群については欧米の臨床研究の結果とほぼ同等の成績が得られたが、肝移植が正式に導入されておらず、また転移例の予後は依然不良であった¹⁰⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644 件
2. × chemotherapy 553 件

この中から本テーマに関連する 11 文献を参考にし、Childhood Liver Tumors Study Group-SIOPEL を引用した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1993; 11:96-9.
- 2) 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 2000;18:2665-75.
- 3) 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* 2000;18: 3819-28.

- 4) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361:1662-70.
- 5) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3301-6.
- 6) Zsiros 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* 2010;28:2584-90.
- 7) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) : Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.
- 8) Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2879-84.
- 9) International Childhood Liver Tumors Strategy Group: SIOPEL website.
<http://www.siopele.org>
- 10) Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al : Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:1-8.

CQ10 肝細胞癌に対する化学療法の適応は

【背景】

小児の肝細胞癌の治療においては原発腫瘍が完全摘出できるかどうか治療の成否を決定し、術前および術後の化学療法について有効性が明らかな化学療法レジメンは未だ確立されていない。ここでは、肝細胞癌における化学療法の意義について検証した。

【推奨】

小児の肝細胞癌は化学療法の感受性が低く、シスプラチンを用いた化学療法が行われるが、有効性は明らかではない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

小児の肝細胞癌に対する術後化学療法の意義について、明らかな有効性を示した報告はない。CCG/POGのINT-0098研究（1989～1992年）では46例中stage Iの8例で一次的に原発腫瘍の完全摘出が行われ、シスプラチンを含む術後化学療法後に7例が無病生存であった¹⁾。原発腫瘍の完全摘出のみによる治療成績が30%前後であることより²⁾、完全摘出例における術後化学療法の有効性を示唆する結果ではあるが、結論づけるには術後化学療法の有無によるランダム化比較試験が必要と考察している。

術前化学療法の意義については、さらに限定的である。INT-0098研究において、一次的腫瘍切除が行えず術前化学療法を行ったstage III 25例とstage IV 13例では、それぞれ1例のみで待機的な原発腫瘍の完全切除が可能であった¹⁾。一方、1990～1994年に行われたSIOPEL-1研究では全例にCDDP/DOXを用いた術前化学療法が施行され、39例中14例（36%）で原発腫瘍を完全摘出したと報告している³⁾。しかしながら、SIOPEL-1研究を含めて全体の5年生存率は30%以下であり^{1) 3-5)}、術前化学療法が治療成績の向上に寄与したとする根拠は明らかでない。

成人の肝細胞癌では分子標的薬Sorafenibの有効性が示されているが、小児の肝細胞癌におけるSorafenibの意義については未だ確立していない。Schmidらは、SorafenibとPLADO(CDDP/DOX)の併用療法を行った小児肝細胞癌12例の後方視的解析を報告している。12例中6例（内2例は局所再発後肝移植）が、フォローアップ期間中央値20カ月で寛解であった。7例の切除不能例で、PLADO/SorafenibはPR4例、SD2例、増悪1例であった⁶⁾。Sorafenib/PLADOは小児の肝細胞癌において有望な治療と考えられるが、その検証には前方視的臨床試験が必要である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatocellular carcinoma 46,636 件
2. 1 × chemotherapy 9,983 件
3. 2 × childhood or children 765 件

この中から本テーマに関連する 6 文献を参考にした。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:2789-97.
- 2) Chen JH, Chen CC, Chen WJ, et al. Hepatocellular carcinoma in children: clinical review and comparison with adult cases. *J Pediatr Surg* 1998;33:1350-4.
- 3) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology : Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2798-804.
- 4) Yu SB, Kim HY, Eo H, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Sug* 2006;30:43-50.
- 5) Pham TH, Iqbal CW, Grams JM, et al. Outcomes of primary liver cancer in children: an appraisal of experience *J Pediatr Sug* 2007;42: 834-9.
- 6) Schmid I, Häberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58: 539-44.

CQ11 小児肝がんに対する大量化学療法の適応は

【背景】

抗がん剤に感受性のある固形腫瘍において、治療強度の強化のために自家造血細胞移植救済を併用した大量化学療法が試みられている。ここでは、小児肝がんにおける大量化学療法の意義について検証する。

【推奨】

小児肝がんにおいて、大量化学療法の有効性は不明である。

推奨グレード(推奨度：エビデンスレベル)：なし

【解説】

肝芽腫において、ランダム化比較試験で自家造血細胞移植の救済を伴う大量化学療法の有効性を検討した報告はない。自家造血細胞移植の救済を必要としない大量化学療法としては、CCG/POGがプラチナ製剤の用量強化の有効性をシスプラチン/カルボプラチン(CC)療法で検討している¹⁾。中間解析の結果、CC群の無イベント生存率(EFS)は対象群であるシスプラチン/フルオロウラシル/ビンクリスチン(C5V)群に比べ不良であり、有害事象も有意に増加したためプラチナ製剤による強化は有効でないと結論された。またSIOPELでは、自家造血細胞移植の救済を必要としないシクロホスファミドの大量化学療法の第二相試験を行ったが²⁾、重篤な有害事象は認めないものの部分奏効が17例中1例であり、最終的には全例が死亡したことから単独の大量シクロホスファミド投与は無効と結論している。

一方でドイツのGerman Cooperative Pediatric Liver Tumor Studyでは、HB89/HB94研究に登録された141例のうち進行期症例2例と再発症例12例に対して、第一選択レジメンであるイホスファミド/シスプラチン/ドキシソルビシン(IPA)療法に薬剤耐性ありとの仮定にたち全例にカルボプラチン/エトポシド療法を施行し、半数の7症例が無病生存中と報告している³⁾。また、この結果を受けてHB99研究では多発性または血管浸潤を有するstage IIIとstage IVの肝芽腫症例に対して自家造血細胞移植の救済を伴う大量カルボプラチン/エトポシド療法の有効性を前方視的に検討したが⁴⁾、有意な予後改善は認められなかった⁵⁾。JPLT-2の解析でも大量化学療法の有効性は明らかとなっていない⁶⁾。その他にも症例報告は散見され⁶⁾、わが国からも、大量療法の有効性を示唆する結果は報告されている^{7, 8)}。しかしながら、いずれも少数例での検討であり、肝芽腫における大量化学療法の意義は不明である。

肝細胞癌においては、化学療法の適応の項でも記載しているように、元来が化学療法に抵抗性であるため^{9, 10)}、難治例に対する大量化学療法の意義はない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644 件
2. × high dose chemotherapy 36 件

1. hepatocellular carcinoma 46,636 件
2. 1 × chemotherapy 9,983 件
3. 2 × childhood or children 765 件

この中から本テーマに関連する7文献を参考に作成した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Malogolowkin MH, Katzenstein H, Krailo MD, et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2879-84.
- 2) Cacciavillano WD, Brugières L, Childs M, et al. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer* 2004;40:2274-9.
- 3) Fucks J, Bode U, von Schweinitz D, et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr* 1999;211:305-9.
- 4) Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma: an oncological review. *Pediatr Radiol* 2006;36:183-6.
- 5) Häberle B, Bode U, von Schweinitz D. Differentiated treatment protocols for high- and standard-risk hepatoblastoma--an interim report of the German Liver Tumor Study HB99 *Klin Padiatr* 2003;215:159-65.
- 6) Katzenstein HM, Rigsby C, Shaw PH, et al. Novel therapeutic approaches in the treatment of children with hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:751-5.
- 7) Nishimura S, Sato T, Fujita N, et al. High-dose chemotherapy in children with metastatic hepatoblastoma. *Pediatr Int* 2002;44:300-5.
- 8) Niwa A, Umeda K, Awaya T, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with a double-conditioning regimen for recurrent hepatoblastoma after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13:259-62.
- 9) Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:2789-97.

- 10) Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2798-804.



CQ12 静注化学療法と比較した動注化学療法の意義は（塞栓術を含めて）

【背景】

肝芽腫において腫瘍摘除前に動注化学療法または動注化学塞栓療法が用いられることがある。肝芽腫における動注化学療法または動注化学塞栓療法の意義を文献的に検討した。

【推奨】

小児肝がんに対する動注化学塞栓療法を行う十分な科学的根拠はない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

塞栓術を伴わない動注化学療法と静注化学療法の比較を試みた臨床試験はわが国のJPLT-1による試験のみである¹⁾。肝の2区域までに限局した未治療症例を対象に術前1回のみシスプラチンとピラルビシンを動注してから切除を行い、術後5コースの静注化学療法を行う「動注群」と、一次的切除後に6コースの静注化学療法を行う「静注群」の比較が行われた。両者の間に腫瘍摘除率および生存率に差がなかったと報告されている。一方、3区域以上の症例に対しては動注を繰り返す動中群と静注を繰り返す静注群での比較が行われたが、両者の無病生存率(DFS)には統計学的な有意差はなく、むしろ静注群の治療成績が良い傾向がみられた。

一方、動注化学塞栓療法の検討はいずれも切除不能例を対象とした少数例の観察研究で、その多くは静注化学療法抵抗性の症例である。Malogolowkinらは6例の肝芽腫と3例の肝細胞癌の切除不能肝腫瘍を対象に複数回の動注化学塞栓療法を施行し、全例において部分的奏効を認め、うち5例では腫瘍の完全摘出または部分摘出（組織学的遺残あり）が可能であり、3例が腫瘍なしで生存していると報告した²⁾。副作用はトランスアミナーゼ、ビリルビンの上昇、発熱、腹痛、悪心、嘔吐、一過性の凝固障害で、動注化学塞栓療法は腫瘍の切除可能性を高めるのに有効であることを示唆した。これを追試した試験ではやはり少数例の観察ながら同様の結果が得られており、動注化学塞栓療法は切除不能で静注化学療法に抵抗性の肝腫瘍に対し治療の選択肢となり得ると示唆されている^{3,4)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644件
2. × chemoembolization OR embolization 33件

この中から本テーマに関連する4文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al . Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1: A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. J Pediatr Surg 2002;37:851-6.
- 2) Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. J Clin Oncol 2000;18:1279-84.
- 3) Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, et al. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. Pediatr Blood Cancer 2006;46:825-8.
- 4) Xuewu J, Jianhong L, Xianliang H, et al. Combined treatment of hepatoblastoma with transcatheter arterial chemoembolization and surgery. Pediatr Hematol Oncol 2006;23:1-9.

儿科文献网

CQ13 肝芽腫に対する放射線治療は有効か

【背景】

肝芽腫に対する補助療法は化学療法であり、標準治療として放射線治療を併用することはない。肝芽腫における放射線治療の意義について検討した。

【推奨】

肝芽腫に対して放射線治療を初期の補助療法として評価した報告はなく、その意義については不明である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

肝芽腫が不完全切除の場合に放射線治療が有効である可能性について、米国 POG より 73 例の登録例中放射線治療を受けた 5 例についての報告がある¹⁾。それによると、5 例中 3 例が放射線治療により完全奏効を示し、そのうち 1 例は切除後の残存腫瘍が放射線治療後消失し、他の 2 例は放射線治療後切除可能となったことが報告されている。また、Habrand らも小児肝がんに対する放射線治療の成績を報告し、肝芽腫不完全摘出 7 例に術後照射を行い 6 例が生存し、切除不能であった巨大腫瘍の 1 例では術前照射により切除可能となり、1 例は肝再発病巣に照射し生存していると述べている²⁾。そして、この報告の中では肝細胞癌について放射線治療は無効であった。

小児肝がんに関する初期治療としての放射線治療の有効性については、明らかな治療効果を示した臨床研究は見当たらない。SIOPEL-1 研究でも例外的な局所治療として報告されている³⁾。肝芽腫は放射線に感受性があることが示唆され、切除が不能な残存腫瘍に対する代替的な局所治療として実施を検討してもよいが、科学的根拠は不十分である。

【検索式・参考とした二次資料】

検索フィールド：PubMed

“hepatoblastoma” “radiation” “hepatic tumor” “childhood”の Key word を使用して検索し、重要と思われるものを選択して参考とした。

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644 件
2. × radiation 40 件

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 96-9.
- 2) Habrand JL, Nehme D, Kalifa C, et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:525-31.
- 3) Schnater JM, Aronson DC, Plaschkes J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer* 2002;94:1111-20.



CQ14 再発腫瘍に対する治療方針は

【背景】

小児肝がんにおいても再発後の予後は、再発部位、再発時期、前治療、患児の状態などに影響される。ここでは、再発性小児肝がんの治療方針における外科治療および化学療法役割について検討する。

【推奨】

化学療法も行われるが、可能な限り再発部位の完全摘出を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

小児肝がんの再発は局所再発と遠隔転移に分けられるが、一般にその予後は不良である。Blackらは、肺転移による再発5例に対して、積極的な転移巣切除を行い4例の長期生存例を報告した¹⁾。肺転移切除が有効な因子としては、1) 初発時の原発巣の完全切除、2) 原発巣の完全切除後6カ月以降の再発、3) 初発時に薬剤感受性を有すること、4) 化学療法に反応しなくなったと判断されたあとの早い時期の切除、5) 最大限の化学療法中に出現してきた全ての肉眼的病巣の切除があげられている。CCGの報告では、初診時にstage Iの肝芽腫33例中10例が再発し、うち6例で肺転移を伴っていたが、再発部位が肺単独かつ切除可能であった3例のみが長期生存している²⁾。Robertsonらは肝移植後に肺転移と脳転移で再発した症例に対して、積極的な転移巣切除と化学療法および放射線治療を併用し、長期生存したと報告している³⁾。以上は、肝芽腫においては再発であっても積極的に腫瘍摘出を行うことで、長期生存が望める可能性を示唆している。

再発後の化学療法に関しては、確立されたレジメンは存在しない。GPOHのHB94研究では進行期症例を対象に、再発時の化学療法レジメンとしてのカルボプラチン/エトポシドの有効性を検討し、IPA療法に反応不良であった18例中12例において肺転移の消失を含む効果を認めている⁴⁾。SIOPELでは再発あるいは治療抵抗性肝芽腫に対してイリノテカン単剤の第II相試験が行われた。イリノテカンは20mg/m²をday1~5, day8~12に21日ごとに投与された。再発11例、治療抵抗性13例の合計24例が登録され、23例の評価可能症例では、部分寛解(PR)6例、安定(SD)11例、増悪(PD)6例であり、4例が早期PDであった(RR:265%, EPR:17%)。残存腫瘍が完全切除できた8例では7例で腫瘍が消失した。最終フォローアップで、12例が生存し、内6例が無病生存しており、1年無増悪生存(PFS)は24%であった。再発症例の方が、治療抵抗性症例より、RRが高かった(46% vs. 8%)。肺転移のみの例の方が、他の病変部位の例より、奏効率がよかった(50% vs. 13%)。主なgrade3~4毒性は下痢と好中球減少で、半数にみられた。この結果から、肝芽腫再発例に対し、イリノテカンは有効で、毒性も許容範囲内であり、再発時の治療として考慮すべき薬剤と結論されている⁵⁾。また、初発時の治療がシスプラチン単剤であった場合、再発時にはドキシソルビシンの効果が期待できる⁶⁾。以上より、肝芽腫再発時に用

いる薬剤としては、エトポシド、カルボプラチン、イリノテカン、初発時未使用であればドキシソルビシンが考慮される。

肝細胞癌の再発後の予後はさらに不良である。小児肝細胞癌再発例における Sorafenib の意義については確立していない。動注化学塞栓療法などにより腫瘍の縮小を図り、できるだけ完全摘出を行う⁷⁾。

【検索式・参考とした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|-------------------|---------|
| 1. hepatoblastoma | 1,644 件 |
| 2. × relapse | 154 件 |

- | | |
|------------------------------|----------|
| 1. hepatocellular carcinoma | 46,636 件 |
| 2. 1 × chemotherapy | 9,983 件 |
| 3. 2 × childhood or children | 765 件 |

この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Black CT, Luck SR, Musemeche CA, et al. Aggressive excision of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 1991;26:1082-5.
- 2) Feusner JH, Krailo MD, Haas JE, et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1993;71:859-64.
- 3) Robertson PL, Muraszko KM, Axtell RA. Hepatoblastoma metastatic to brain: prolonged survival after multiple surgical resections of a solitary brain lesion. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:168-71.
- 4) Fuchs J, Bode U, von Schweinitz D, et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin Padiatr* 1999;211: 305-9.
- 5) Zsíros J, Brugières L, Brock P, et al. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma--a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2012;48:3456-64.
- 6) Trobaugh-Lotrario AD, Feusner JH : Relapsed hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:813-7.

7) Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, et al. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1279-84.



CQ15 難治性小児肝がんに対する新規治療薬は

【背景】

再発、治療抵抗性肝芽腫の予後は不良であり、新規治療薬の開発が治療成績改善には必要である。本項では小児肝がんに対する新規治療について文献的に検討した。

【推奨】

治療抵抗性肝芽腫に対してイリノテカンの有効性が示されているが、新規分子標的薬は未だ開発中である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

肝芽腫再発例、治療抵抗例に対して、イリノテカンが有効であった症例の報告がなされ、COGの第Ⅱ相臨床試験では50mg/m²を5日間、3週ごとに投与され、1例であるが肝芽腫症例が寛解に入った¹⁾。SIOPELでは再発あるいは治療抵抗性肝芽腫に対してイリノテカン単剤の第Ⅱ相試験が行われた。イリノテカンは20mg/m²をday1～5, day8～12に21日ごとに投与された。再発11例、治療抵抗性13例の合計24例が登録され、23例の評価可能症例で、部分寛解(PR)6例、安定(SD)11例、増悪(PD)6例であり、4例が早期PDであった(RR:265%, EPR:17%)。残存腫瘍が完全切除できた8例では7例で腫瘍が消失した。最終フォローアップで、12例が生存し、内6例が無病生存しており、1年無増悪生存(PFS)は24%であった。再発症例の方が、治療抵抗性症例より、RRが高かった(46% vs. 8%)。肺転移のみの例の方が、他の病変部位の例より、奏効率がよかった(50% vs. 13%)。主なgrade3～4毒性は下痢と好中球減少で、半数にみられた。この結果から、肝芽腫再発症例に対し、イリノテカンは有効で、毒性も許容範囲内であり、再発時の治療として考慮すべき薬剤と結論されている²⁾。イリノテカンは再発・治療抵抗性に効果を示したため、初発の高リスク群で試されることとなった。COGのAHEP0731では、転移のある肝芽腫初発例において、イリノテカンとビンクリスチンの併用療法を先行投与して効果を評価している³⁾。

肝芽腫では、insulin-like growth factor, phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mTOR, VEGF, HGF-cMetといった分子や経路が治療標的になる可能性が示唆されている⁴⁾。しかし、候補薬剤を一つ一つ評価していくのは、まれな腫瘍である肝芽腫においては現実的に不可能と考えられる。今後の治療開発には、さらなる分子レベルでの病態の理解と、国際共同研究が必要である。

肝細胞癌に対しては、前述の様に成人で有効性が示されているSorafenibが、小児肝細胞癌でも有望視されている。Sorafenib/PLADO併用療法の後方視的解析が報告されており⁵⁾、一定の効果が得られているが、小児肝細胞癌治療における意義の確立には前方視的臨床試験が必要である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,644 件
2. 1 × refractory 27 件

1. hepatocellular carcinoma 46,636 件
2. 1 × chemotherapy 9,983 件
3. 2 × childhood or children 765 件

この中から本テーマに関連する7文献を参考にした。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4622-7.
- 2) Zsíros J, Brugières L, Brock P, et al. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma--a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2012; 48: 3456-64.
- 3) Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Krailo M, et al. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)* 4: 2012; 1717-23.
- 4) Venkatramani R, Furman WL, Fuchs J, et al. Current and future management strategies for relapsed or progressive hepatoblastoma. *Paediatr Drugs* 2012; 14: 221-32.
- 5) Schmid I, Haberle B, Albert MH, et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 539-44.

CQ16 小児肝がん治療における合併症とその対応は

【背景】

小児肝がんの治療に伴う合併症には治療中にみられる合併症と治療後の長期的な視野からみた合併症があり，その内容により対応が異なるが，小児がんの中でも小児肝がん治療に伴う特有の合併症とその対応について検討した。

【推奨 1】

小児肝がん治療の外科的合併症は一般的な肝臓手術に伴うものであり，合併症対策と同様である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【推奨 2】

小児肝がん治療の化学療法に伴う合併症はキードラッグであるシスプラチンによるものが主体であり，その対策が必要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

小児肝がんの基本的治療はシスプラチンを中心とした化学療法と腫瘍の外科的切除によって行われている¹⁾。したがって，一般的な小児がん治療に付随する行動医学的な対応が必要となる小児期特有の心理的，情緒的な問題を除けば，小児肝がんの主な合併症は手術と化学療法に伴うものであり，その対応が必要とされる。

手術に伴う合併症には術後出血，胆管狭窄や胆管炎，横隔膜損傷，血管損傷などがあり，COGのINT-0098研究では178例中35例で手術合併症が認められており，その中で8例は手術合併症が死亡原因につながった可能性が指摘されている²⁾。SIOPELでは手術による合併症を防ぐために肝臓手術に精通した外科医が最新の設備を有する施設で手術を行うべきという指針を出しており³⁾，高リスク症例を対象としたSIOPEL-3研究の最終報告では151例の登録症例中5例のみが腫瘍生検を含めた外科手術に伴う合併症で死亡したとされている⁴⁾。

次に化学療法に伴う主な合併症として，小児肝がんに対するキードラッグであるシスプラチンによる主な有害事象である腎障害と聴力障害があげられる。シスプラチンによる腎障害では糸球体濾過量低下と尿細管障害による低マグネシウム血症がみられるが，治療終了後には改善が見込まれる⁵⁾。標準リスク症例を対象としたSIOPEL-3研究では，シスプラチンの術前術後化学療法で治療され腎機能が評価された80例の糸球体濾過量は，3例（3.7%）が60mL/分/1.73m²以下であり，19例（23.7%）が60～79 mL/分/1.73m²と全体の27.5%で腎機能の低下を認めている¹⁾。COGはプラチナ製剤を含む腎毒性を有する抗がん剤の種類別の晩期腎合併症に対するスクリーニング検査のガイドラインを示しているが⁵⁾，シスプラチンにより治療された小児肝がんの患児では長期的な腎機能の評価が必要

である。

聴力障害については、小児はプラチナ製剤による耳毒性への感受性が成人より高く^{6,7)}、シスプラチンの累積投与量が400mg/m²を超えると音声周波数帯域(500~2,000Hz)に影響して深刻な難聴の危険性が生じる^{6,8)}。標準リスク症例を対象としたSIOPEL-3研究ではシスプラチンが最低量で400mg/m²投与され、Brockらの基準⁹⁾を用いた評価では168例中53例(32%)がgrade1以上の聴力障害を指摘され12例(7%)はgrade3以上であった⁹⁾。また、高リスク症例を対象としたSIOPEL-4研究では、術前に少なくとも430mg/m²のシスプラチンが投与された症例の中で、聴力障害の評価が可能であった61例中36例(59%)がgrade1以上の聴力障害を認め16例(26%)はgrade3以上であった¹⁰⁾。このシスプラチンの耳毒性に対していくつかの耳保護剤の臨床試験が行われているが、今のところ有効な薬剤は開発されていない⁸⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. hepatoblastoma 1,556件
2. × outcome 256件

この中から本テーマに関連する10文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) Perilongo G, Maibach R, Shafford E, et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361:1662-70.
- 2) Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1016-22.
- 3) Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, et al. Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era – Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005;41:1031-6.
- 4) 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* 2010;28:2584-90.
- 5) Jones DP, Spunt SL, Green D, et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 724-31.

- 6) McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, et al. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatr* 1983;102:314-7.
- 7) Grewal S, Merchant T, Reymond R, et al. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010; 125: e938-50.
- 8) Kushner BH, Budnick A, Kramer K, et al. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006;107:417-22.
- 9) Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, et al. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:295-300.
- 10) Zsiros J, Brugieres L, Brock P, et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14:834-42.

2章

小児腎腫瘍

診療ガイドライン

【はじめに】

小児腎腫瘍のうち、腎芽腫は最も頻度の高い腫瘍である。腎芽腫は米国では小児がんでは4番目に多く、年間に約500例が診断されている。わが国では年間40～60例の登録例があり、実際にさらに多いと見積もっても、その発生数は日米では大きな差がある。

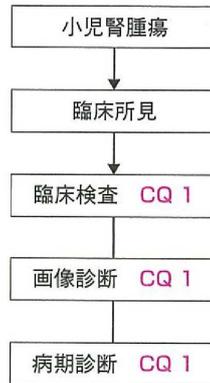
多施設共同研究は、米国の National Wilms Tumor Study (NWTs)グループと欧州の International Society of Paediatric Oncology (SIOP)が代表的である。わが国では、日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)が NWTs 治療レジメンをはじめ、わが国の実情にあった研究プロトコルを策定している。いずれのグループにおいても、アクチノマイシン、ビンクリスチンの2剤あるいはドキソルビシンを追加した3剤併用化学療法に加え病期によって放射線治療を追加するという標準治療を提唱している。

エビデンスを求めると、症例数の多い欧米からの報告が多く、わが国からの報告は少ない。本ガイドラインは、2011年の初版に続き、新たなエビデンスに基づき、小児がんを専ら扱う実地医家のために小児腎腫瘍のうち、腎芽腫、腎明細胞肉腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍について解説した。

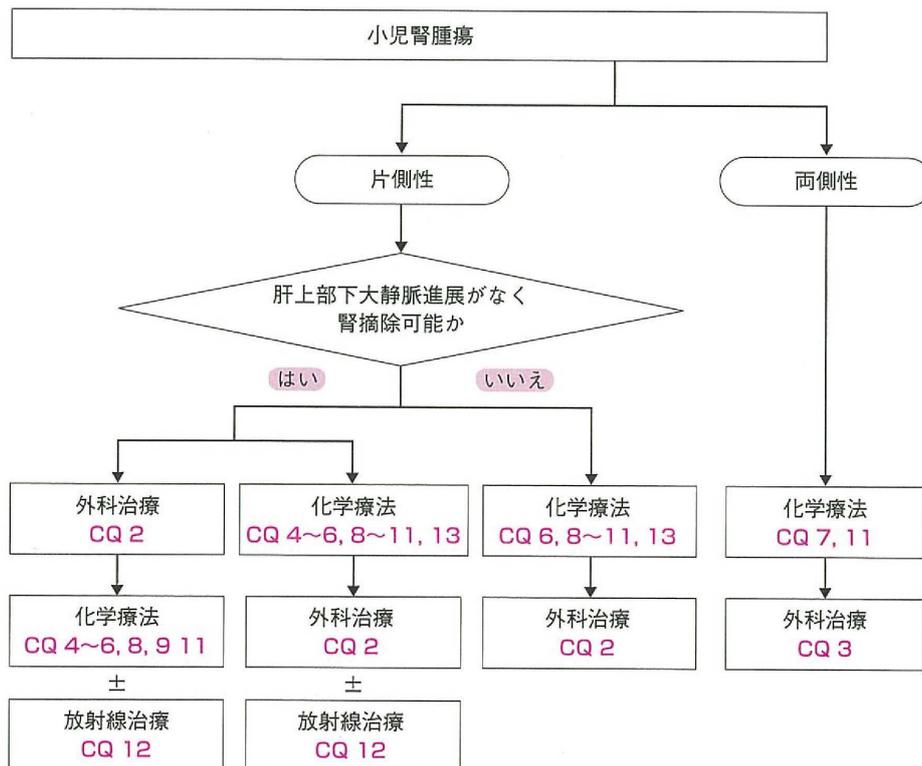
小児腎腫瘍

I 診療アルゴリズム

1—診断



2—治療



CQ は対応するクリニカルクエスションの番号を示す。

II クルニカルクエスション一覧

- ▶ CQ1 小児腎腫瘍の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ2 標準的な外科療法とは何か
- ▶ CQ3 両側腎腫瘍に対する外科療法は
- ▶ CQ4 病期 I の予後良好組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか
- ▶ CQ5 病期 II の予後良好組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか
- ▶ CQ6 病期 III, IV の予後良好組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか
- ▶ CQ7 両側性腎芽腫（病期 V）にはどのようなマネジメントが推奨されるのか
- ▶ CQ8 腎明細胞肉腫にはどのような化学療法が推奨されるのか
- ▶ CQ9 腎横紋筋肉腫様腫瘍にはどのような化学療法が推奨されるのか
- ▶ CQ10 腎芽腫症に対する治療方針はなにか
- ▶ CQ11 安全性を考慮した基本的な化学療法の方針は何か
- ▶ CQ12 標準的放射線治療とは何か。その適応は何か
- ▶ CQ13 再発後の治療法にはどのようなものがあるか
- ▶ CQ14 晩期合併症にはどのようなものがあるか
- ▶ CQ15 再発に対する追跡はどのように行うのか

III 推 奨

CQ1 小児腎腫瘍の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

小児腎腫瘍の治療に必要な分類は、病理組織分類と病期分類である。検査法では、画像診断と臨床検査が用いられる。ここではこれらの要点を解説する。

【推奨 1】

病期組織分類では、NWTS 分類と SIOP 分類が有用である。予後不良の組織型としてびまん性退形成腎芽腫 (diffuse anaplasia in nephroblastoma), 腎明細胞肉腫 (clear cell sarcoma of the kidney), 腎横紋筋肉腫様腫瘍 (rhabdoid tumor of the kidney) がある。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1A

【推奨 2】

病期分類は腫瘍の解剖学的進展度を表しており、手術所見と手術術式 (腫瘍完全切除か否か) を分類の条件としている 2 つの分類が最も多く使用されている。化学療法前には NWTS 病期分類, 化学療法後には SIOP 病期分類が使用されている。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1B

【推奨 3】

画像診断は、外科的手術のアプローチや術前化学療法の必要性などの、病理組織診断確定までの診療方針の決定に利用されている。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1A

【推奨 4】

一般臨床検査では、特異的な腫瘍マーカーはない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): D

【解説】

1. 病理組織分類

病理組織分類には、米国の NWTS と欧州の SIOP 分類が使用されている。NWTS 分類 (表 1) は、化学療法前の病理組織分類である。予後良好組織型と予後不良組織型に分類される。

一方、SIOP 分類 (表 2) では術前化学療法が前提となっているため化学療法後の組織分類であるが、術前治療群と術前非治療群に分類し、現在では表 2 のような病理組織分類

行っている¹⁾。SIOPでは3つの予後グループに分類している。

わが国では、2008年日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が、SIOP分類に準じた新しい分類(表3)を発表した。それによると、従来の分類は腎横紋筋肉腫様腫瘍と腎明細胞肉腫は腎芽腫の腎不全型として分類されていたが、新分類ではNWTSやSIOP分類と同様に腎芽腫には含めないこととした²⁾。

予後良好組織型(favorable histology: FH)は、組織学的に正常の腎になっていく組織によく似た未分化小円形細胞(blastemal cell)、間質細胞(stromal cell)、上皮様細胞(epithelial cell)の3要素から成り、腎の発生の各段階に類似した組織像を呈す²⁾。

退形成(anaplasia)とは、異常な多極性核分裂像(multipolar polyploid mitotic figures)を認め、核の最大径が周囲の細胞の3倍以上になる場合をいい、限局型とびまん性に分けられる^{2, 3)}。退形成成分を認める腎芽腫は、後述の腎明細胞肉腫や腎横紋筋肉腫様腫瘍とともに予後不良である組織型(unfavorable histology: UH)に分類される。

腎明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney:CCSK)は、核小体の不明瞭な円形～卵円形の核を有する細胞質の少ない腫瘍細胞で、繊細だがはっきりとした樹枝状に広がる毛細血管の網目による隔壁で腫瘍細胞が無数の小島に区切られる組織像を呈することが特徴である^{2, 4)}。

腎横紋筋肉腫様腫瘍(rhabdoid tumor of the kidney:RTK)は、ふくろうの眼(owl-eye)と形容される巨大な単一の核小体を有する卵円形の核と球状の好酸性細胞質封入体が存在する大型の細胞が特徴的である²⁾。22番染色体の欠失が高頻度に認められ、22q11.2に存在するSMARCB1(*hSNF5/INI1*)遺伝子に変異あるいは欠失がみられる。SMARCB1遺伝子の免疫染色(INI1/BAF47/SNF5)がRTKの診断に有用である²⁾。

先天性間葉腎腫(congenital mesoblastic nephroma:CMN)は紡錘形腫瘍細胞が腎実質内に浸潤性に増殖し、糸球体、尿細管などを破壊することなく流線型に存在するclassic type、楕円形核で分裂細胞に富む腫瘍細胞が流線配列を示さずびまん性に存在するcellular type、両者が不規則に混在するmixed typeに分類される。Cellular typeのCMNではinfantile fibrosarcomaと同様に染色体転座t(12;15)(p13;q25)によりETV6-NTRK3融合遺伝子が形成される²⁾。

表1 NWTS分類

I. 予後良好群(favorable histology)
II. 予後不良群(unfavorable histology)
びまん性退形成腎芽腫(diffuse anaplasia in nephroblastoma)
腎明細胞肉腫(clear cell sarcoma of the kidney)
腎横紋筋肉腫様腫瘍(rhabdoid tumor of the kidney)

表2 SIOP分類(Revised SIOP Working Classification of Nephroblastoma)

<p>A. For pretreated cases</p> <p>I. Low risk tumors</p> <p>Cystic partially differentiated nephroblastoma</p> <p>Completely necrotic nephroblastoma</p> <p>II. Intermediate risk tumors</p> <p>Nephroblastoma—epithelial type</p> <p>Nephroblastoma—stromal type</p> <p>Nephroblastoma—mixed type</p> <p>Nephroblastoma—regressive type</p> <p>Nephroblastoma—focal anaplasia</p> <p>III. High risk tumors</p> <p>Nephroblastoma—blastemal type</p> <p>Nephroblastoma—diffuse anaplasia</p>	<p>B. For Primary nephrectomy cases</p> <p>I. Low risk tumors</p> <p>Cystic partially differentiated nephroblastoma</p> <p>II. Intermediate risk tumors</p> <p>Non-anaplastic nephroblastoma and its variants</p> <p>Nephroblastoma—focal anaplasia</p> <p>III. High risk tumors</p> <p>Nephroblastoma—diffuse anaplasia</p>
--	--

表3 小児腎腫瘍の組織学的分類(日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会)

<p>I. 腎芽腫</p> <p>A) 腎芽腫の組織型</p> <p>1.混合型</p> <p>2.上皮型</p> <p>3.間葉型</p> <p>4.後腎芽細胞優位型</p> <p>B) 腎芽腫特殊型および腎芽腫関連病変</p> <p>1.退形成を伴う腎芽腫</p> <p>a.限局型退形成</p> <p>b.びまん型退形成</p> <p>2.造腎組織遺残と腎芽腫症</p> <p>a.辺葉造腎組織遺残</p> <p>b.葉内造腎組織遺残</p> <p>3.嚢胞性部分的分化型腎芽腫および嚢胞性腎腫</p> <p>4.両側性腎芽腫</p> <p>5.腎外腎芽腫</p> <p>C) 腎芽腫の病期と予後</p> <p>D) 形成異常または染色体異常を伴う腎芽腫</p> <p>1.11p13領域の異常を伴うもの-WT-1</p>	<p>II. 後腎由来腫瘍</p> <p>1.後腎腺腫</p> <p>2.後腎間質腫瘍</p> <p>III. 先天性間葉芽腎腫</p> <p>1.古典型</p> <p>2.富細胞型</p> <p>3.混合型</p> <p>IV. 腎明細胞肉腫</p> <p>V. 腎ラブドイド腫瘍</p> <p>VI. 腎細胞癌</p> <p>1.淡明細胞腎細胞癌</p> <p>2.乳頭状腎細胞癌</p> <p>3.Xp11.2転座/TEF3遺伝子融合に関連した腎細胞癌</p> <p>4.その他の腎細胞癌</p> <p>VII. その他</p> <p>1.血管平滑筋脂肪腫</p> <p>2.滑膜肉腫</p> <p>3.乳幼児骨化性腎腫瘍</p> <p>4.ユーイング肉腫ファミリー腫瘍</p> <p>5.奇形種</p>
--	---

遺伝子を含めて 2.11p15 領域の異常を伴うもの 3.家族性腎芽腫	6.悪性リンパ腫 7.その他
---	-------------------

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®), UpToDate® を参考にして作成した。

2. 病期分類

病期分類は腫瘍の解剖学的進展度に基づいており、遺伝性、病理組織、腫瘍マーカーなどは考慮されていない⁵⁾。病期が上がれば腫瘍はより進展しておりその予後もより不良となる。現在、日本で使用されている分類は、NWTS 病期分類、SIOP 病期分類である。いずれの病期分類も予後と相関しており、適切な治療選択には欠かせないものとなっている⁵⁾。

NWTS 病期分類の特徴は、化学療法前の手術時の肉眼所見および摘出標本の組織学的腫瘍進展度をもとに分類されることである⁶⁾。NWTS を引き継いでいる COG では、従来の病期分類を一部改訂している⁵⁾。主な改訂点は、腫瘍の漏れ spillage と生検の取り扱いに統一性を持たせたことである。すなわち、NWTS-5 では spillage を側腹部に限局するものであれば、病期 II としていたが、spillage はすべて病期 III とした。また生検も従来局所的な漏れ local spillage であれば病期 II としていたが、これも病期 III に統一した。

一方、SIOP 分類は化学療法後の病期分類であることが、NWTS 分類との基本的な相違である。化学療法後に手術を施行するが、摘出検体の腎洞・腎門部に腫瘍壊死組織や化学療法により変化した脂肪組織がみられても、予後不良因子とはならない、という立場をとっている¹⁾。しかし、切除断端やリンパ節に同様の変化がみられた場合には、腫瘍残存の可能性ありとして、病期を上げる（アップステージ）こととしている。化学療法により壊死に陥ったリンパ節がみられる場合は、そうでない場合より予後不良の可能性が高いと判断している¹⁾。

1) NWTS 病期分類（表 4）

この分類の特徴は、化学療法前の手術時の肉眼所見および摘出標本の組織学的腫瘍進展度をもとに分類される⁶⁾。主に北米を中心として使用されている。

表 4 NWTS 病期分類

病期 I	腫瘍は腎に限局しており，完全摘除されている。腎被膜は完全に保たれ，術前もしくは術中の腫瘍破裂はない。腎洞の血管浸潤を認めない。切除断端を越えた腫瘍遺残はみられない。
病期 II	<p>腫瘍は腎被膜を越えて進展しているが，完全に摘除されている。切除断端を越えた腫瘍遺残はみられない。以下のいずれかの場合があてはまる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腫瘍の局所進展，すなわち腎被膜の最外側表面から腎周囲組織へ進展しているか，1～2mm を超えて腎洞への腫瘍浸潤がある。 2. 腫瘍が含まれている腎洞の血管または腎外の血管に腫瘍浸潤または腫瘍塞栓がある(腎洞の血管浸潤は，NWTS-4 までは病期 I となっていたが，NWTS-5 から病期 II に分類されている)。 (3. NWTS-5 までは「腫瘍生検もしくは腫瘍被膜破綻により側腹部に限局した腫瘍汚染 spillage がみられる」が含まれていたが，米国 Children's Oncology Group(COG)では現在病期 II から除外され，病期 III に含まれている 6)
病期 III	<p>腫瘍が腹部の範囲で遺残している。以下の項目が一つ以上あてはまる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生検において，腎門部のリンパ節，大動脈周囲リンパ節またはそれより遠隔のリンパ節に腫瘍がみられる。胸部ならびに腹部外のリンパ節転移が認められる場合には IV と分類する。 2. 術前または術中に側腹部を超えた腫瘍の漏れ spillage がある場合や，腫瘍が被膜を破って進展している場合などで，腹腔全体におよぶ腫瘍汚染が認められる。 3. 腹膜播種がある。 4. 肉眼的あるいは組織学的に腫瘍が切除断端をこえて進展している。 5. 周囲重要臓器への浸潤があり，腫瘍全摘ができない。 6. 腫瘍全切除（腎摘）前に施行したすべての生検（針生検，吸引生検も含む）。 7. 術前または術中における程度，部位を問わず，すべての腫瘍の漏れ spillage。 8. 腫瘍を一塊に切除しなかった（例えば腫瘍とは別に切除した副腎内に腫瘍が発見された場合，下大静脈内腫瘍血栓を腎とは別に摘出した場合など）。しかし，腫瘍が連続性に胸部下大静脈または心腔に進展している場合には，腹部外であるが病期 III に分類する。
病期 IV	病期 III の領域を越えて，肺，肝，骨，脳などへの血行転移を認める。または腹部・骨盤外のリンパ節転移が存在する（副腎内に腫瘍が存在する場合はこれを転移として扱わず，それ以外の因子で病期分類する）。
病期 V	初診時に両側腎に腫瘍を認める。 左右それぞれの腫瘍について，上記判定基準に基づいて病期を決定する。

2) SIOP 病期分類 (表 5)

SIOP では、術前化学療法を基本としており、外科手術における評価で以下の条件により病期分類している^{1,7)}。主として欧州(英国も含め)で使用されている。

表 5 SIOP 病期分類

病期 I	<p>(a) 腫瘍は腎内に限局しているか、腎外の場合でも正常な腎形状を保ち腫瘍周囲は線維性偽被膜に被われている。腎被膜または偽被膜は腫瘍浸潤があっても被膜外には進展しない。手術では腎臓に限局され完全に切除されている。切除断端は腫瘍陰性である。</p> <p>(b) 腫瘍は腎盤に突出(膨隆 bulging)して、尿管に落ち込む dipping ことがある(しかし壁浸潤はない)。</p> <p>(c) 腎洞の血管は巻き込まれていない。</p> <p>(d) 腎内の血管は巻きこまれていることがある。 細径針吸引生検または経皮的針生検(Tru-Cut)による生検をしてもアップステージしない。壊死に陥った腫瘍組織や化学療法による組織変化を腎洞・腎門脂肪組織(または腎周囲組織)に認めてもそれをアップステージの根拠とはしない。</p>
病期 II	<p>(a) 腫瘍が腎外に進展しているか、腎被膜(時に線維性偽被膜も)から腎周囲脂肪組織に浸潤している。しかし腫瘍は完全に切除されている。切除断端は腫瘍陰性である。</p> <p>(b) 腫瘍は腎洞に浸潤しているか、腎実質外の血管、リンパ管に進展がある。しかし腫瘍は完全に切除されている。</p> <p>(c) 腫瘍は周囲臓器に浸潤しているか、下大静脈に進展している。しかし腫瘍は完全に切除されている。</p>
病期 III	<p>(a) 腫瘍が腎外に進展しており完全に切除されていない。肉眼的または顕微鏡的に切除断端腫瘍陽性である。</p> <p>(b) 腹部のいずれかのリンパ節に転移がある。</p> <p>(c) 術前または術中に腫瘍破裂を来した。</p> <p>(d) 腫瘍は腹膜に浸潤している。</p> <p>(e) 腫瘍の腹膜播種がある。</p> <p>(f) 腫瘍血栓が、血管や尿管切除断端や組織横断面にみられる。または腫瘍血栓を段階的に摘除した場合。</p> <p>(g) 前化学療法前または手術前に腫瘍生検(手術にて楔状生検)をした場合壊死に陥った腫瘍組織や化学療法による組織変化をリンパ節または切除断端に認めた場合は病期 III とする。</p>
病期 IV	肺, 肝, 骨, 脳などに血行性転移がある場合や腹部・骨盤以外にリンパ節転移が認められる場合。
病期 V	初診時両側腎腫瘍が認められるもの。左右それぞれの腫瘍について, 上記判定基準

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®) と PubMed(Wilms(or renal) tumor and (stage) classification)を参考にして作成した。

3. 画像診断と臨床検査

小児腎腫瘍では、その他の腹部腫瘍との鑑別には画像検査は有用である。画像診断の第一の目的は腎原発の腫瘍の診断を確定することである。画像診断は、病理組織診断確定までの、外科的手術のアプローチや術前化学療法の必要性などの診療方針の決定に利用されている。反対側腎の腫瘍や血管内腫瘍進展、肺転移の有無などの重要な情報が得られる。初診時にはまず腹部超音波検査を施行する。水腎、多発性嚢胞腎などの非腫瘍性腫瘍を除外しておくことも重要であるが、ドプラ超音波検査で腎血管、下大静脈への腫瘍進展の有無を確認することが重要である。腹部造影 CT では、超音波検査で同定できなかった造腎組織遺残 (nephrogenic rests) などの検出に有用とされる。肺転移では転移巣の同定に有用である 8,9)。

胸部 X 撮影では認めない肺転移巣が CT で認められる場合の全肺照射の役割については明確ではない。しかし、肺転移がみられる腎芽腫では肺転移巣に対する初期化学療法の反応性が予後に影響を与える 10)。

一般臨床検査では、特異的な腫瘍マーカーはない。Denys-Drash 症候群では蛋白尿に注意が必要である。腎横紋筋肉腫様腫瘍または先天性間葉系腎腫では血清カルシウム高値がみられることがある 11)。後天的 von Willebrand 病が 8%にみられるため凝固系検査も注意が必要である 12)。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®), UpToDate® と PubMed(Wilms(or renal) tumor)を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:79-82.
- 2) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腫瘍組織アトラス第4巻 小児腎腫瘍. 金原出版, 2008.
- 3) Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1988; 19:1199-209.
- 4) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review

of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000;24:4-18.

- 5) Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005;10: 815-26.
- 6) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.
- 7) Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001;19:488-500.
- 8) Wilimas JA, Douglass EC, Magill HL, et al. Significance of pulmonary computed tomography at diagnosis in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 1988;6:1144-6.
- 9) Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, et al. The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1991;9: 1776-81.
- 10) Warmann SW, Furtwängler R, Blumenstock G, et al. Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases: results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Ann Surg* 2011;254:155-62.
- 11) Jayabose S, Iqbal K, Newman L, et al. Hypercalcemia in childhood renal tumors. *Cancer* 1988;61:788-91.
- 12) Coppes MJ, Zandvoort SW, Sparling CR, Poon AO, Weitzman S, Blanchette VS. Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol* 1992;10: 422-7.

CQ2 標準的な外科療法とは何か

【背景】

外科療法において各々の手術の質的エビデンスを求めることは難しい。しかし小児腫瘍治療専門施設においては、手術療法においても最低限の質的保証が求められている。ここでは、小児腎腫瘍の外科手術療法において標準的な外科療法について解説する。

【推奨】

腫瘍を破裂させずに完全に摘出することと、腫瘍の進展度を評価することである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

NWTSにより導き出された手術の原則は、腫瘍を破裂させずに完全に摘出することと、腫瘍の進展度を評価することである。手技は、経腹的に腎摘出及びリンパ節のサンプリングを行う¹⁾。切除可能な腫瘍の場合には、生検をすることによりアップステージするので術前の生検をすべきではない^{1,2)}。術中对側腎のルーチンの探索は、術前画像検査により両側性の経過が示唆されない場合には必要でない¹⁾。術前の画像診断検査により、対側腎病変が示唆される場合は、両側性腫瘍を除外するために対側腎を術中探查すべきである。腎腫瘍が大きくなると術中腫瘍破裂の危険性が大きくなる。腎腫瘍が直径12cmを超える例や右側症例は術中腫瘍破裂が多い³⁾。腎部分切除術についてはNWTSでは否定的な見解が多く、北米では推奨されていない。ただし、超音波検査で発見された非常に小さな腫瘍、片側腎症例、馬蹄腎症例、Denys-Drash症候群やFrasier症候群の場合には、腎部分切除術が検討されることがある^{4,5)}。術前化学療法後の片側性腎腫瘍（腎芽腫）の腎温存腎部分切除術は欧州のSIOPでは広く行われているが、北米ではあまり行われていない。手術では、腎門リンパ節、片側大動脈周囲リンパ節のサンプリングは必ず実施する^{1,2,6)}。また、浸潤が疑われるどのリンパ節についても切除し精査すべきである。腫瘍が大きく一期的切除不能の場合や、両側の腫瘍または肝静脈より上部の下大静脈腫瘍血栓のある場合には、術前の化学療法を行うべきである^{1,7-9)}。術前化学療法により腫瘍の除去が容易になり、外科的合併症の発症の頻度を減少できる^{7,8,10-12)}。

NWTSが提唱する要点は以下のとおりである。

1. 対側腎を検索する

術前に両側性病変が示唆される場合には、患側の腎摘を行う前に視診と触診で対側腎を検索する。局所の病期は外科医が手術所見から決定する。腸骨動脈周囲、大動脈周囲、腹腔動脈周囲のリンパ節はルーチンにサンプリングするが、系統的なリンパ節郭清は推奨しない。術中操作に伴う血行性転移を最小限に留めるため、できるだけ原発巣を授動する前に腎動静脈を剥離・結紮するよう努める。

2. 腎静脈・下大静脈腫瘍への腫瘍進展の有無を確認する

術前に超音波検査で腫瘍の血管内進展の有無を確認しておく。腎静脈や下大静脈内に腫

瘤を触知した場合、可能であれば静脈を切開して腫瘍を血管内壁から剥離し、腎と en bloc に摘出してから腎静脈を結紮切離することが望ましい。腫瘍塞栓が肝静脈より頭側にまで進展している場合、化学療法を先行させる。

3. 腎芽腫に腎部分切除術をしない

腫瘍に接していない副腎は残して良いが、腎上極から発生した腫瘍の場合には副腎を合併切除する。原則として、腎芽腫に腎部分切除術をしない。

腎部分切除術が例外的に適応となるのは、片腎患者、同時性または異時性両側例、Beckwith-Wiedemann 症候群のように腫瘍が多発する場合である。

4. 生検が行われた場合、腫瘍汚染されたことになる

経皮針生検や開放生検 (open biopsy) は推奨されない。術前の経皮針生検や開放生検は、局所 spillage (腫瘍のこぼれ) ありと考える。術中、腎摘前に生検を行った場合、局所 spillage ありと考える。生検が行われた場合、腫瘍がこぼれた場合、あるいは腫瘍が破裂した場合、腹膜は腫瘍汚染されたものと考え。腹膜の腫瘍細胞による汚染の程度を正しく評価することは正確な病期分類に重要である。“spillage”とは、偶発的か不可避的か意図的かを問わず、術中に腫瘍被膜が破れ、腫瘍細胞が被膜外にこぼれ出た状況をさす。術中に腹腔内が腫瘍細胞で汚染されたか否か、汚染範囲は局所か広汎かを外科医は記録する。腫瘍が周囲臓器に癒着している場合でも、腫瘍と周囲組織が en bloc に摘出されたなら腫瘍は「こぼれた」ことにならない。しかし、別々の検体として摘出した場合や、腫瘍組織に切り込んだ場合には、腫瘍 spillage があったと考える。開腹の際、血性腹水を認める場合、腹水中の腫瘍細胞の有無にかかわらず、広汎な汚染があったものと考え。

時に腫瘍後面が破裂することがあるが、出血や血腫形成を認めない場合、穿孔は後腹膜腔に限局されるので、局所汚染と考える。血腫ができると、腫瘍細胞は血液とともに播種されるので、顕微鏡的腫瘍遺残ありと見え、Stage III と判定する。血腫の上縁、下縁、内側縁、外側縁をクリップでマーキングし、それに基づいて放射線治療の照射範囲を決定する。腫瘍が腎被膜と腹膜を穿破して腹腔に露出している場合、広汎汚染ありと考える。原発巣から離れた部位の腹膜や漿膜表面に腫瘍結節を認める場合、広汎汚染ありと考える。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®) と PubMed(renal tumor AND child AND Surgery)を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Ehrlich PF, Ritchey ML, Hamilton TE, et al. Quality assessment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study-5. J Pediatr Surg 2005;40:208-12.
- 2) Kieran K, Anderson JR, Dome JS, et al. Lymph node involvement in Wilms tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. J Pediatr Surg 2012;47:700-6.
- 3) Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal

tumors committee. *J Pediatr Surg* 2013;48:34-8.

- 4) McNeil DE, Langer JC, Choyke P, et al. Feasibility of partial nephrectomy for Wilms' tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome who have been screened with abdominal ultrasonography. *J Pediatr Surg* 2002;37:57-60.
- 5) Auber F, Jeanpierre C, Denamur E, et al. Management of Wilms tumors in Drash and Frasier syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:55-9.
- 6) Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, et al. Improved survival with lymph node sampling in Wilms tumor. *J Surg Res* 2011;167:e199-203.
- 7) Ritchey ML. Primary nephrectomy for Wilms' tumor: approach of the National Wilms' Tumor Study Group. *Urology* 1996;47:787-91.
- 8) Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, et al. Surgical complications after nephrectomy for Wilms' tumor. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:507-14.
- 9) Lall A, Pritchard-Jones K, Walker J, et al. Wilms' tumor with intracaval thrombus in the UK Children's Cancer Study Group UKW3 trial. *J Pediatr Surg* 2006;41:382-7.
- 10) Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann of Surg* 2001;234:116-21.
- 11) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999;229:292-7.
- 12) Ora I, van Tinteren H, Bergeron C, et al. Progression of localised Wilms' tumour during preoperative chemotherapy is an independent prognostic factor: a report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *Eur J Cancer* 2007; 43:131-6.

CQ3 両側腎腫瘍に対する外科療法は

【背景】

腎芽腫の約5%は診断時に両側性に病変が認められる病期Vである。集学的治療の導入により、生存率は向上したが、腎温存の観点からはまだ満足の結果は得られておらず、長期的合併症として腎障害の発生が懸念されており、腎実質腎温存を主眼においた手術の実施が必要である。ここでは、両側性腎芽腫の手術方針について、文献をもとに検討する。

【推奨1】

まず化学療法を施行して腫瘍の縮小を図った後に、腎温存手術（nephron sparing surgery:NSS（腎部分切除術，楔状切除術など））にてできるだけ正常腎を残して腫瘍を摘出する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【推奨2】

治療開始前に病理組織診断のための両側腫瘍生検を行う十分な根拠がない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【推奨3】

両側腎芽腫のうち、局所病期がより進行している側の手術を先に施行する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1D

【解説】

従来、米国 National Wilms Tumor Study (NWTS)では、両側腎芽腫の外科手術は腫瘍の大きい方の腎摘出術をまず行っていたが、両側に病変のある患者に腎摘出を行うと後発性の腎不全を併発しやすいことが明らかになっている¹⁾。そこで、両側性腎芽腫例では、腫瘍の根治とともに、可能な限り多くの正常腎組織を温存し、慢性腎不全のリスクを減少する必要がある^{2,3)}。また、最初に両側生検、次に化学療法、さらに外科的切除の順に実施した患者と、最初に切除術、次に化学療法の順に実施した患者との間に、生存率の差がないことが明らかになった^{4,5)}。日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)の両側性腎芽腫の予後に関する検討では、10年以上を経て腎障害が進行する症例があり、残存腎が少ないほど腎障害が起こる可能性が高くなることが判明した⁶⁾。したがって、両側性腎芽腫に対しては、後発性の腎不全のリスクをできるだけ小さく抑えるために可及的に腎容量の温存を図る外科的戦略がとられるべきである。

NWTSでは治療前の腫瘍生検を推奨している。すなわち、最初に両側腫瘍生検とリンパ節サンプリングを実施し、左右の腎芽腫の病期（局所病期）の決定を行った後術前化学療法を実施し、腎温存手術（nephron sparing surgery; NSS（腎部分切除術，楔状切除術など））を施行する。ヨーロッパを中心とした SIOPでも術前化学療法を施行し腫瘍の縮小を

得てから腫瘍切除を実施するという方針で、できるだけ腎温存に努めるという基本方針は同じである。しかし、最近の COG 両側性腎芽腫の治療法では、腫瘍生検の必要性に関して変更が試みられている。造腎組織遺残 (nephrogenic rest) と腎芽腫との鑑別では、開腹生検であっても、直径 2cm 未満の切除組織や針生検の検体では必ずしも診断が確定しない⁷⁾。また退形成型 (anaplasia) では、病変分布が均一ではないため、退形成の病変部をうまく採取できていない可能性があり、したがってこれも確定診断困難ということになる。実際、腎部分切除術後の局所再発では、退形成型組織残存と考えられる症例もあると報告されている。結局、両側の腫瘍摘出をせずに生検だけで病変を確実に診断できないと結論づけられる。一方、開腹生検にしても針生検にしても、腹部の腫瘍のこぼれ (spillage) が生じるという観点からいうと、開腹手術で腫瘍破裂をきたした場合と同等と考えられる。手術時に腫瘍破裂がおこれば病期 III として治療されるのに対し、生検の場合には従来病期 II と診断されていたが、両側性腎腫瘍の予後が不良であったのは、生検により病期が upstage したのに、病期に対して不十分な治療を施行していたことが一因であると考えられた⁷⁾。以上から、COG では治療前の両側腎腫瘍生検は不要であること、また化学療法の強化が必要であると結論し、両側腎芽腫に対して生検せずにまず 3 剤による化学療法を行い、腫瘍の縮小を図ってからできるだけ腎を温存して腫瘍を摘出するという基本方針で、新しい臨床試験を開始している。

化学療法の腎摘出に関しては、両側の腫瘍を同時に摘出するのか、別々に摘出するのか、また別々に摘出する場合には大きい方と小さい方のどちらから先に摘出するのかが問題となる。小さな腫瘍を核出する場合など、侵襲の少ない場合には同時手術で問題は無いと思われるが、腫瘍がある程度大きくて術中腎動静脈の阻血の可能性がある場合、術後に一時的な腎血流の低下により急性の腎障害が発症する可能性がある。もし両側同時に手術し、両側の腎障害をきたすと術後急性腎不全になる危険性があるため、左右別々に手術したほうが安全である。その場合はまず小さい方の手術を行い、十分な腎機能を確保した後に大きい方の腫瘍の切除を行うと、より安全に手術が可能と考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®) と Pub-Med (Wilms tumor AND chemotherapy, bilateral Wilms tumor) を参考に作成した。

【参考文献】

- 1) Ritchhey ML, Green DM, Thomas PR, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Med Pediatr Oncol 1996; 26:75-80
- 2) Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al. Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. J Urol 1991;146:514-8.
- 3) Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. Cancer Res 2000;60:4030-2.

- 4) Ritchey ML, Coppes MJ. The management of synchronous bilateral Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1303-15.
- 5) Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J, et al. Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 1996;31:1020-5.
- 6) Oue T, Koshinaga T, Okita H, Kaneko Y, et al. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1184-9.
- 7) Grundy P, Perlman E, Rosen NS, et al. Current issues in Wilms tumor management. *Curr Probl Cancer* 2005;29:221-60.



CQ4 病期 I の予後良好組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか

【背景】

病期 I の予後良好組織型 (FH) の腎芽腫では、無再発生存率 (RFS) はおおよそ 90% 以上である。外科手術の介入時期の違いにより、化学療法には、術後化学療法と術前化学療法の 2 種類がある。ここでは、推奨すべき化学療法について解説する。

【推奨 1】

腎摘出術後化学療法レジメンとして、ビンクリスチン (VCR) とアクチノマイシン D (ACD) 併用による化学療法が有効である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【推奨 2】

腎摘出術前化学療法レジメンとしてのビンクリスチン (VCR) とアクチノマイシン D (ACD) 併用による化学療法と腎摘出術後の化学療法レジメンとしての VCR+ACD の併用による化学療法が有効である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

NWTS 研究では患側腎の全摘出を化学療法に先立つ第一の治療として選択している。NWTS 研究は全てこの原則に従い、患側腎の全摘出後の化学療法について報告している。NWTS2¹⁾では、ビンクリスチン (VCR) およびアクチノマイシン D(ACD)による併用化学療法を 6 カ月間行う群と 15 カ月間行う群の 2 群に分けてランダム化比較試験を行い、16 年 RFS を 6 カ月間治療群で 98.9%、15 カ月間治療群では 90.5% ($P=0.02$) と報告している²⁾。NWTS3¹⁾では、VCR と ACD による併用化学療法を 10 週間行う群と 6 カ月間行う群に分けてランダム化比較試験を行い、16 年 RFS は 10 週間群で 88.9%、6 カ月間群で 92.5% ($P=0.08$) と有意差なしと報告している。NWTS4³⁾では I/FH または病期 II で FH または病期 I で退形成型の群を低リスクグループとし、この群に対し、VCR と ACD の併用による化学療法を 2 群に分けてランダム化比較試験を行った。すなわち、ACD を 5 日間の分割投与群と 1 回で投与する群 (パルス群) に分けた。その結果 2 年 RFS は分割投与群で 92.5%、パルス群で 94.9% と報告している。ところで、NWTS5 では、生後 24 カ月未満で摘出腎の重量が 550g 未満であった I/FH の腎芽腫に対し、腎全摘出術のみで化学療法を行わないというパイロット研究を行った。その結果、2 年無病生存率 (DFS) が 86.5% となり、研究中止基準として事前に定めた 90% を下回ったため、中間解析の時点でこの研究は中止となった⁴⁾。しかし、5 年推定生存率は 98% (化学療法 EE4A99%) で、ほとんどの患者は化学療法で救済できたという⁵⁾。しかし、手術治療のみで化学療法を行わなかった 2 歳未満で 550g 未満の病期 I の腎芽腫での再発症例は、分子生物学的検討から WT1

変異と 11p15 におけるヘテロ接合性の消失 (LOH) が認められた⁶⁾。2 歳未満で 550g 未満の病期 I の腎芽腫症例に化学療法を行わなくてもよいかどうかについての結論が出ていない。現在 COG では、I/FH を中央病理診断と分子解析 [染色体 1p および 16q におけるヘテロ接合性の消失 (LOH)] に基づいて層別化し、2 歳以上または腫瘍重量 550g 以上の腎芽腫では、VCR と ACD に、ADM を追加した化学療法を検討している。

UKCCSG の UKW1⁷⁾ では、病期 I/FH の腎芽腫には腎摘出術後に、放射線治療は行わず、VCR 単独の化学療法を 6 カ月間行うという非ランダム化試験を行い、6 年生存率を 96% と報告し、この群には ACD は不要で VCR 単独で治療可能と結論している。その後 UKW2 研究と UKW3 研究でも同様に、腎摘出術後に放射線治療を行わず VCR 単独の化学療法を 10 週間行うという非ランダム化試験を行った。その結果、2 歳未満の I/FH の腎芽腫では 4 年無イベント生存率 (EFS) は 93.2%、2 歳以上 4 歳未満では 87.2% であったが、4 歳以上では 71.3% という有意に低い成績であり、この VCR 単独療法は 4 歳未満の低年齢患者に限る方がよいと結論している⁸⁾。また、文献報告例を基に状態遷移マルコフモデルを用いた検討においても病期 I 腎芽腫の VCR 単独化学療法では生存率 98.6% (EE4A では生存率 98.8%) と 2 剤併用化学療法と有意差なしと報告されている⁹⁾。

以上の研究結果より、I/FH の腎芽腫に対する患側腎全摘出手術後に放射線治療を行わず VCR と ACD 併用による化学療法を行うことは、VCR と ACD による 2 剤併用療法とそれ以外の治療法 (単独療法や化学療法なしなどの) とのランダム化比較試験は行われていないが、複数のよくデザインされた非ランダム化試験のエビデンスがある。

現在米国の NCI-PDQ[®]上では、stage I/FH の腎芽腫に対しては、腫瘍摘出術とリンパ節サンプリングを行った後に、放射線治療は行わず、VCR およびパルス ACD による化学療法を 18 週間行う治療を勧告している。

一方、SIOP では術前化学療法後の SIOP 病期分類を用いて術後化学療法の方針を決めている。SIOP 9 では、術前に 4 または 8 週間の ACD+VCR が投与されランダム化比較試験が行われた¹⁰⁾。その後、術後には、病期 I で予後良好組織型 (favorable histology) では術後化学療法を行わない (NFT 群)。病期 I で標準的組織型 (standard histology) では 17 週間の ACD+VCR 治療が行われた (AV 群)。NFT 群では 2 年 EFS、全生存率 (OS) とともに 100% であった。AV 群では 88% と 93% である¹⁰⁾。

SIOP では、外科手術における腫瘍破綻を回避し、腫瘍容量の減少を図り、downstaging への誘導を目的に、術前化学療法の有用性を検討してきた。その結果、術前化学療法は有用と結論している¹⁰⁾。術前化学療法の期間については SIOP9 では 4 週間施行群と 8 週間施行群とほぼ同等の効果が得られている。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ[®]) と PubMed (Wilms tumor and chemotherapy) を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.
- 2) Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004;22:1366-72.
- 3) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-45.
- 4) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001;19:3719-24.
- 5) Shamberger RC, Anderson JR, Breslow NE, et al. Long-term outcomes for infants with very low risk Wilms tumor treated with surgery alone in National Wilms Tumor Study-5. *Ann of Surg* 2010;251:555-8.
- 6) Perlman EJ, Grundy PE, Anderson JR, et al. WT1 mutation and 11P15 loss of heterozygosity predict relapse in very low-risk wilms tumors treated with surgery alone: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2011;29:698-703.
- 7) Pritchard J, Imeson J, Barnes J, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1995;13: 124-33.
- 8) Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, et al. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3269-75.
- 9) Frazier AL, Shamberger RC, Henderson TO, et al. Decision analysis to compare treatment strategies for Stage I/favorable histology Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:879-84.
- 10) Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001;19:488-500.

CQ5 病期 II の予後良好組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか

【背景】

病期 II の予後良好な腎芽腫（びまん性退形成以外の腎芽腫）の治療については、大規模な多施設共同研究の結果、米国では腎摘出後の化学療法を行う治療方針、欧州を中心とした SIOP では、術前化学療法後に腎摘出を行い、術後化学療法を施行する治療方針を推奨している。わが国では米国式の治療方針がとられることが多く、日本ウィルムス腫瘍スタディグループ（JWiTS）も米国の治療方針に順じた治療プロトコールにて全国で多施設臨床試験を行っている。

【推奨 1】

腎摘出後化学療法レジメンとしてビンクリスチン（VCR）およびアクチノマイシン D（ACD）による術後化学療法を施行する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【推奨 2】

腎摘出術前に VCR と ACD 併用による化学療法を施行し、腎摘出後に VCR, AMD とドキシソルビシン（DXR）の併用による化学療法を施行する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

NWTS1 では病期 II-III/favorable histology (FH) の腎芽腫に対し、術後放射線治療にビンクリスチン（VCR）およびアクチノマイシン D（ACD）による併用化学療法を行ったが、2年無病生存率（DFS）が 81% と病期 I/FH に比べ低い成績しか得られなかった¹⁾。このため、NWTS2 では病期 II-III/FH 症例に対し VCR および ACD による 2 剤併用化学療法を行う群とこれにドキシソルビシン（DXR）を加えて 3 剤併用する群に分けてランダム化比較試験を行ったが、その結果 16 年 DFS は 2 剤併用群で 72.4%、3 剤併用群で 84.6% ($P=0.05$) と有意差を認め、DXR の追加は有効であったと報告している²⁾。しかし 16 年全生存率（OS）は 2 剤併用群で 80.4%、3 剤併用群では 86.7% ($P=0.58$) と有意差はなかった³⁾。NWTS3 では 2 剤併用群と 3 剤併用群に、さらに腫瘍床への 20Gy の放射線治療を行う群と行わない群に分けてランダム化比較試験を行った⁴⁾。その結果、病期 II/FH の腎芽腫に対しては、2 剤併用化学療法群で放射線治療なしの群とその他の 3 群とで治療成績に有意差がなかった。このため、病期 II/FH の腎芽腫に対しては、DXR の追加や放射線治療は不要であると結論された。NWTS4 では病期 II/FH の腎芽腫に対し、VCR と ACD の併用による化学療法を 2 群に分けてランダム化比較試験を行った。すなわち、ACD を NWTS1~3 と同じく 5 日間に分けて投与する群と、総量として同量の ACD を 1 回で投与する群（パルス法）に分けた。また治療期間を 15 カ月の群と 6 カ月の群に分けてランダム化比較試験を行った。

その結果、パルス療法では治療効果は同等で毒性は低く、経済的にも安価であると結論され、また治療期間も6カ月でも15カ月と差がなく、6カ月で十分と結論された。さらに、わが国では日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)が、米国NWTSに準じた治療方針にて全国で多施設共同研究を行い、同様の治療方針にて欧米と遜色ない治療成績が得られた⁵⁾。

以上より、病期II/FHの腎芽腫に対して患側腎を摘出後にVCRとACD併用による化学療法を6カ月行う、という治療法は複数のランダム化比較試験のエビデンスがあるため、推奨グレードAと考えられる。現在米国のNCI-PDQ[®]上では、これまでのNWTS1-4の結果を基に、病期I/FHと同じ治療法、すなわち腎摘出術およびリンパ節サンプリングのあとにVCRおよびパルスACDによる化学療法を18週間行う治療法を勧告している。4年DFSは85%、4年OSは96%である^{6,7)}。

一方SIOP9では、術前に4または8週間のACD+VCR投与のランダム化試験が行われた⁸⁾。術後の評価で、病期II/FH、あるいは標準的組織型と診断された群には27週間のACD+VCR+DXR(またはエピルピシン)が投与された。所属リンパ節転移のないN0群では放射線治療は行わず(AVE群)、リンパ節転移のあるN1群には15Gyの腹部放射線治療が行われた。AVE群の2年EFS84%、OS88%であり、病期IIN1と病期IIIを合わせたAVERTH群での2年EFS71%、OS85%であった。

米国ではCOGが新たな臨床試験を行っており、病期II/FHの腎芽腫は1p及び16qのヘテロ接合性の消失(LOH)により層別化され、LOHを認めるものには化学療法投与期間を18週から24週に延長される。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ[®])と Pub-Med (Wilms tumor AND chemotherapy) を参考に作成した。

【参考文献】

- 1) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 1976;38:633-46.
- 2) D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981;47:2302-11.
- 3) Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004;22:1366-72.
- 4) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.
- 5) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS group. *Pediatr Surg Int* 2009;25:923-9.
- 6) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and

divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-45.

- 7) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3744-51.
- 8) Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001;19:488-500.



CQ6 病期 III, IV の予後良好組織型の腎芽腫にはどのような化学療法が推奨されるのか

【背景】

病期 III の予後良好組織型 (FH) の腎芽腫では 4 年無再発生存率(RFS) 90%, 病期 IV では 80%と報告されている(NWTS) ¹⁾。現時点でどのような治療法が推奨されるのか文献をもとに検討する。

【推奨】

化学療法剤としてアクチノマイシン D (ACT-D)+ビンクリスチン(VCR)+アドリアマイシン(ADM)の組み合わせ, と腹部放射線治療が有効である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 1C

【解説】

NWTS の病期 III では, 腎摘出後, 腹部放射線治療(10.8 Gy)に, 化学療法として ACT-D + VCR + DXR(24 週間)が有効とされている ²⁾。病期 IV では, 腹部放射線治療のほか両側肺野照射(12Gy)を追加している。ただし肺野照射は, 6 週の化学療法に完全寛解(CR)が得られなかった症例を適応としている。肺転移巣が手術により完全切除された場合にも第 1 週から肺野照射を行う。肺門部リンパ節または大動脈周囲リンパ節に転移がみられる場合には, 局所照射を腹部片側放射線治療に含め行う。両側肺野照射施行の場合には, 副作用軽減のため ACT-D および ADM は 50%減量としている。また, 腹部放射線治療を 20Gy とした場合では, ACT-D + VCR のみとした場合でも同様の効果があったとしている。しかし, 腹部放射線治療による合併症を軽減するために, 照射線量を減らし, かわりに ADM を追加することが有利と考えられている。ただし ADM の副作用として心毒性があり, 心不全が起こりうることを銘記しておく必要がある ³⁾。NWTS4 では, pulse-intensive regimen が導入され, 何回かに分割されていた抗がん剤の投与を短期間により集中させることにより, 副作用の軽減, 治療期間の短縮, 医療費の節約を実現するとともに, 従来の標準治療と同様の成績を実現した ¹⁾。病期 III の FH 2 年 RFS は 91.1%, 2 年 OS は 98.2%で, 病期 IV の FH では, 各々 80.6%, 89.5%であった ¹⁾。

一方, SIOP では, 術前 ACT-D + VCR が投与され, 有効と考えられている。しかし, 病期 III, 低リスク腫瘍であっても腎摘出後に腹部放射線治療(15Gy)と術後化学療法(ACT-D + VCR + ADM)を 28 週間必要としている ⁴⁾。その成績は, 病期 II + N1 & III が 2 年 RFS は 71%, 5 年 OS は 85%であったとしている。最近の SIOP の報告では, 病期 II と III の中間リスク群においてはドキソルビシンを省略しても, それまでと同等の成績がえられている ⁵⁾。病期 IV では, 術前化学療法 (ACT-D + VCR + ADM) を 6 週間施行する。腎摘出後の遠隔転移巣遺残に対しては可能なかぎり外科的切除を試みる。術前化学療法と外科治療により寛解が得られたならば, 局所の病期に応じた術後化学療法が行われる。使用される抗がん剤は ACT-D + VCR + ADM である。術後は合計 27 週間このレジメンで化学療法

を行い、寛解が得られない場合には、イホサミド、カルボプラチン、エトポシドなどが使用される。また、肺転移巣が術後 9 週までに消失しない場合には、肺照射 (12Gy) を追加する。

SIOP では、外科手術における腫瘍破綻を回避し、腫瘍容量の減少を図り、downstaging への誘導を目的に、術前化学療法の有用性を検討してきた。その結果、術前化学療法は有用と結論している⁴⁾。術前化学療法は SIOP 9 では 4 週間施行群と 8 週間施行群とほぼ同等の効果が得られている。

一方、NWTS であっても術前化学療法が行われることがある。すなわち腫瘍が肝静脈より上部の下大静脈に進展している場合または腫瘍が大きいため初回手術の摘出のリスクが高すぎると考えられる場合、生検および術前化学療法を実施している⁶⁾。NWTS では、手術不能の腫瘍患者には生検後の初期治療として、VCR および ACT-D、場合によっては ADM による化学療法を実施している。この 3 剤を用いても腫瘍の大きさが縮小しない場合、放射線治療を用いている⁷⁾。一般に、診断後 6 週以内に腫瘍が十分退縮したら手術を実施する。病期 III の腫瘍に関してはさらに術後放射線治療を実施する。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)と PubMed(Wilms tumor and chemotherapy)を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-45.
- 2) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.
- 3) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 2001;19:1926-34.
- 4) Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001;19:488-500.
- 5) Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1156-64.
- 6) Ritchey ML. The role of preoperative chemotherapy for Wilms' tumor: the NWTSG perspective. *National Wilms' Tumor Study Group. Semin Urol Oncol* 1999;17: 21-7.

7) Green DM, Breslow NE, Evans I, et al. The effect of chemotherapy dose intensity on the hematological toxicity of the treatment for Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994;16:207-12.



CQ7 両側性腎芽腫（病期 V）にはどのようなマネジメントが推奨されるのか

【背景】

腎芽腫の約 5%は診断時に両側性に病変が認められる病期 V である。診断と治療の方法についてはいまだ議論の多いところではある。米国 NWTS (COG)と SIOP とでは治療方針が異なる。ここでは、このアプローチの相違を中心に、文献をもとに検討する。

【推奨 1】

両側腎芽腫のうち、局所病期がより進行している側に適合した化学療法を施行する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【推奨 2】

治療開始前に病理組織診断のための両側腫瘍生検を行う十分な根拠がない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

従来 NWTS では、両側腎芽腫の外科手術は腫瘍の大きい方の腎摘出術をまず行っていたが、両側に病変のある患者に腎摘出を行うと後発性の腎不全を併発しやすいことが明らかになっている¹⁾。そこで、両側性腎芽腫例では、腫瘍の根治とともに、可能な限り多くの正常腎組織を温存し、慢性腎不全のリスクを軽減させる必要がある²⁻⁴⁾。

また、最初に両側生検、次に化学療法、さらに外科的切除の順に実施した患者と、最初に切除術、次に化学療法の順に実施した患者との間に、生存率の差がないことが明らかになった^{5,6)}。したがって NWTS では後発性の腎不全のリスクをできるだけ小さく抑えるために手術前に化学療法を施行して腫瘍の縮小を図り、可及的に腎容量の温存を図り手術する腎温存手術（nephron sparing surgery:NSS）（腎部分切除術、楔状切除術など）を施行する治療戦略が推奨される。SIOP でも術前化学療法を施行して腫瘍の縮小を得てから腫瘍切除を実施するという方針で、できるだけ腎温存に努めるという基本方針は同じである。

術後化学療法は両側腎腫瘍のより進行した側の局所病期と摘出腫瘍の病理所見により決定される⁷⁾。両側性腎芽腫治療成功の鍵は、手術前にどれだけ有効な化学療法を施行できたかということと、手術で正常腎組織をどれだけ温存できるかにかかっているといっても良い。日本ウィルムス腫瘍スタディグループ（JWiTS）の検討では両側性腎芽腫の予後は改善したが腎温存の観点からは満足のゆく結果は得られておらず、長期的なフォローアップで腎障害が進行する症例が多いことから⁴⁾、次期プロトコールでは腎機能の温存を主眼に置いた治療を計画している。

現在 NCI-PDQ[®]では NWTS の治療方針に従い、治療前の腫瘍生検を推奨している。すなわち最初に両側腫瘍生検とリンパ節サンプリングを実施し、左右の腎芽腫の病期（局所病期）の決定を行う。その後より進行している側の局所病期に応じた化学療法を 6 週間実

施後、画像評価を行い、腫瘍の縮小は認められないが手術により治癒切除可能と判断されれば、腎温存手術を施行する。逆に腫瘍がさらに増大している場合は、治療抵抗性の原因を検索するために再度生検を実施し、病理組織診断を確認する^{8,9)}。2回目手術後の化学療法や放射線治療は、初期治療の効果に基づいて決定し、初回治療の効果不十分であることが二次治療で判明したときは、さらに積極的な治療が必要となる^{2, 6, 8, 10-12)}。しかし、腫瘍生検によっても *anaplasia* の有無の判定は困難であり、また両側腎芽腫と腎芽腫症 (*nephroblastomatosis*) の鑑別も難しいとされることから術前の生検の意義に疑問がもたれ、最近の治療プロトコールでは生検せずいきなり化学療法を実施する方向に変わりつつある。JWiTSの新しいプロトコールでも生検なしでまず3剤による化学療法を6週間実施することになっている。そこで腫瘍の縮小が得られればさらに12週まで化学療法を追加した後に、できるだけ腎実質を温存してNSSを実施し、もし6週目に腫瘍の縮小が得られなければ、その時点で腫瘍生検を実施し、病理組織所見と局所病期に従って化学療法を続行するか、手術を行うかを決定する。さらに術後は、化学療法後の病理組織診断¹³⁾と局所病期に従って、化学療法と必要に応じて放射線治療を追加する。

両側腎芽腫に対する腎移植は通常、治療終了後少なくとも1~2年再発がないことを確信してから施行することが望ましいとされている¹⁴⁾。また、両側腫瘍の約10%を占める退形成型では、さらに積極的な化学療法および放射線治療、セカンドルック手術における積極的外科的アプローチが有用といわれている¹⁵⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)と Pub-Med (Wilms tumor AND chemotherapy, bilateral Wilms tumor) を参考に作成した。

【参考文献】

- 1) Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26:75-80.
- 2) Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al. Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 1991;146:514-8.
- 3) Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res* 2000;60:4030-2.
- 4) Oue T, Koshinaga T, Okita H, et al. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61: 1184-9.
- 5) Ritchey ML, Coppes MJ. The management of synchronous bilateral Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1303-15.
- 6) Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J, et al. Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors: a report from the National Wilms'

Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 1996;31:1020-5.

- 7) Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin oncol* 2001;19:488-500.
- 8) Fuchs J, Wünsch L, Flemming P, et al. Nephron-sparing surgery in synchronous bilateral Wilms' tumors. *J Pediatr Surg* 1999;34:1505-9.
- 9) Shamberger RC, Haase GM, Argani P, et al. Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease. *J Pediatr Surg* 2006;41:652-7.
- 10) Ritchey ML. The role of preoperative chemotherapy for Wilms' tumor: the NWTSG perspective. National Wilms' Tumor Study Group. *Semin Urol Oncol* 1999;17:21-7.
- 11) Wilms' tumor: status report, 1990. By the National Wilms' Tumor Study Committee. *J Clin Oncol* 1991;9:877-87.
- 12) Zuppan CW, Beckwith JB, Weeks DA, et al. The effect of preoperative therapy on the histologic features of Wilms' tumor. An analysis of cases from the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991;68:385-94.
- 13) Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:320-38.
- 14) Kist-van Holthe JE, Ho PL, Stablein D, et al. Outcome of renal transplantation for Wilms' tumor and Denys-Drash syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2005;9:305-10.
- 15) 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* 2006;24:2352-8.

CQ8 腎明細胞肉腫にはどのような化学療法が推奨されるのか

【背景】

腎明細胞肉腫（CCSK）では、依然として全生存率が予後良好組織型（FH）腎芽腫と比較して低い。ここでは、CCSKの化学療法レジメンについて解説する。

【推奨】

病期 I-III(NWTS)では、腎摘出術後化学療法レジメンとしてビンクリスチン(VCR)+ドキソルビシン(DXR)+エトポシド(VP-16)+シクロホスファミド(CPM)の組み合わせが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

腎明細胞肉腫(CCSK)における5年無イベント生存率(EFS)は、米国臨床試験のNWTS-1~3では、I期で100%、II期で87%、III期で74%、IV期で36%である^{1,2)}。CCSKの患児の全生存率(OS)は、予後良好組織型(FH)腎芽腫より低い。第3次全米ウィルムス腫瘍研究(NWTS-3)では、ビンクリスチン(VCR)、アクチノマイシン(ACD)放射線治療の併用にドキソルビシン(DXR)を追加することにより、CCSK患者の無病生存率(DFS)の改善が得られた³⁾。NWTS-4では、VCR、DXRおよびACDにて15カ月間治療した患者の無再発生存率(RFS)が、6カ月間治療した患者よりも改善したことが示された(8年時点で87.5% vs. 60.6%)²⁾。しかしOSでは両者に有意差を認めなかった²⁾。CCSKは腎芽腫と比べ、再発までの期間は長いといわれていた。NWTS-3では再発までの期間は116カ月~4年であった(DXR投与群では、非投与群に比べて再発までの期間が長い傾向があった)³⁾。しかしNWTS-4では再発までの期間は5カ月~3.06年(平均1.4年)と以前に比し短くなった²⁾。NWTS-5では、I~IV期のCCSKには、VCR、DXR、シクロホスファミド(CPM)、エトポシド(VP-16)を併用した化学療法レジメンが施行され、腫瘍床に対して放射線治療が施行された。この治療法を用いると、5年EFS率は約89%、OSは約79%であった⁴⁾。I期の5年EFSとOSは100%、II期の5年EFSは約87%、OSは約97%、III期の5年EFSは約74%、5年OSは約87%、IV期患者の5年EFSは約35%、5年OSは45%であった。NWTS-5と同様の治療をわが国で行ったJWiTS-1スタディでは、5年EFS率は約72.9%、OSは約74.5%であった⁵⁾。

一方、欧州を中心としたSIOPの治療研究(SIOP93-01、SIOP2001プロトコール)では、191例のCCSKに対し大部分の症例(189例)で術前化学療法を施行した後に腎臓摘出を行い、術後化学療法を施行する方針で治療が行われた。術後の化学療法のレジメンは、病期I,IIはアクチノマイシン、ビンクリスチン±ドキソルビシンの組み合わせで行われたが、III期以上ではこれにカルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミドなどを加えたhighrisk regimenが用いられた。また、III期以上の症例では大部分に腹部照射が行われた。その結果5年EFSは79%、OSは86%であり、NWTSの治療成績とほぼ同等の治

療成績が得られている⁶⁾。

NWTS-4では再発は23例(86例中)にみられた。再発部位は、肺が最も多く、ついで骨、原発切除後局所となっている²⁾。病期Iの32例中8例(25%)に再発がみられている(観察期間平均10.3年)。そのうち7例は2年以内に再発がみられたという。NWTS-5では、再発は3年以内が多く、部位としては脳が多かった。一方、欧州SIOPとAIEOP(イタリアの臨床試験)の結果では、237例のCCSKのうち37例(16%)に再発がみられ、再発までの期間の中央値は17カ月、再発部位は遠隔転移での再発が大部分であり、脳(n=13)、肺(n=7)、骨(n=5)の順に多かった⁷⁾。再発例に対しては化学療法、外科治療、大量化学療法などが行われ、59%がsecond CRを達成したが、うち68%が再再発し、5年EFSは18%、OSは26%であったと報告されている。

二次悪性腫瘍は、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性単球性白血病がみられている。晩期合併症としては、腎不全、尿細管壊死(3例)、慢性活動性肝炎(門脈線維化)、側弯症、原発性卵巣機能不全がみられた。再発23例中、13例死亡している。NWTS-3では90例中35例再発、30例死亡しており、それに比べ予後は改善している。

NCI-PDQ[®]では、腎摘除術に加え、全患者に10.8 Gyを用いる腹部放射線治療と、化学療法レジメンとしてビンクリスチン(VCR)+ドキシソルビシン(DXR)+エトポシド(VP-16)+シクロホスファミド(CPM)の組み合わせを推奨している⁴⁾。しかしながら病期IVの成績は不良のため、COGの最新の治療研究ではカルボプラチンの併用が検討されている。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ[®])を参考に作成した。

【参考文献】

- 1) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-45.
- 2) Seibel NL, Li S, Breslow NE, Beckwith JB, 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* 2004;22:468-73.
- 3) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000;24:4-18.
- 4) Seibel NL, Sun J, Anderson JR et al. Outcome of clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) treated on the National Wilms Tumor Study-5 (NWTS). *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl 18):A-9000,502s.
- 5) Oue T, Fukuzawa M, Okita H, et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS group.

Pediatr Surg Int 2009;25:923-9.

- 6) Furtwangler R, Gooskens SL, van Tinteren H, et al. Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. Eur J Cancer 2013;49:3497-506.
- 7) Gooskens SL, Furtwangler 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 2014;111:227-33.



CQ9 腎横紋筋肉腫様腫瘍にはどのような化学療法が推奨されるのか

【背景】

本腫瘍は小児腎腫瘍の約 2 %を占める比較的まれな予後不良な腫瘍である。腫瘍の起源細胞はいまだ不詳である。現在では CCSK と同様に腎芽腫とは異なる腎腫瘍とされている。治療成績を文献から検討する。

【推奨】

推奨すべき有効な化学療法レジメンがない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

腎横紋筋肉腫様腫瘍（RTK）には有効な治療法が確立されていない¹⁾。これまでの NWTS の成績では、4 年全生存率（OS）は I 期で 33.3%，II 期で 46.9%，III 期で 21.8%，および IV 期で 8.4% である²⁾。

1996 年 International Society of Paediatric Oncology (SIOP) では 22 例の RTK を集積してその結果について報告しているが³⁾、これによると病期 I (SIOP staging system) が 0 例、病期 II が 5 例 (23%)、病期 III が 10 例 (46%)、病期 IV が 5 例 (23%) であった。転移病変は 18 例 (82%) にみられた。うち 8 例は初診時に転移陽性、10 例は初診から 2 週間～9 カ月後に出現している。追跡し得た 19 例中、最終的に 2 例 (病期 II) のみが生存しており、残りの 17 例 (89.5%) は 2 週間から 20 カ月後に死亡している。NWTS5 では治療成績不良のため、シクロホスファミド (CPA)、エトポシド (VP-16) およびカルボプラチン (CBDCA) を併用する横紋筋肉腫様腫瘍の治療群を閉鎖した。VP-16 とシスプラチン (CCDP) との併用；VP-16 とイホスファミド (IFM) との併用；および IFM, CBDCA および VP-16 の併用 (ICE 化学療法) が用いられている^{4, 5)}。NWTS 1-5 からの 142 症例の検討によると、診断時の病期と年齢は予後と相関することがわかった。I 期および II 期疾患の患者の OS は 42% であり、III 期および IV 期の OS は 16% であった。診断時年齢が 6 カ月未満では 4 年 OS は 9% であったが、2 歳以上では 41% であった。たとえ病期が進行していても 2 歳以上の年長児の方が予後良いことがわかった。CNS 病変を有した患者は 1 人を除いて全員が死亡した²⁾。以上から、進行した病期と中枢神経系病変の合併が予後不良予測因子になりうると結論している²⁾。

RTK の治療成功例の報告も少しずつみられており、1999 年 Waldron ら⁵⁾ は、病期 IV (肺と腎門部、下大静脈分岐部、大動脈周囲リンパ節転移陽性) の 31 カ月の男児に腫瘍摘除後に放射線治療とドキソルビシンを含めた化学療法を施行して 60 カ月以上の寛解が得られたと報告している。本症は極めて予後不良であるが、現在のところ化学療法剤としてドキソルビシンの有効性が生存例とともに報告されている^{4, 6, 7)}。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®) と

PubMed(rhabdoid tumor of the kidney and chemotherapy)を参考にした。

【参考文献】

- 1) Ahmed HU, Arya M, Levitt G, Duffy PG, Mushtaq I, Sebire NJ. Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *The Lancet Oncology* 2007;8:730-7.
- 2) 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* 2005;23:7641-5.
- 3) Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Rhabdoid tumour of the kidney: a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology* 1996;28:333-40.
- 4) Wagner L, Hill DA, Fuller C, et al. Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:385-8. Wagner L1, Hill DA, Fuller C,
- 5) Waldron PE, Rodgers BM, Kelly MD, et al. Successful treatment of a patient with stage IV rhabdoid tumor of the kidney: case report and review., et al. Successful treatment of a patient with stage IV rhabdoid tumor of the kidney: case report and review. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:53-7.
- 6) Kato M, Koh K, Oshima K, et al. Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Pediatr Int* 2013; **55**: 245-8.
- 7) Furtwängler R, Nourkami-Tutdibi N, Leuschner I, et al. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: significantly improved response to pre-operative treatment intensified with doxorubicin. *Cancer Genet* 2014;207:434-6.

CQ10 腎芽腫症に対する治療方針はなにか

【背景】

造腎組織遺残 (nephrogenic rest) 及び腎芽腫症 (nephroblastomatosis) は腎組織内に胎児性腎組織 (造腎組織) が単発, あるいは巣状に遺残しているものを指す腎芽腫の前駆病変と考えられている。ここではこれらの治療方針について文献をもとに検討する。

【推奨 1】

多剤併用化学療法が行われる。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2D

【推奨 2】

できるだけ腎機能を損なわないようにして, 腎部分切除を施行しても良い。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2D

【解説】

1. 概要

造腎組織遺残 (nephrogenic rest:NR) は正常腎組織内に胎児性腎組織 (造腎組織) が巣状に遺残しているものをさす。しばしば多発性(multifocal), あるいはびまん性(diffuse)に発生し, 腎芽腫症 (nephroblastomatosis:NBM) と呼ばれる。ウィルムス腫瘍 (WT) に合併して認められることが多いため, WT の前駆病変と考えられている。発生部位によって 2 型に分類され, 腎葉の周辺部にみられる辺葉造腎組織遺残 (perilobar nephrogenic rest:PLNR) と, 腎葉内部に見られる葉内造腎組織遺残 (intralobar nephrogenic rest:ILNR) とに分けられる。NR が過形成をきたした hyperplastic NR は治療上 WT との鑑別が重要である。NR は通常は顕微鏡的小病変であるが, 時に肉眼でも確認できるような大きな結節を形成する。このように NR が過形成をきたしたものを hyperplastic NR と呼ぶが, この病変は WT との鑑別が問題となる場合がある。両者の組織所見が類似しているため, 特に生検組織では WT と NR の両者を鑑別することはしばしば困難である¹⁾。

両側性 WT では, とりわけ NR, NBM の合併率が高い。また, WT を好発する症候群のうち, Beckwith-Wiedemann 症候群, 半身肥大では PLNR が多くみられ, Denys-Drash 症候群, WARRER 症候群では ILNR が多くみられる^{2,3)}, WT の原因遺伝子が発症に関与していると考えられている。NBM を合併した腎芽腫は, 合併しない腎芽腫に比べて再発率が高いと報告されているが, これは残存腎に新たに別の WT が発症したためと考察されている⁴⁾。

2. 症状と診断

通常は無症状で経過するが, diffuse NR では腎腫大をきたして発見されることもある。hyperplastic NR は画像診断で結節性病変として描出されるため, ウィルムス腫瘍の精査の際に, 同側腎, あるいは対側腎に単発性, 多発性の腫瘤として発見される。このため,

両側性、あるいは多発性のウィルムス腫瘍との鑑別が問題になる。画像診断では、CTでは通常、楕円形均質で、造影剤にて造影されない多発性の腎腫瘍として描出され、MRIではT1強調画像でlow、T2強調画像でhighな腫瘍として描出される⁵⁻⁸⁾。しかし画像診断でWTと診断され、摘出標本の病理診断でNRと診断される例が報告されていることから、画像診断から両者を100%鑑別診断することは困難と考えられる⁹⁾。

3. 治療方針

本症は基本的には良性の病変であり、また将来新たにWTが発生するリスクが高いため腎実質の温存を主眼においた治療方針が推奨される。化学療法に感受性が高く、多剤併用化学療法で縮小し、なかには消失するものもあると報告されている^{4,10)}。また、化学療法を施行したほうが、将来的なWTの発生率が低いという報告がある¹¹⁾。さらに化学療法により腫瘍を縮小させることにより腫瘍の圧迫による正常腎実質の障害を防ぐ効果も期待されるため、NRが疑われ得る場合は、まず化学療法にて治療を開始することが望ましい。将来新たにWTが発症する危険性があるため、まず化学療法による腫瘍の縮小を図り、腫瘍が増大傾向を示さない限り摘除術を控える可及的腎組織保存方針が一般的である。

化学療法のメニューは、WTに用いられるものが使用されることが多い。Cozziらは、まずアクリノマイシンD(AMD)とビンクリスチン(VCR)の2剤併用化学療法を施行し、増大、あるいは大きさ不変の腫瘍と、内部が不均質となった腫瘍のみを腎温存手術(nephron sparing surgery:NSS)にて摘出する治療方針により、良好な結果を得たと報告している¹⁰⁾。NSSに関しては、腹腔鏡下腎部分切除により腫瘍を完全切除した報告もある¹²⁾。

4. 治療後のフォローアップ

将来WTが発症する危険性が高いため、治療終了後も定期的なフォローアップが必要である。治療終了時に造影CTやMRIにて全体像を確認した後は、超音波検査にて定期的なフォローアップを行う。超音波検査は、WT好発症候群で推奨されているのと同じく3カ月ごとに7歳まで(できれば10歳まで)フォローすることが望ましい。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)と Pub-Med (Wilms tumor AND radiotherapy), 小児腫瘍組織カラーアトラス第4巻 小児腎腫瘍(金原出版, 2008)を参考に作成した。

【参考文献】

- 1) Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. Am J Med Genet 1998;79:268-73.
- 2) Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. Pediatr Pathol 1990;10:1-36.
- 3) Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. Med Pediatr Oncol 1993;21:158-68.

- 4) Bergeron C, Iliescu C, Thiesse P, et al. Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms' tumour? A single centre experience over 11 years. *Eur J Cancer* 2001;37:385-91.
- 5) Franken EA, Yiu-Chiu V, Smith WL, et al. Nephroblastomatosis: clinicopathologic significance and imaging characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:950-2.
- 6) Montgomery P, Kuhn JP, Berger PE, Fisher J. Multifocal nephroblastomatosis: clinical significance and imaging. *Pediatr Radiol* 1984;14:392-5.
- 7) Gylys-Morin V, Hoffer FA, Kozakewich H, Shamberger RC. Wilms tumor and nephroblastomatosis: imaging characteristics at gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;188:517-21.
- 8) Hausegger KA, Fötter R, Flückiger F, et al. Can MR contribute to the diagnosis of nephroblastomatosis? A report of one case. *Pediatr Radiol* 1991;21:533-5.
- 9) Cox SG, Kilborn T, Pillay K, et al. Magnetic resonance imaging versus histopathology in Wilms tumor and nephroblastomatosis: 3 examples of noncorrelation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:e81-4.
- 10) Cozzi F, Schiavetti A, Cozzi DA, et al. Conservative management of hyperplastic and multicentric nephroblastomatosis. *J Urol* 2004;172:1066-9.
- 11) Perlman EJ, Faria P, Soares A, et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:203-21.
- 12) Rauth TP, Slone J, Crane G, et al. Laparoscopic nephron-sparing resection of synchronous Wilms tumors in a case of hyperplastic perilobar nephroblastomatosis. *J Pediatr Surg* 2011;46:983-8.

CQ11 安全性を考慮した基本的な化学療法の方針は何か

【背景】

米国の National Wilms Tumor Study (NWTS)グループで多施設共同研究が行われた結果、アクチノマイシン、ビンクリスチンの2剤あるいはドキソルビシンを追加した3剤併用化学療法に加え病期によって放射線治療を追加するという集学的治療法(NWTS-5プロトコール)により、著明な生存率の改善がもたらされた。一方有害な副反応の報告もみられており、いまや有害な副反応をいかに軽減することができるかが課題となっている。

ここでは、小児腎腫瘍の化学療法を安全に施行するための方針について述べる。

【推奨】

乳児では治療の強度を軽減する化学療法が必要である。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル): 1B

【解説】

NWTSでは新生児および生後12カ月未満の乳児はいずれも化学療法の用量を、1歳以上の小児用量の50%に減量する必要があるとしている¹⁾。治療の有効性を維持しながら、投与量減量により1歳未満の患児で報告されている毒性を軽減することが目的である²⁾。米国では、NWTSを引き継いで、Children's Oncology Group (COG)のRenal tumor Committeeが治療研究を行っているが、現行のhigher risk favorable histology Wilms tumorsに対する治療プロトコール(AREN0533)でも、レジメンDD-4Aを施行する際に、表1のように抗がん剤の投与量は1歳以下で50%に減量されていて、最大投与量も設定されている。

表1 抗がん剤の投与量

VCR1	Vincristine	0.025 mg/kg/dose IV x 1 for infants < 1 yr 0.05 mg/kg/dose IV x 1 for children ≥ 1 yr to 2.99 yrs 1.5 mg/m ² /dose IV x 1 for children ≥ 3 yrs (Maximum dose 2 mg)
VCR2	Vincristine	0.034 mg/kg/dose IV x 1 for infants < 1 yr 0.067 mg/kg/dose IV x 1 for children ≥ 1 yr to 2.99 yrs 2 mg/m ² /dose IV x 1 for children ≥ 3 yrs (Maximum dose 2 mg)
DACT1	Dactinomycin	0.023 mg/kg/dose IV x 1 for infants < 1 yr 0.045 mg/kg/dose IV x 1 for children ≥ 1 yr (Maximum dose 2.3 mg)
DOXO1	Doxorubicin	1.5 mg/kg/dose IV x 1 for infants < 1 yr 45 mg/m ² /dose IV x 1 for children ≥ 1 yr
DOXO2	Doxorubicin	1 mg/kg/dose IV x 1 for infants < 1 yr 30 mg/m ² /dose IV x 1 for children ≥ 1 yr

腎芽腫の化学療法には、肝毒性作用による肝中心静脈閉塞症が報告されているので肝機能検査を慎重に監視する必要がある^{3, 4)}。放射線増感剤であるアクチノマイシンおよびド

キソルビシンは、放射線治療を実施している間は投与してはならない。化学療法を受けた患児では、二次がんの発生リスクが高くなっている。このリスクは、放射線およびドキシソルビシンを含めた治療強度や遺伝的因子にも左右される⁵⁾。ドキシソルビシンでは心不全のリスクが高まる、これはドキシソルビシンの蓄積用量、心臓への放射線治療の有無および性別（女兒はリスクが高い）によってリスクの程度が左右される⁶⁾。

したがって化学療法の基本方針としては、有効性を維持しながらできる限り治療の強度を軽減することが課題となっている。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Corn BW, Goldwein JW, Evans I, et al. Outcomes in low-risk babies treated with half-dose chemotherapy according to the Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1992;10:1305-9.
- 2) Morgan E, Baum E, Breslow N, et al. Chemotherapy-related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1988;6:51-5.
- 3) Green DM, Norkool P, Breslow NE, et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1990;8:1525-30.
- 4) Raine J, Bowman A, Wallendszus K, et al. Hepatopathy-thrombocytopenia syndrome--a complication of dactinomycin therapy for Wilms' tumor: a report from the United Kingdom Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9:268-73.
- 5) Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1851-9.
- 6) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1926-34.

CQ12 標準的放射線治療とは何か。その適応は何か

【背景】

放射線治療は腎芽腫に対して有効であり、腎腫瘍摘出後の再発防止目的の腹部放射線治療や、遠隔転移巣のコントロール目的で行われている。しかし、放射線治療による晩期合併症を考慮した場合、その適応や照射線量の設定には慎重にならなければいけない。

また、画像診断の進歩や放射線治療の進歩に伴い、その適応や意義も変化してゆく可能性がある。ここでは腎芽腫に対する適切な放射線治療とは何かを検証する。

【推奨 1】

病期 I と II の予後良好組織型 (FH) 腎芽腫では術後放射線治療を施行しない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1C

【推奨 2】

病期 III 予後良好組織型 (FH) 腎芽腫では術後放射線治療を行う。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【推奨 3】

CT のみで検出され胸部 X 線撮影では確認できない肺転移巣への全肺照射の役割については明確にされていない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2D

【解説】

1. 原発巣への術後照射

原発巣への放射線治療は、腫瘍摘出後の照射が一般的である。NWTS では病期 I, II は放射線治療の適応外である¹⁻³⁾。病期 II/FH の腎芽腫で、ビンクリスチン (VCR) とアクチノマイシン D (ACD) の 2 剤併用化学療法施行群では術後照射の有無によって生存率に有意差がないという結果が出ている。一方病期 III/FH の腎芽腫では、照射線量 10.8Gy/6 分割照射に VCR, ACD とドキソルビシン (DXR) の 3 剤による化学療法を併用した群と、照射線量 10Gy/10 分割照射に VCR と ACD の 2 剤による化学療法を併用した群で、同等の治療成績が得られた^{3,4)}。この結果から、放射線治療による晩期合併症の軽減のため病期 III での原発巣への術後照射は 10.8Gy/6 分割照射が推奨されている。遠隔転移例 (病期 IV), 両側性腎芽腫 (病期 V) では原発巣の局所病期 (遠隔転移がないと想定し腹部の所見だけから判定した病期) が III の場合に同様の術後照射が行われる。

米国の NWTS2 の結果では、腫瘍の局所再発の原因として、①予後不良の組織型であること、②放射線治療の開始が規定より 10 日以上遅延した場合、③照射野が不適切な場合が挙げられていた。しかし、放射線治療の開始時期において、その後の検討で予後良好組織型に関しては、治療開始が 10 日以上遅延しても局所再発は高くないということが

報告された⁵⁾。腹部局所再発症例の予後は不良で、NWTS では局所再発をきたした患児の 87%が死亡している⁴⁾。

局所の腫瘍の spillage (こぼれ) の取り扱いについては議論がある。NWTS4 では病期 II の局所再発率は全組織型を合わせて 16.5%であったが、これは病期 II で術後照射を施行しなかったためと考察されている。NWTS4 での局所再発症例の 2 年生存率は 43%であった。一方、病期 III で化学療法 3 剤 (VCR+ACD+DXR) と術後照射併用後の腫瘍再発率は 7.8%であった⁶⁾。UKCCSG の UKW2 では、局所の腫瘍の spillage に対して局所照射 (20Gy) と化学療法 3 剤の併用で良好な局所制御が報告されている⁷⁾。最新の NWTS からの報告では、病期 II/FH の腎芽腫では、局所の腫瘍の spillage があっても 2 剤併用化学療法のみで、放射線照射なしでも良好な治療成績が得られたと報告されており⁸⁾、予後は良好であり、局所の spillage に対する放射線治療に関しては、なしの方向で再考しなければならない可能性がある。

2. 多発性肺転移に対する全肺照射

胸部 X 線撮影で多発性肺転移が認められた場合には、全肺照射 (12Gy/8 分割) が推奨され、その治療成績は良好である。NWTS3 と 4 では、肺転移を有する FH 腎芽腫の 4 年無再発生存率 (RFS) は 71.9% (全生存率 78.4%) であった³⁾。UKCCSG でも FH 腎芽腫肺転移例では良好な成績を報告している⁹⁾。SIOP では術前化学療法開始後 9 週までに肺転移巣が消失した場合には全肺照射を省略している¹⁰⁾。この治療方針での 4 年無イベント生存率 (EFS) は 83%であった¹⁰⁾。

CT でのみ検出され、胸部 X 線撮影で確認できない肺転移巣への全肺照射の役割については明確にされていない。NWTS3 と 4 における 4 年 EFS は全肺照射施行群では 89%で、全肺照射非施行群では 80%で両者間に有意差を認めなかった¹¹⁾。NWTS では全肺照射の選択は、最終的には主治医の判断に委ねられている。JWiTS では、CT でのみ検出され胸部 X 線撮影で確認できない肺転移巣の場合に、全肺照射を推奨していない。病期 IV の症例で全肺照射と腹部照射を同時に行った場合、心肺に対する照射量が多くなり、放射線障害を起こす可能性が高くなる¹²⁾。肺照射と腹部照射を両方行う場合、別々に照射すると両者の照射野の重なる部分の放射線量が多くなるため、連続して行う必要がある。

全肺照射と化学療法による合併症として、放射線肺炎とカリニ肺炎の発症に注意が必要である¹³⁾。放射線治療直後の化学療法は 50%用量減量が推奨されている。NWTS と SIOP の相違を表 1¹⁴⁾に示す。

3. 肝転移に対する肝照射

肝転移に対する放射線治療は、外科的切除不能と診断された場合に考慮する。びまん性肝転移に対しては全肝照射が適応となる。肝機能障害は照射範囲と照射線量ならびに化学療法の用量依存性に増悪するので、放射線増感作用を有する化学療法剤との併用に注意することが必要である。肝転移に対する放射線治療の成績は良好である^{15,16)}。

4. 予後不良組織型 (UH) に対する放射線治療

退形成型腎芽腫の治療成績は不良で、NWTS5 では病期 I の 4 年 EFS は 69.5%であった¹⁷⁾。これは NWTS4 での成績よりも不良であったため、COG では病期 I に対しても放射線

治療を併用する新しい治療法の臨床試験が進行中である。腎明細胞肉腫（CCSK）では病期にかかわらず腹部放射線治療を行うことが推奨されてきた。NWTSの結果では病期ⅠのCCSKの治療成績が良好であったため、COGでは病期Ⅰに対して放射線治療を施行しない新しい治療法の臨床試験が進行中である。腎横紋筋肉腫様腫瘍（RTK）の予後は極めて不良で、全病期において原発巣の放射線治療が適応とされているが、その有用性はまだ明確にされていない。

表 1 NWTS と SIOP における治療比較

病期*	NWTS5		SIOP93-01		
	化学療法	放射線治療	化学療法		放射線治療
			術前	術後	
I	VA×18週	—	VA×4週	VA×4週	—
II	VA×18週	—	VA×4週	VDA×27週	リンパ節転移 陰性：— リンパ節転移 陽性：15Gy
III	VDA×24週	10.8Gy	VA×4週	VDA×27週	15Gy
IV	VDA×24週	10.8Gy 腹部 (局所病期Ⅲ の場合) 12Gy 肺 (肺転移有り の場合)	VDA×6週	9週後CRの 場合： VDA×27週 9週後CRで ない場合： ICED×34 週	9週までに肺転移消 失：なし それ以外：12Gy

*NWTS病期分類は化学療法前、SIOPは化学療法後のため、必ずしも同じではない。

V：ビンクリスチン，A：アクチノマイシンD，D：ドキソルビシン，I：イホスファミド，
C：カルボプラチン，E：エトポシド，CR：完全寛解

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)と Pub-Med
(Wilms tumor AND radiotherapy) を参考に作成した。

【参考文献】

- 1) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study. Cancer 1976;38:633-46.
- 2) D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. Cancer 1981;47:2302-11.
- 3) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of

the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.

- 4) Thomas PR, Tefft M, Compaan PJ, et al. Results of two radiation therapy randomizations in the third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991;68: 1703-7.
- 5) Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al: Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTS-3 and NWTS-4: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:495-9.
- 6) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey M, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999; 292-7.
- 7) Grundy RG, Hutton C, Middleton H, et al. Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT2); a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:311-9.
- 8) Green DM, Breslow NE, D'Angio GJ, et al. Outcome of patients with Stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:134-9.
- 9) Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, et al. The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer* 2000;83:602-8.
- 10) de Kraker J, Lemerle J, Voûte PA, et al. Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *J Clin Oncol* 1990;8:1187-90.
- 11) Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, et al. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1999;44:579-85.
- 12) Farooqi A, Siddiqi A, Khan MK, et al. Evaluation of radiation dose to cardiac and pulmonary tissue among patients with stage IV Wilms tumor and pulmonary metastases. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1394-7.
- 13) Green DM, Finklestein JZ, Tefft ME, et al. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989;63:450-3.
- 14) Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005;10: 815-26.
- 15) Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, et al. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer* 1986;58: 2501-11.

- 16) Thomas PR, Shochat SJ, Norkool P, et al. Prognostic implications of hepatic adhesion, invasion, and metastases at diagnosis of Wilms' tumor. The National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1991;68:2486-8.
- 17) 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* 2006;24:2352-8.



CQ13 再発後の治療法にはどのようなものがあるか

【背景】

腎芽腫は全生存率（OS）が向上しているにもかかわらず、再発については確立した治療法がない。ここでは現況を文献検索から検討する。

【推奨】

再発に対する治療法は確立していないが、多剤化学療法が施行される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

予後良好組織型(FH)腎芽腫の約15%、退形成をともなう腎芽腫の約50%が再発する¹⁾。退形成を伴う腎芽腫または進行した病期症例は、一般に再発しやすいが²⁾、男児の予後の方が不良である^{3,4)}。

NWTS/COGでは、再発までの期間や再発部位は予後とは相関性が乏しいとしている^{3,4)}。しかしSIOPでは、肺転移再発は、診断から1年以内の再発の方が1年以降の肺転移再発よりも予後不良としている（5年生存率47% vs.75%）⁵⁾。

NWTS5では2剤（VCR+ACD）治療後の再発58例を、再発プロトコールに沿って、可能であれば腫瘍の外科切除、放射線療法、VCR+ACD+シクロホスファミド（CPA）+エトポシド（VP-16）を使用した交替化学療法レジメンで治療した。再発後の4年無イベント生存率（EFS）は71%、全生存率（OS）は82%であった。再発病変が肺のみの症例では、4年EFS68%、OSは81%であった⁴⁾。

またNWTS5では3剤（VCR+ACD+DXR）治療後再発60例を再発プロトコールに沿って、CPA+VP-16とカルボプラチン（CBDCA）+VP-16の交替化学療法と外科療法、放射線療法で治療した。その結果、再発後の4年EFSは42%、OSは48%であった。再発病変が肺のみの症例では、4年EFS49%、OSは53%であった³⁾。以上から、片側性腎芽腫であれば、術後にVCR+ACD+DXRのレジメンによる化学療法と放射線治療で再発をきたしてもその約半分は再発治療により救済できうことになる。

診断時にII-IV期の退形成型の腎芽腫では、再発すると予後不良である⁶⁾。また、腎摘出術後6カ月以内の再発、または初回3剤療法後の再発は予後不良といわれている⁷⁾。

局所的再発後の2年生存率は43%であるが⁸⁾、予後はこの数年間で改善されている⁷⁾。再発腫瘍はイホスファミド（IFM）、VP-16およびCBDCAに感受性があるが、血液毒性の報告もみられる⁹⁾。

高用量の化学療法後に自家造細胞移植を行う治療が行われている¹⁰⁻¹²⁾。また前Pediatric Oncology Group（POG）と前Children's Cancer Group間の研究では、CPA+VP-16（CE療法）とCBDCA+VP-16（PE療法）とを交互に併用したのち、手術を実施する救済的寛解レジメンが用いられた。腫瘍が消失した症例にはCE療法とPE療法とを交互に5回ずつ用いる寛解維持化学療法を割り当て、残りの患者には切除療法および自家

骨髄移植を割り当てた。全患者に局所放射線療法が実施された。全対象患者の3年生存率は52%で、化学強化療法と自家骨髄移植のサブグループでそれぞれ64%、42%であった¹³⁾。

腎明細胞肉腫の再発治療は初期治療の方法により異なるが、CPA および CBDCA を使用していなかった場合は、再発治療のレジメンとして検討すべきである。脳転移をともなった再発症例であっても、外科的または放射線照射による局所のコントロールとともにレジメンとして ICE 療法(IFM+ CBDCA+ VP-16)により治療に反応したとの報告もある¹⁴⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®), UpToDate® と PubMed(Wilms tumor and recurrent treatment)を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3744-51.
- 2) Grundy P, Breslow N, Green DM, et al. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1989;7:638-47.
- 3) 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* 2008;50:236-41.
- 4) Green DM, Cotton CA, Malogolowkin M, et al. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine and actinomycin D: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:493-9.
- 5) Warmann SW, Furtwängler R, Blumenstock G, et al. Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases: results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. *Ann Surg* 2011;254:155-62.
- 6) 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* 2006;24:2352-8.
- 7) Dome JS, Liu T, Krasin M, Lott L, et al. Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:192-8.
- 8) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999;229:292-7.
- 9) Abu-Ghosh AM, Krailo MD, Goldman SC, et al. Ifosfamide, carboplatin and

etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol* 2002;13:460-9.

- 10) Garaventa A, Hartmann O, Bernard JL, et al. Autologous bone marrow transplantation for pediatric Wilms' tumor: the experience of the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:11-4.
- 11) 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* 1998;16:3295-301.
- 12) 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* 2004;22:2885-90.
- 13) Tannous R, Giller R, Holmes E, et al. Intensive therapy for high risk (HR) relapsed Wilms' tumor (WT): a CCG-4921/POG-9445 study report.[Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2000;19:A2315.
- 14) Radulescu VC, Gerrard M, Moertel C, et al. Treatment of recurrent clear cell sarcoma of the kidney with brain metastasis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:246-9.

CQ14 晩期合併症にはどのようなものがあるか

【背景】

化学療法と放射線治療は腫瘍患児の生存率向上に寄与する一方、長期経過において様々な有害な続発症をもたらす。こうした有害な続発症は一般に晩期合併症と呼ばれる。晩期合併症としては、臓器機能障害や二次悪性腫瘍が重要である。ここでは晩期合併症について検討する。

【推奨】

晩期合併症には、腎障害、心血管障害、肝障害、二次悪性腫瘍の発生などが挙げられる。
推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）： A

【解説】

晩期合併症は基本的には、受けた治療の種類と程度による。集中的な強い化学療法や放射線治療を受ければ晩期合併症の発生も多くなる。これらには、腎障害、心血管障害、肝障害、二次悪性腫瘍の発生などが挙げられる。

1. 腎障害

腎障害については、NWTS プロトコールで加療された腎芽腫 5,823 例中、55 例に腎不全がみられた¹⁾。そのうち 30 例は両側性腫瘍で、15 例は一側性腫瘍、1 例が孤立腎腫瘍であった。診断から腎不全発症までは平均 21 カ月であった。両側性腫瘍における腎不全発生率は、NWTS-1,2 で 16.4%、NWTS-3 で 9.9%、NWTS-4 で 3.8%であった。一側性腫瘍における腎不全発生率は低かった。腎不全の原因は、治療抵抗性腫瘍または再発性腫瘍に対する両側腎摘除術が最も多く(24 例)、Drash 症候群(12 例)、対側腎における腫瘍の進展(5 例)、放射線腎炎(6 例)、その他(5 例)であった。一側性腫瘍では腎不全発生する確立は少なかった¹⁾。

また両側性腫瘍では、米国 NWTS の治療研究において、放射線治療を含め加療された 81 例を対象に長期に腎機能を評価した²⁾。追跡中央値 27 カ月で、28 例は血中尿素窒素および/または血清クレアチニン値上昇を示した。このうち 18 例は中等度の腎不全、10 例は重症腎不全であった。腎不全の原因では、化学療法の種類や程度とともに再発の有無も重要な因子と考えられた。上記のうち 7 例は腫瘍再発による腎機能障害、1 例はゲンタマイシンによる腎機能障害であったという²⁾。両側性腫瘍に対するわが国 JWITS の検討では、31 例中両側の腎が部分切除にて温存できたのはわずか 36%であり、10 年後には 37%の症例が腎機能以上を示し、21%の症例が透析や腎移植を必要としていた³⁾。

放射線腎症は線量と関係している。両側腎に対して 25Gy を超える線量は、6 カ月以上経過してから腎不全を引き起こすことがある^{4, 5)}。Denys-Drash 症候群、Wilms' tumor aniridia 症候群（ウィルムス腫瘍、無虹彩症、尿生殖器異常、精神発達遅滞症候群）または男性尿生殖器奇形を有する場合には、診断から 20 年時における腎不全発生率は高く、各々 62.4%、38.3%、および 10.9%であった。このような症候群を呈さない片側症例であっても健側腎葉内に造腎組織遺残（nephrogenic rest）が存在することで腎不全の累積危

険度は 20 年で 3.3%に増加する (nephrogenic rest が存在しない場合には 0.7%)⁶⁾。

2. 心血管障害

心血管障害については、アントラサイクリン (ドキソルビシンなど) の使用によりうっ血性心不全や左心室後負荷増大を引き起こす^{7,8)}。心血管障害発生のリスクは薬剤の蓄積用量と投与量の多寡による。ドキソルビシン (平均蓄積用量 303 mg/m²) を投与された腎芽腫 97 例中、25%に左心室後負荷の増大が心臓超音波検査で認められている⁶⁾。

3. 肝障害

肝障害については、化学療法剤(ビンクリスチンやアクチノマイシン)と肝に対する放射線治療により発生する。NWTS の報告では、重症肝障害の発生率はアクチノマイシン 60 μg/kg 投与群では 14.3%，45 μg/kg では 3.7%，15 μg/kg では 2.8%であり、一回投与量増加とともに重症肝障害の発生率も高い⁹⁾。

4. 二次悪性腫瘍

二次悪性腫瘍の発生については、NWTS では 5,278 例中 43 例に二次悪性腫瘍がみられたという(人口基礎コホート標準化発生 5.1 例，標準化発生比[SIR]8.4)¹⁰⁾。また、SIOP では 1,988 例中 9 例に二次悪性腫瘍がみられた(人口基礎コホート標準化発生 1.3 例，標準化 SIR4.15)¹¹⁾。British Childhood Cancer Survivor Study¹²⁾では、腎芽腫生存者 1,441 例中 81 例に二次悪性腫瘍がみられた。内訳は固形腫瘍 52 例(人口基礎コホート標準化発生 6.7 例)，基底細胞癌 26 例，急性骨髄性白血病 3 例であった。二次悪性腫瘍累積発生率は、診断から 15 年時で 1.6%と報告されている¹⁰⁾。また年齢からみた固形腫瘍の累積発生率は、30 歳まで 2.3%(1.4-3.5%)，40 歳まで 6.8%(4.6-9.5%)，50 歳 12.2%(7.3-18.4%)であった¹²⁾。二次悪性腫瘍の発生は経年とともに増加傾向にある^{10,12)}。ドキソルビシン投与と 35 Gy 以上の腹部放射線治療を受けた 234 例中、8 例に二次悪性腫瘍が発生(人口基礎コホート標準化発生 0.22 例，SIR36)しており、ドキソルビシンと腹部放射線治療によりさらに発生率は増加する¹⁰⁾。

5. 放射線障害

放射線治療による晩期合併症としては、放射線治療を受けて 5 年以上を経過した 34 例での検討で¹³⁾，23 例(68%)に放射線治療に起因すると考えられる障害がみられた。14 例(41%)に側弯がみられ，その他筋肉の萎縮が 4 例 (12%)，低身長が 4 例 (12%)，後弯が 5 例 (15%)，腸骨の萎縮が 3 例 (9%) に認められた。また，20%の腸閉塞が，1 例で慢性腎障害が，女性 13 例のうち 4 例で卵巣機能障害が認められ，全肺照射を行った 7 例中 3 例に放射性肺炎が，3 例に心臓の障害がみられた。放射線の照射野からの二次がん発生は 3 例 (9%) にみられた。

6. 高血圧

ウィルムス腫瘍で腎摘出を受けた症例では，若年から高血圧を発症しやすいという報告があり¹⁴⁾，片側の腎臓摘出をうけた無症候性ウィルムス腫瘍 75 例の検討では，16 例 (21.3%) で GFR の低下，5 例 (6.7%) に高血圧が認められ，うち 3 例が降圧剤を服用していた¹⁵⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®), UpToDate® Ver16.1 と PubMed(Wilms tumor and second malignancy)を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Ritchey ML, Green DM, Thomas PR et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:75-80.
- 2) Smith GR, Thomas PR, Ritchey M, et al. Long-term renal function in patients with irradiated bilateral Wilms tumor. National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Clin Oncol* 1998;21:58-63.
- 3) Oue T, Koshinaga T, Okita H, et al. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1184-9.
- 4) Irwin C, Fyles A, Wong CS, et al. Late renal function following whole abdominal irradiation. *Radiother Oncol* 1996;38:257-61.
- 5) Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1249-56.
- 6) Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, et al. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res* 2000;60:4030-2.
- 7) Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, et al. Cardiac function in Wilms' tumor survivors. *J Clin Oncol* 1995;13:1546-56.
- 8) Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 2001;19:1926-34.
- 9) Green DM, Norkool P, Breslow NE, et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1990;8:1525-30.
- 10) Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1851-9.
- 11) Carli M, Frascella E, Tournade MF, et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:239-44.
- 12) Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2008;122:2085-93.
- 13) Sasso G, Greco N, Murino P, et al. Late toxicity in Wilms tumor patients treated

with radiotherapy at 15 years of median follow-up. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e264-7.

- 14) Finklestein JZ, Norkool P, Green DM, et al: Diastolic hypertension in Wilms' tumor survivors: a late effect of treatment? A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Clin Oncol* 1993 16:201-5.
- 15) Interiano RB, Delos Santos N, Huang S, et al: Renal function in survivors of nonsyndromic Wilms tumor treated with unilateral radical nephrectomy. *Cancer* 2015;121:2449-56.



CQ15 再発に対する追跡はどのように行うのか

【背景】

小児腎腫瘍の追跡経過観察も小児腫瘍の専門医が行うことが望ましい。小児腫瘍に対して加療を受けた患者の一般的長期追跡ガイドラインは COG により策定されているが、ここでは、特に腎芽腫治療後のサーベイランスに関する文献を中心に検討した。

【推奨】

腎芽腫治療終了後の再発に対する追跡では、(1) 腎芽腫症または腎芽腫発生素因のある症候群 (WAGR 症候群, Denys-Drash 症候群, Beckwith-Wiedmann 症候群) では、8 歳まで 3~4 カ月ごと、(2) この危険因子がない場合には最初の 2 年間は 3 カ月ごと、以後 2 年間は 6 カ月ごと、の画像診断検査が推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2 D

【解説】

再発部位で最も多いのは肺であり、CT 検査は胸部単純 X 線撮影に比べ被曝線量は多くなるが早期発見に最も有用である。再発追跡に対する画像検査とその施行頻度については一定のコンセンサスが得られているわけではない。

再発までの危険性が大きい期間を表すコリンズの法則 (再発危険期間を初診時年齢 + 9 カ月で表す) は腎芽腫にも有効であったとの報告もある¹⁾。しかし腎芽腫の場合には、多発またはびまん性造腎組織遺残 (nephrogenic rest) が存在することが (腎芽腫症 nephroblastomatosis) 腎芽腫の危険因子であることが知られている²⁾。これによると、腎芽腫治療後で nephroblastomatosis を伴わない (A 群) 63 例と nephroblastomatosis を伴う (B 群) 18 例で比較検討している。再発は A 群で 17%、B 群で 50% にみられた。再発までの期間は平均 10 カ月 (A 群) と 25 カ月 (B 群) であった。腎芽腫発生部位以外の nephrogenic rest の存在は、治療後の再発危険の可能性が大きい。

腎芽腫の doubling time は 11~40 日と考えられているため³⁻⁵⁾、腹部 (腎) 超音波検査は 3~4 カ月ごとが望ましい⁶⁾。4~6 カ月以上の検査の間隔では実際その間に腫瘍発生の報告があった³⁾。腎芽腫発生素因のある症候群 (WAGR 症候群, Denys-Drash 症候群, Beckwith-Wiedmann 症候群) では、サーベイランスの必要性が強調されている。しかし、サーベイランスの有用性はいまだ明らかとなっておらず、retrospective study がいくつかあるのみである⁷⁻⁹⁾。この領域では randomized study がない。2005 年、英国 Wilms tumour Surveillance Working Group では、5% を超える腎芽腫発生リスクがある場合に、5 歳 (Beckwith-Wiedmann 症候群などは 7 歳) まで 3~4 カ月ごとの腹部超音波検査サーベイランスを推奨している¹⁰⁾。しかし、エビデンスレベルとともに推奨レベルは低い。

一方、nephrogenic rest や腎芽腫発生素因のある症候群がない場合にも、追跡方法に明らかなエビデンスはいまのところないが、腎芽腫治療終了後最初の 2 年間は 3 カ月ごと、以後 2 年間は 6 カ月ごとの腹部超音波検査が推奨されている。

【検索式・参考にした二次資料】

Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®), UpToDate® と PubMed(Wilms tumor, relapse or recurrent, and screening or surveillance)を参考にして作成した。

【参考文献】

- 1) Paulino AC. Collins' law revisited: can we reliably predict the time to recurrence in common pediatric tumors? *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:81-6.
- 2) Bergeron C, Iliescu C, Thiesse P, et al. Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms' tumour? A single centre experience over 11 years. *Eur J Cancer* 2001;37:385-91.
- 3) Craft AW. Growth rate of Wilms' tumour. *Lancet* 1999;354:1127.
- 4) Shackney SE, McCormack GW, Cuchural GJ Jr. Growth rate patterns of solid tumors and their relation to responsiveness to therapy: an analytical review. *Ann Intern Med* 1978;89:107-21.
- 5) Zoubek A, Slavec I, Mann G, et al. Natural course of a Wilms' tumour. *Lancet* 1999;354:344.
- 6) Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health* 2006;42:486-90.
- 7) Craft AW, Parker L, Stiller C, et al. Screening for Wilms' tumour in patients with aniridia, Beckwith syndrome, or hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:231-4.
- 8) Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, et al. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:196-200.
- 9) Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:188-92.
- 10) Scott RH, Walker L, Olsen ØE, et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 2006;91:995-9.

3章

骨肉腫

診療ガイドライン

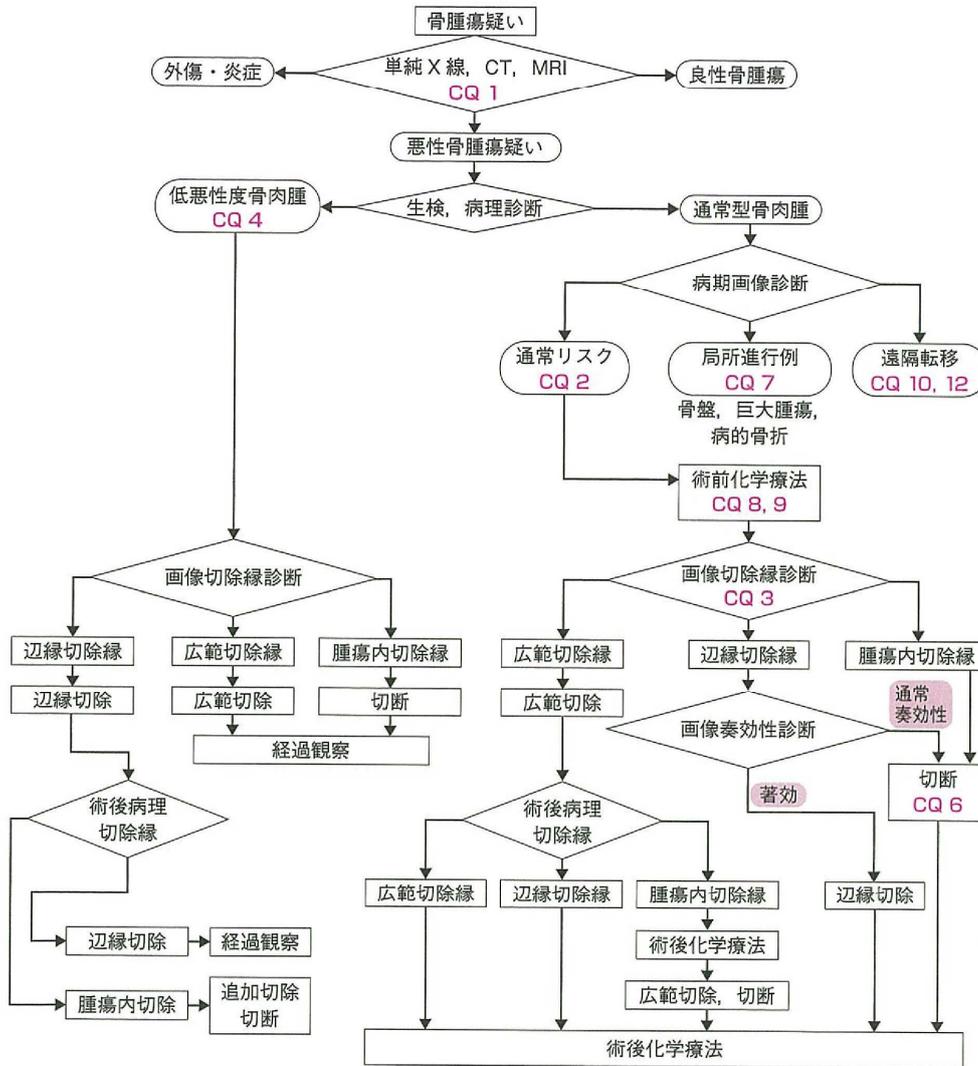
【はじめに】

骨肉腫は「腫瘍性の骨・軟骨形成もしくは類骨基質形成を示す悪性腫瘍」と定義される。骨肉腫は、希少がんである原発性悪性骨腫瘍の中では最も発生頻度が高く（原発性悪性骨腫瘍全体の約40%）、日本整形外科学会／国立がん研究センターによる全国骨腫瘍登録におけるわが国の年間新規患者数は約200～250人である。多くは10代に発生し、10代後半に発生のピークがある。性差は約1.5：1で男性にやや多い。発生部位は、大腿骨遠位、脛骨近位、上腕骨近位の順に多く、膝関節周囲に最も多発する。骨肉腫は発生部位と組織像から亜分類され、組織学的悪性度や先行病変の有無も加味すると10近い亜型が存在するが、大多数を占めるのは通常型骨肉腫である。多くの場合、発生の原因は不明であるが、放射線治療や骨Paget病、線維性骨異形成などに続発性に発生することがある。また、骨肉腫が発生しやすい疾患として網膜芽細胞腫、がん家系としてLi-Fraumeni症候群が知られている。

骨肉腫の病期分類はUICCによるTNM分類が用いられることが多い。骨肉腫に対する治療の基本は、局所根治術としての手術（広範切除）と遠隔転移予防・治療のための全身化学療法である。Stage I腫瘍に対する標準的治療は手術療法単独であり、5年生存率は90%程度と予後良好である。Stage II・Stage III腫瘍に対する標準治療は術前化学療法、手術療法、術後化学療法からなり、5年生存率は60～80%である。転移を有するStage IV腫瘍に対しては、様々な集学的治療が試みられているが、標準的治療は確立されていない。肺転移単独Stage IVAの5年生存率は約30～50%、肺外転移を伴うStage IVBでは0～20%である。

骨肉腫

I 診療アルゴリズム



CQ は対応するクリニカルクエスションの番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 骨肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ2 予後因子で治療法を変更することができるのか
- ▶ CQ3 術前化学療法の治療効果は画像で評価できるのか。術前化学療法が著効した場合、縮小手術は可能か
- ▶ CQ4 低悪性度骨肉腫の治療方法は
- ▶ CQ5 通常型骨肉腫の標準的外科治療法は
- ▶ CQ6 切断・離断を行う際に、どのような検討を行うべきか
- ▶ CQ7 病的骨折を併発した骨肉腫に対する患肢温存手術の妥当性は
- ▶ CQ8 通常型骨肉腫の標準化学療法は
- ▶ CQ9 一期的に手術可能な通常骨肉腫に対して術前化学療法は必要なのか
- ▶ CQ10 肺転移に対する自家造血細胞救援併用化学療法は有効か
- ▶ CQ11 摘出不能な骨肉腫に放射線治療は有効か
- ▶ CQ12 骨肉腫肺転移に対する外科切除と化学療法は
- ▶ CQ13 局所再発を起こした場合の治療方法は
- ▶ CQ14 治療後の合併症と再発の有無はどのように経過をみるか

III 推 奨

CQ1 骨肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

骨肉腫は、小児、若年者の四肢（膝関節周囲，上腕骨近位など）に好発する高悪性腫瘍である。無治療の場合，原発巣は数カ月で巨大な腫瘍となる。神経・血管を巻きこんだり，病的骨折を生じた場合は，患肢の切断を余儀なくされることもある。診断の遅れが治療成績に大きく影響するため，迅速に正確な検査を行い，治療を開始することが重要である。治療方針決定のためには，病理学的悪性度の評価とともに，病変の進展，遠隔転移の有無の評価（病期診断）を行うことが重要である。

骨肉腫は希少がんであり，これらの検討を正確・迅速に行い的確な治療を実施するためには，骨軟部腫瘍専門医に加えて，骨軟部腫瘍に精通した病理医や放射線診断医，小児科，腫瘍内科の協力が得られる体制が整っている専門的医療機関に速やかに紹介することが望ましい。

【推奨】

病理検査により骨肉腫と診断された場合，治療方針決定のために，単純 X 線，CT，MRI，骨シンチグラフィ，T1 シンチグラフィ，¹⁸F-FDG PET/CT などの画像検査によって病変の進展，遠隔転移の有無の評価（病期診断）を行うことが重要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）： 1 A

【解説】

1. 骨肉腫の病理組織分類（表 1）

骨肉腫の組織像は非常に多彩で，核の異型，多形性，核分裂像を有する腫瘍細胞以外に破骨細胞，巨細胞，線維芽細胞様細胞，炎症細胞浸潤などを認め，骨，軟骨，線維組織などの様々な間質を形成する。通常型骨肉腫は，その組織成分の割合で骨芽細胞型，軟骨細胞型，線維細胞型に亜分類される。通常型以外にも血管拡張型，小細胞型，高悪性度表面発生骨肉腫などの組織亜型がある。通常型骨肉腫では組織亜型による予後の差が認められないことから，同一の治療法が行われている。低悪性度骨肉腫には，傍骨性骨肉腫，骨膜性骨肉腫，低悪性度骨内骨肉腫がある。また，先行する疾患に続発した二次性骨肉腫として，放射線治療後，線維性骨異形成などの良性骨病変に生じるもの，Paget 病に続発するものなどがある。

表 1 骨肉腫の病理組織分類

低悪性度骨肉腫	傍骨性骨肉腫 骨膜性骨肉腫 低悪性度骨内骨肉腫
高悪性度骨肉腫	通常型骨肉腫 骨芽細胞型，軟骨細胞型，線維細胞型 血管拡張型骨肉腫 小細胞型骨肉腫 高悪性度表面発生骨肉腫
二次性骨肉腫	放射線治療後 線維性骨異形成 Paget 病

2. 骨肉腫における画像検査

手術術式の決定や病期決定には，詳細な画像検査が不可欠である。しかし，一方，いたずらに検査に日数を費やすと，局所病変の増大や遠隔転移を生じ，患肢温存が困難になったり，予後を悪化させる危険性もあるため，単純 X 線，MRI など必要最小限の検査の後には可及的速やかに専門施設へ紹介することが強く推奨される。専門施設では，単純 X 線，CT，MRI，骨シンチグラフィ，Tl シンチグラフィ，¹⁸F-FDG PET/CT などの画像検査をすみやかに行う。

1) 単純 X 線検査

骨肉腫の画像診断において単純 X 線検査は簡便かつ最も重要な検査である。骨盤，脊椎などの体幹部では単純 X 線検査のみでは腫瘍の描出が困難なため，CT 検査や MRI 検査も追加する。単純 X 線検査では，病変の部位，骨破壊，腫瘍性骨形成，骨膜反応，病的骨折の有無などをチェックする。骨肉腫では，不規則で未熟な骨形成，辺縁のはっきりしない骨破壊（moth-eaten, permeative），骨膜反応（軟部組織に向かって骨化が放射線状に伸びる spicula や骨膜が腫瘍により押し上げられて形成された Codman 三角など）などが認められる。

2) CT

全身の遠隔転移検索のため CT 検査を行う。肺転移やリンパ節転移の診断においては，CT 検査が最も優れている。転移巣内に骨形成が認められることもあるが，一般に未熟な骨組織のことが多く，非特異的腫瘍陰影となることが多い。CT 検査では，数 mm の肺転移病変を確認できる。リンパ節転移は，造影 CT 画像でスクリーニングされるが，骨肉腫における初診時リンパ節転移の頻度は 5%以下である。一般的に広範な肺転移を認める場合や脳神経症状を認める場合以外，造影 CT などによる脳転移の検索は行われたい。原発巣の骨破壊の程度の評価，石灰化の有無の評価などに関しては MRI よりも優れている。

3) MRI

原発巣の詳細な評価のために MRI 検査を行う。T1 強調画像で腫瘍本体や周囲の反応層

は骨髄や正常な軟部組織に比較して低信号、T2強調画像では壊死や出血を伴う部位は高信号、新生骨や線維性基質は低信号を示し、病変は不均一な所見を呈する。T1強調画像、T2強調画像、造影MRIを組み合わせることで、正常骨髄や健常骨組織、血管、神経など周囲の重要な軟部組織と腫瘍との関係を正確に評価することが可能であり、特に手術計画を立てる上で非常に重要な検査である。

4) 骨シンチグラフィ

骨転移のスクリーニングは、骨シンチグラフィで行われる。感度は高いものの（90%以上）、特異度は低く、異常が認められた場合は、単純X線検査、CT、MRIなど他のモダリティを追加して確認することが必要である。原発性悪性骨腫瘍の骨転移の検索について、全身MRI、骨シンチグラフィ、FDG-PET検査を比較した後ろ向き研究によると、骨肉腫においては、FDG-PET検査では偽陰性や偽陽性が多く、骨シンチグラフィは標準的検査から除外できないとされている¹⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMedで“osteosarcoma”and “diagnosis”と検索し重要と思われる文献を参考にした。また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000;27:1305-11.

CQ2 予後因子で治療法を変更することができるのか

【背景】

骨肉腫における予後因子としては原発腫瘍の部位および大きさ，初発時の転移の有無，術前化学療法の奏効率と根治手術の達成度などがある¹⁾。現在までに予後因子によって治療を変更するべきかどうか数々の臨床試験が行われてきた。これらの試験結果から，予後因子で治療を変更することが予後改善につながるかを検討した。

【推奨】

骨肉腫では，予後不良因子があったとしても治療法を変更することで予後が改善するというエビデンスはなく，予後因子で治療法を変更することを推奨しない。ただし術前化学療法の奏効が不良であった場合は，術後に術前使用しなかった抗がん剤を使用することを検討してもよい。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

骨肉腫に関して，現在までに多くの予後因子が提唱されてきた。治療開始時の腫瘍悪性度・進行度に関連する因子として，組織亜型，遠隔転移の有無，発生部位，腫瘍最大径，腫瘍体積，血清 LDH 値，血清 ALP 値，年齢，性別など，治療関連因子として，化学療法の奏効性に関与する因子（腫瘍量，化学療法の強度，薬剤投与量，MTX 血中濃度）や手術根治性に関与する因子（根治性達成度，発生部位）などである。最近では，遺伝子・蛋白質解析の結果（多剤耐性遺伝子，Rb 遺伝子，HER2/erbB-2 等）を予後因子とする報告もある。

手術単独の時代は，骨肉腫自体の病態に基づいた病理学的悪性度，遠隔転移の有無，腫瘍径，発生部位などが大きな予後因子であった。5cm 以下の比較的小さい腫瘍径で発見された場合，手術単独でも生存率が 40% 程度あるとの報告もあり，腫瘍径は重要な予後因子であった。補助化学療法が開始された 1980 年代の報告では，肺転移の存在，腫瘍診断の遅れ，局所腫瘍の大きさ，血清 ALP 値や LDH 値が予後と相関すると報告されている。その後，大量メトトレキサート療法，ドキソルビシン，シスプラチン（MAP）による術前・術後化学療法が導入されると，術前化学療法の奏効性，特に組織学的な壊死率が重要な予後因子であることが示された。以降，欧米やわが国において，術前化学療法の奏効性を向上させる研究と，効果が不十分であった化学療法抵抗群の救済治療の開発に関する数々の臨床研究が行われた。

現在では，大量メトトレキサート療法における MTX の増量，イホスファミド 16g/m² 大量療法，短期集中投与など，化学療法治療強度の強化が図られ，術前化学療法の効果と残存腫瘍の外科的な完全切除と初診時遠隔転移が有意な予後因子として残っている。骨肉腫研究グループ（COSS）の 1,700 例²⁾や Istituto Orthopedico Rizzoli (IOR) の 1,400 例³⁾による解析では，組織学的効果と根治手術の完遂度が大きな予後因子であり，切除不能な

遠隔転移の有無，体幹発生などが予後不良因子として抽出されている。これらの結果，わが国では，術前化学療法（MAP：大量メトトレキサート療法＋ドキシソルビシン＋シスプラチン）の奏効が悪かった場合は，術前使用しなかった抗がん剤（イホスファミド）を用いて術後化学療法に変更する事が日常診療では行われている。現在，欧米とわが国において術前化学療法の奏効が不十分であった場合，術後化学療法を変更した方が予後改善につながるかどうかのランダム化比較試験が行われており，その結果次第では今後の治療方針が変わる可能性がある。

【検索式・参考にした二次資料】

2011年版の検索結果に加え PubMed, cochrane library にて “osteosarcoma”, “prognostic factor” のキーワードを用いて検索し重要と思われる文献を参考にした。検索期間は 2005 年以降とした。

また，NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer* 2009;45: 2367-75.
- 2) Stefan S, Bielack S, Beilack BK, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-90.
- 3) Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30years. *Tumori* 2004; 90:478-84.
- 4) Smeland S, Muller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian sarcoma group osteosarcoma study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003; 39: 488-94.
- 5) Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: A randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112-28.

CQ3 術前化学療法の治療効果は画像で評価できるのか。術前化学療法が著効した場合、縮小手術は可能か

【背景】

骨肉腫の術前化学療法の開始時と終了時に行う画像検査によって治療効果判定を行い、切除計画の参考にすることが広く行われている。特に、造影 MRI、血管造影、Tl シンチグラフィ、¹⁸F-FDG PET/CT の所見の変化が、組織学的効果と相関するとされている。

関節近傍に好発する骨肉腫に患肢温存術を行う場合、現在、腫瘍用人工関節による再建が広く行われているが、人工関節の感染、緩みなど長期的な問題点も存在するため、術前化学療法がよく奏効したと考えられる症例に対して、関節の温存など切除縁を縮小した手術が試みられている。

【推奨】

術前化学療法の前後に、単純 X 線、造影 MRI などの画像検査を行うことで、組織学的効果を予測し、切除計画の参考にすることを推奨する。化学療法が奏効したと判断される症例でも、辺縁切除を推奨する十分なデータは集積されておらず、広範切除術を推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

骨肉腫では、術前化学療法の効果良好群では 5 年生存率が 70%を超えることが複数の多施設共同前向き試験で報告されている。また、術前化学療法の効果が重要な予後因子でもあることが多くの研究で報告されている。一方、骨肉腫は術前化学療法が奏効した場合でも、腫瘍内に多くの基質が残存し、腫瘍径自体は縮小しないことが多いため、腫瘍径のみで治療効果を判定することは困難であり、術前化学療法の効果を判定する方法として、様々な画像検査法が検討されてきた。

治療効果を判定する方法として、以前は血管造影検査が広く行われていた。動注化学療法を行った場合、術前化学療法前後に行った血管造影検査による血管新生や腫瘍血管の変化は腫瘍残存部位や組織学的壊死率と相関するとされている¹⁾。しかし、多剤併用全身化学療法の奏効性が向上したことで、骨肉腫に対する化学療法としては、簡便で侵襲の少ない抗がん剤の静脈投与が一般的となり、侵襲が大きい動脈造影検査は近年あまり行われなくなった。非侵襲的検査である Tl シンチグラフィは、被曝の問題はあるものの、簡便かつ低侵襲で、信頼性の高い検査とされている²⁻⁴⁾。¹⁸F-FDG PET/CT における著効群と無効群の予測において、化学療法前後の SUV の変化の cut off 値を -52%としたときの感度は 66.6%、特異度は 86.6%であったと報告されている⁵⁾。しかし、これらの組織学的効果と画像検査との比較研究はそのほとんどが単一施設で行われた後ろ向き研究報告であり、現時点では、画像検査のみで残存腫瘍細胞の有無を完全に予測することは困難と考えられる。

術前化学療法の奏効率は 4 剤併用術前化学療法で 50~60%であり、奏効例では切除縁を

縮小した手術を行っても、局所再発率は10%以下であったとの単施設研究もある^{6,7)}。

一方、イタリア IOR の後方視研究では、局所制御率は、完全切除例では化学療法著効群95%、通常奏効ないし不良群でも90%であったのに対し、不完全切除例では局所制御率は70%に低下し、術前化学療法著効群でも局所再発率は20~30%であったと報告されている⁸⁾。

現時点では、化学療法が奏効したと判断される症例においても、切除縁を縮小した辺縁切除術を標準治療として採用することの妥当性・安全性について十分なデータは蓄積されていない。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed で “osteosarcoma”and “histological response”と “osteosarcoma”and “surgery”and “preoperative chemotherapy” と検索し重要と思われる文献を参考にした。また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Cullen JW, Jamroz BA, Stevens SL, et al. The value of serial arteriography in osteosarcoma: delivery of chemotherapy, determination of therapy duration, and prediction of necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1107-19.
- 2) Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, et al. Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy; angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer* 1999;86:949-57
- 3) Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. *Eur Radiol* 1999;9:907-14
- 4) Kaste SC, Hill A, Conley L et. al. Magnetic resonance imaging after incomplete resection of soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:204-11.
- 5) Byun BH, Kong CB, Lim I, et al. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2013;54:1053-9.
- 6) Kudaware I, Ieguchi M, Aoki Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high dose ifosfamide, doxorubicin, cisplatin in nonmetastatic osteosarcoma of extremity. *ASCO* 23, 823, 2004.
- 7) Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al: Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9:893-9.
- 8) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et. al. Predictive factors for local recurrence in

osteosarcomas: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998;69:230-6.



CQ4 低悪性度骨肉腫の治療方法は

【背景】

低悪性度骨肉腫では、局所再発が唯一の予後不良因子とされている。また、有効な薬物療法は報告されていない。

【推奨】

低悪性度骨肉腫に対しては原発巣の広範切除術を行うことが推奨される。腫瘍内切除、辺縁切除、あるいは切除後の病理評価で切除断端陽性と診断されたときは、追加広範切除を行うことを考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

低悪性度骨肉腫は、化学療法や放射線治療に対する感受性は低く、外科的切除が唯一の根治的治療法である。補助療法としての術後放射線治療の有効性を示す報告はない。

低悪性度骨肉腫の局所再発は、腫瘍内切除や不完全切除などの不十分な切除縁が原因であることが多い。特に骨盤などの体幹部発生の低悪性度骨肉腫における局所再発は予後不良因子であり、再発時には25～35%の症例で脱分化を起し、遠隔転移も生じると報告されている。前医の手術などで十分な切除縁が確保されていないと考えられる症例では、広範切除以上の切除縁を確保するために追加広範切除や切断術を検討することが推奨される。低悪性度骨肉腫においては、初回治療における局所制御が極めて重要であり、機能障害や切断を回避するためであっても不十分な切除縁での切除を行ってはならない。

低悪性度骨肉腫の治療成績に関する報告

1. 傍骨性骨肉腫^{1,2)}

初回治療後5～10年経過観察した研究では、局所再発率は3～20%であり、辺縁切除・不完全切除が局所再発の危険因子であったと報告されている。遠隔転移や腫瘍関連死は約10%で、そのうち24～43%で脱分化が観察された。予後因子は不完全切除で、脱分化関連因子は病理学的悪性度、溶骨陰影、骨髄浸潤、転移であった。

2. 骨膜性骨肉腫^{3,4)}

局所再発率は約10%、5年累積生存率は89%、10年累積生存率は83%と報告されている。予後不良因子は局所再発であった。

3. 骨内低悪性度骨肉腫^{5,6)}

局所再発率は約15%であり、腫瘍内切除では局所再発を生じるため、広範切除が推奨されている。病理学的悪性度が予後不良因子であり、再発時の悪性度の増加やまれに遠隔転移も生じる。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed で “osteosarcoma” and “low grade” と検索し重要と思われる文献を参考にした。
また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Delling G, Werner M. Pathomorphology of parosteal osteosarcoma. Experience with 125 cases in the Hamburg Register of Bone Tumors. *Orthopade*. 2003;32:74-81.
- 2) Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:366-78.
- 3) Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, et al. Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2006;453:314-7.
- 4) Grimer RJ, Bielack S, Flege S, et al; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005;41:2806-11.
- 5) Kurt AM, Unni KK, McLeod RA et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer*. 1990;65:1418-28.
- 6) Okada K, Nishida J, Morita T et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma in northern Japan: advantage of AgNOR and MIB-1 staining in differential diagnosis. *Hum Pathol* 2000;31:633-9.

CQ5 通常型骨肉腫の標準的外科治療法は

【背景】

骨肉腫は、放射線治療や化学療法のみによる根治は難しく、外科的切除が不可欠である。化学療法が著効した場合も、多くの症例で残存腫瘍細胞が組織学的に確認される（完全消滅例は5%以下）。また、局所再発例では遠隔転移を併発することも多く、予後を悪化させる。初診時遠隔転移例においても、肉眼病変の完全切除が可能であった症例では5年生存率20~30%が期待されるのに対して、完全切除が不可能であった場合には長期生存を期待することは難しい。

【推奨】

広範切除を推奨する。術前化学療法中に腫瘍の明らかな増悪が確認された場合には、より十分な切除縁を確保した広範切除術、切断、離断術を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

骨肉腫の治療においては、術前化学療法の導入と、画像診断技術の向上により正確な切除縁の設定が可能になったことで、近年では、80~90%の症例で患肢温存が可能となっており、広範切除と人工関節などの再建手術による患肢温存術が標準治療となっている。

切除標本の肉眼的所見と組織学的所見、MRIなどの画像検査所見を詳細に比較・検討する地道な研究が積み重ねられた結果、安全な切除縁についての知見が確立されてきた。MRIなど画像検査で認められる腫瘍辺縁より2~3cmの切除縁を設定し、健全な組織で腫瘍を包むように切除すること（広範切除）によって局所再発率は明らかに低下してきた^{1,4)}。さらに、術前化学療法が奏効すると、骨肉腫原発巣は硬度を増し、切除縁周囲の確認や手術操作が容易となり、著効した例では、腫瘍周辺の微小浸潤、微小転移の根絶も期待できる。一方、術前化学療法が奏効せず腫瘍の増大が続いているような症例では、より広い切除縁を設定する必要がある⁵⁾。

骨肉腫の外科治療に関して、切除縁設定の安全性や妥当性について比較試験が実施されたことはないが、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会により切除縁評価法が発表されており⁴⁾、広範切除が達成された場合、10%以下の局所再発率と報告されている²⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMedで“osteosarcoma”and “surgery”と検索し重要と思われる文献を参考にした。また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Quan GM, Slavin JL, Schlicht SM, et al. Osteosarcoma near joints: assessment and implications. J Surg Oncol 2005;91:159-66.

- 2) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2004;419:165-72.
- 3) Meyer MS, Spanier SS, Moser M, et al. Evaluating marrow margins for resection of osteosarcoma. A modern approach. *Clin Orthop Relat Res* 1999;363:170-5.
- 4) 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会編：整形外科・病理：悪性骨腫瘍取り扱い規約．金原出版，2002．
- 5) Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2699-705.



CQ6 切断，離断を行う際に，どのような検討を行うべきか

【背景】

腫瘍が重要な神経・血管を巻き込んでいる症例や病的骨折例など，患肢温存術では安全に広範切除縁が確保できない場合は，切断，離断を検討する。患肢温存を行うために安易に切除縁を縮小することは，腫瘍細胞の遺残や術中の神経・血管損傷などのトラブルにつながりかねないため厳に慎むべきである。

【推奨】

患肢の温存・機能維持のために重要な血管，神経などを温存（再建）して，広範切除が行えないときは，切断，離断を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

骨肉腫に対する放射線治療，術中照射，処理骨体外照射に関する研究から，放射線治療によって骨肉腫を局所コントロールするためには70Gy以上の照射線量が必要であり，その場合も5年局所制御率60%，局所再発率は25～50%程度とされている¹⁾。わが国では，10数年前より，局所集中性に優れた炭素イオンによる重粒子線治療に関する臨床試験が実施された。放射線治療抵抗性の骨軟部腫瘍において前向き第I・II相研究が行われた結果，脊索腫などの低悪性度骨腫瘍では，炭素イオン線治療によって，合併症を回避しつつ70%強の局所制御率が達成されることが明らかにされた。骨肉腫でも，仙骨，体幹部発生例，高齢者など手術的治療の困難な症例に対する局所治療として有望な代替治療候補と考えられるようになり，治療有効例も報告されている。しかし，急速に進行する大多数の通常型骨肉腫に対する効果，安全性に関しては未知であり，高い支持性や機能再建が必要な四肢への応用においては，晩期の拘縮，線維化，浮腫，骨折など機能障害発生の危惧もあり，通常型骨肉腫に対する治療法としては未だ研究の域を出ない。

化学療法単独による骨肉腫の局所根治性に関する報告は極めて少なく，前向きコホート研究が1件報告されているのみである。化学療法が奏効した31例に対して，患者の同意取得の後，原発巣の外科的切除を行わず，再発するまで経過観察した研究である。21例で局所の再燃を生じ，局所と肺に同時再発した3例や手術拒否の5例はすべて腫瘍死したという結果から，骨肉腫の原発巣に対する外科切除は必須であると結論されている⁴⁾。

Istituto Orthopedico Rizzoli (IOR) の報告では，骨肉腫の無再発生存率（RFS）は完全切除群で95%であるのに対して，不完全切除群では70%あったとされている⁵⁾。腫瘍が重要な神経・血管を巻き込んでいる場合や病的骨折例など，患肢温存術では病変の完全な切除，広範切除縁（CQ5参照）が確保できないと考えられる場合は，切断・離断を検討する。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed で “osteosarcoma”and “amputation”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:492-8.
- 2) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20:4466-71.
- 3) 鎌田正：悪性骨腫瘍の放射線療法．骨・軟部腫瘍および関連疾患．越智隆弘，他編．最新整形外科体系 20，122-125，中山書店，2007．
- 4) Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, et al. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer* 2002;95:2202-10.
- 5) Ferrari S, Mercuri M, Picci P, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *Tumori* 1999;85:458-64.

CQ7 病的骨折を併発した骨肉腫に対する患肢温存手術の妥当性は

【背景】

従来、病的骨折を併発した骨肉腫は、骨折に伴う周囲の正常組織への腫瘍細胞の播種の危険性などから、切断、離断術が望ましいと考えられてきた¹⁾。しかし、強力な術前化学療法と種々の画像検査法が導入された結果、化学療法が奏効した場合には、広範切除縁での患肢温存手術が可能と考えられる症例も多くなっている²⁻⁷⁾。

【推奨】

病的骨折を併発しても、化学療法が奏効した場合、広範切除縁による切除を安全に達成可能であれば患肢温存手術を検討してもよい。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

病的骨折を併発した骨肉腫においては、切断、離断しない場合、骨折により播種された腫瘍細胞による局所再発率が高くなるため、切断、離断を行うことが望ましいとされてきた¹⁾。しかし、最近の骨肉腫の病的骨折例についての後方視的コホート研究では、局所再発率は患肢温存群 25%、切断、離断群 20%、5年累積生存率は患肢温存群 63%、切断、離断群 55%であり、両者の間に統計学的有意差は認められなかったと報告されている³⁾。また別の研究では、骨肉腫における病的骨折の頻度は6%で、そのうち75%の症例で患肢温存手術が計画され、その85%で広範切除縁が確保されていたと報告されている⁵⁾。後方視的コホート研究のみの報告であるが、骨肉腫において病的骨折を併発した症例でも、術前化学療法が奏効し、術前画像検査から安全な広範切除縁が確保できると判断された場合は患肢温存手術を考慮してもよいと考えられる。

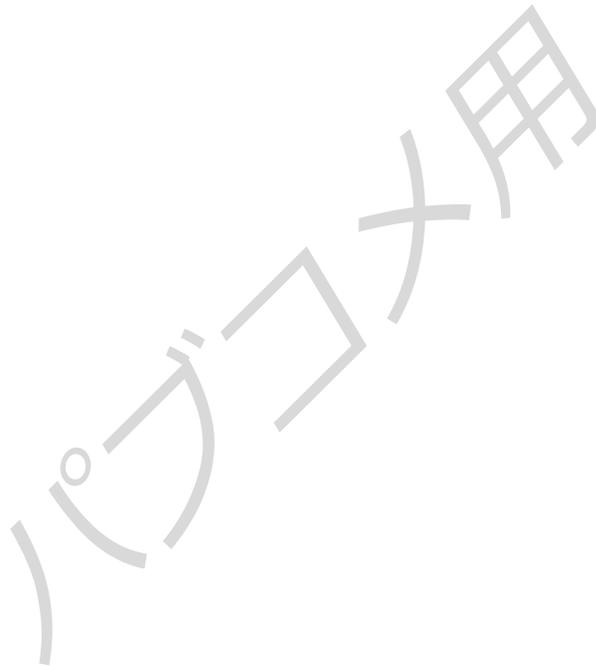
【検索式・参考にした二次資料】

PubMedで“osteosarcoma”and “fracture”と検索し重要と思われる文献を参考にした。また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Jaffe N, Spears R, Eftekhari F, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma. Impact of chemotherapy on primary tumor and survival. *Cancer* 1987;59:701-9.
- 2) Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM, et al. The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:694-8.
- 3) Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma : prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:49-57.

- 4) Natarajan MV, Govardhan RH, Williams S, et al. Limb salvage surgery for pathological fractures in osteosarcoma. *Int Orthop* 2000;24:170-2.
- 5) Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 2003;74:449-54.
- 6) Ebeid W, Amin S, Abdelmegid A. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. *Cancer control* 2005;12:57-61.
- 7) Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, et al. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *Eur J Cancer* 2007;43:1944-51.



CQ8 通常型骨肉腫の標準化学療法は

【背景】

骨肉腫の治療の歴史は原発巣の外科的切除から始まった。切除・切断によって肉眼的腫瘍を完全に取り除いても、肺転移を主とする遠隔転移が多発したため、1980年代の Rosen や Jaffe の研究を嚆矢として、化学療法を追加，工夫することで骨肉腫の予後の改善が図れるか数々の研究，臨床試験が行われてきた。

【推奨】

通常型骨肉腫では，大量メトトレキサート (M)，ドキソルビシン (A)，シスプラチン (P) の3剤からなる MAP 療法による術前・術後化学療法を行う事が推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

ランダム化比較試験により限局性通常型骨肉腫における術前化学療法と術後化学療法が共に有効であることが明らかにされている。これらの試験では化学療法群は非実施群に比較して予後が有意に良好であった^{1,2)}。骨肉腫に対して用いられる抗がん剤は大量メトトレキサート (M)，ドキソルビシン (A)，シスプラチン (P)，イホスファミド，エトポシド，シクロホスファミド，カルボプラチン等である。これらの薬剤を3種類含むレジメンの方が2種類含むレジメンよりも優れているというメタ分析の結果が報告されている。また，このメタ分析では大量メトトレキサートを含まない3剤併用レジメンは大量メトトレキサートを含む3剤併用レジメンより成績が劣ることも示唆されている³⁾。一方，手術によって切除された腫瘍の壊死率によって術後の化学療法を変更する試験も多数行われている。術前化学療法によって高い腫瘍壊死率が得られた場合，術前化学療法と同一のレジメンが継続され，腫瘍壊死率が不良な場合，術前療法で用いられなかった薬物を組み込んだレジメンに変更するものである。しかし，現在まで，術後薬剤の変更によって予後が明らかに改善するという十分なエビデンスはない^{4,5)}。

Children's Oncology Group は，限局性骨肉腫と診断された小児および若年成人を対象にしたランダム化比較試験を実施した⁶⁾。初期治療として MAP 療法を施行後，患者の半数はイホスファミド投与群にランダムに割り付けられた。その後2度目のランダム化で半数の患者が，ムラミルトリペプチド・ホスファチジルエタノールアミン (L-MTP-PE) を投与される群に割り付けられた。その結果，イホスファミドを追加しても治療成績は改善されなかったが，L-MTP-PE の追加により無イベント生存率 (EFS) の改善 ($P = 0.08$) および全生存率 (OS) の有意な改善 (78% vs. 70% ; $P = 0.03$) がもたらされた。European and American Osteosarcoma Study Group (EURAMOS) は MAP 療法後，壊死率が 90% 未満であった患者に，同じ化学療法を継続する群と，同じ化学療法にイホスファミドおよびエトポシドを追加する群のランダム化比較試験を行った。この試験の結果，イホスファミドおよびエトポシドの追加で予後の改善は認められなかったと報告されている。現在わ

が国でも術前化学療法 of 壊死率が 90%未満の患者に同一の化学療法を継続する群と、同じ化学療法にイホスファミドを追加する群のランダム化比較試験が行われている (JCOG0905)が、その結果は未だ出ていない。

【検索式・参考にした二次資料】

2011 年版の検索結果に加え PubMed, cochrane library にて “osteosarcoma”, “chemotherapy” のキーワードを用いて検索し重要と思われる文献を参考にした。検索期間は 2005 年以降とした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6.
- 2) Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118:5888-93.
- 3) Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011;47:2431-45.
- 4) Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76-84.
- 5) Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39:488-94.
- 6) Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-8.

CQ9 一期的に手術可能な通常骨肉腫に対して術前化学療法は必要なのか

【背景】

骨肉腫においては、術前化学療法を施行することによって、微小転移巣の撲滅、原発巣局所の鎮静化、化学療法効果の病理学的判定を行える可能性があるため、現在、実地診療においては大多数の施設で術前化学療法後に手術が施行されている。一期的に手術可能な骨肉腫に対する術前化学療法の必要性について検討した。

【推奨】

一期的に手術可能な通常骨肉腫に対して術前化学療法を施行することによって予後が改善するという明らかなエビデンスはない。しかし、実地診療においては術前化学療法を数カ月行ってから広範切除を行う例が多い。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

一期的に手術可能な通常骨肉腫に対して術前化学療法を施行することによって予後が改善するという明確なエビデンスはない。術前化学療法が奏効した場合は、効果を認めた同一の薬剤で術後も補助化学療法を継続することで、5年生存率は75～80%に達するとされている一方、術前化学療法の無効例では、薬剤変更や薬剤追加で治療を強化するなどの試みがなされているが、有効な救済プロトコルは開発されていない¹⁾。術前化学療法が無効であった場合に、手術のタイミングが遅れることで患肢温存の可能性を失い、転移のリスクを高めるとの危惧もあり、通常型骨肉腫全例に術前化学療法を実施することに対しては批判もある。しかし、他方、一期的手術で安全に患肢温存術可能と考えられる早期発見例は比較的少ないことも事実であり、現在、わが国ではほぼ全例に術前化学療法が実施されているのが現状である。

POGにより行われた臨床試験²⁾の中間解析によると、術前化学療法を実施した群、非実施群とも、患肢温存率は約50%、5年無増悪生存率(PFS)65%と同等の成績で、術前化学療法を実施することの優位性は証明できなかった。しかし、反対に術前化学療法による予後の悪化も観察されておらず、術前化学療法の実施を否定する結果でもなかった。

実地臨床上は、術前化学療法中に腫瘍の増大を認める例は比較的まれであり、病的骨折例や骨盤巨大症例でも術前化学療法を実施することによって腫瘍の硬化・縮小が認められることで安全な局所切除、患肢温存が可能になる例も存在するなど、術前化学療法が有用と考えられる症例も少なからず存在する。

【検索式・参考にした二次資料】

2011年版の検索結果に加えPubMed, cochrane libraryにて“osteosarcoma”, “preoperative chemotherapy”のキーワードを用いて検索し重要と思われる文献を参考にした。検索期間は2005年以降とした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1997;15:76-84.
- 2) Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol 2003;21:1574-80.

医療用

CQ10 肺転移に対する自家造血細胞救援併用化学療法は有効か

【背景】

骨肉腫と診断された患者の約 20%が初診時に転移を有している。肺転移は骨肉腫の転移部位として最も多く、約半数を占める。転移のある骨肉腫患者の予後は転移のない場合より明らかに不良であることから、予後改善のため、現在までに大量化学療法を含む数々の臨床試験が行われてきた。これらの試験結果より自家造血細胞救援併用化学療法が骨肉腫肺転移に対して有効であるかを検討した。

【推奨】

骨肉腫の肺転移に対する治療法は転移巣切除が第一選択である。肺転移巣が多発性で切除不能であっても、大量化学療法によって予後が改善したというデータはなく、肺転移に対する自家末梢血細胞救援併用化学療法は推奨しない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

近年、限局性骨肉腫患者の予後は、MAP療法を主とした化学療法と手術の組み合わせで著明に改善した。しかし転移症例の予後は依然として不良であり、5年生存率は20%程度である。高用量で強度を強めた化学療法が骨肉腫進行例に有効であったといういくつかの報告から^{1,2)}、転移を有する予後不良患者に対する自家造血細胞救援併用大量化学療法の効果が期待され、いくつかの臨床試験が行われた。Italian Sarcoma Group (ISG)とScandinavian Sarcoma Group (SSG)が共同で行ったISG/SSG I studyでは、治療終了後30カ月以内に多発または単発の転移再発を来した32例に対してカルボプラチンとエトポシドを使用した2回の自家造血細胞救援併用大量化学療法が行われた。32例中25例で完全寛解（CR）が得られたが、その後の再発率が高く、結果的には3年生存率は20%、3年無病生存率（DFS）は12%と通常の化学療法で治療を行った場合と同等の結果であった³⁾。ISG/SSG II studyでは初発時に骨盤原発または転移を有する患者に対して、強度を強めた術前化学療法、手術、術後化学療法に加えてISG/SSG I studyと同様のレジメンで2回の自家造血細胞救援併用大量化学療法が行われた。本試験では、有害事象が非常に多く、全体の41%しかプロトコールを完遂することができなかった。無病生存期間の中央値は18カ月、5年DFSは27%、5年生存率は31%で、大量化学療法を施行しなかった群と予後に差は認めなかった。⁴⁾

【検索式・参考にした二次資料】

2011年版の検索結果に加えPubMed, cochrane libraryにて“osteosarcoma”, “high-dose chemotherapy”のキーワードを用いて検索し重要と思われる文献を参考にした。検索期間は2005年以降とした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1)Bacci G, Picci P, Avella M, et al. The importance of dose-intensity in neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: A retrospective analysis of high-dose methotrexate, cisplatin and adriamycin used preoperatively. *J Chemother* 1990;2:127-35.
- 2)Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1460-70.
- 3)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* 2002;20:2150-6.
- 4)Boye A, Prever A, Eriksson M, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma: final results of ISG/SSG II study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:840-5.

CQ11 摘出不能な骨肉腫に放射線治療は有効か

【背景】

骨肉腫の局所治療の第一選択は外科手術である。しかし、発生部位によっては摘出不能な場合もあるため、摘出不能、または不十分な切除症例に対して放射線治療の有効性を検討するいくつかの試験または後ろ向き研究が報告されている。また、陽子線や重粒子線などの新しい放射線治療も試みられている。このような試験の結果をふまえ、摘出不能な骨肉腫に放射線治療が有効かを検証した。

【推奨】

摘出不能な骨肉腫に対して、放射線治療が手術と同様に有効であるという明確な根拠はないため、根治目的での放射線治療は推奨しない。ただし、症状緩和目的には使用されることがある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

骨肉腫に対する放射線治療の有効性に関する明確な根拠はない。41例の切除不能または不十分に切除された骨肉腫患者に対する放射線治療の後ろ向き研究では、5年の局所制御率で比較すると、肉眼的残存や不十分な切除の場合がそれぞれ78.4%、77.8%であったのに対して、腫瘍切除を行っていない例では40%と明らかに不良であった。また、生存率にも有意な差を認め、肉眼的残存、不十分な切除、腫瘍切除なしでは、それぞれ74.4%、74.1%、25%であり、骨肉腫に対する放射線治療は、術後の補助療法という意味では有効である可能性も否定できないが、手術の代替治療としての位置づけは難しいと結論している¹⁾。

Massachusetts General Hospitalからは、切除不能、部分切除、断端陽性の残存腫瘍の骨肉腫55例に対して、通常照射線量より高線量を照射する目的で陽子線治療を実施し、3年および5年の局所制御率はそれぞれ82%、72%であったと報告されている。本試験では、切除不能、部分切除、断端陽性の残存腫瘍の間で、局所制御率に差はなかったと報告されており、陽子線治療は高線量の照射が可能であるという理由から、通常照射線量より効果が期待できる可能性が示唆される²⁾。また、近年、特に日本では切除不能骨肉腫に対して重粒子線治療も行われている。78例の切除不能の骨肉腫に対して重粒子線治療を行った報告では、5年生存率は33%、局所制御率は62%であった。特に腫瘍体積が500cm³以下の38例では、5年生存率46%、局所制御率88%と良好な成績が報告されている³⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

2011年版の検索結果に加え、PubMed、cochrane libraryにて“osteosarcoma”、“radiotherapy”のキーワードを用いて検索し重要と思われる文献を参考にした。検索期間は2005年以降とした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 492-8.
- 2) Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011; 117: 4522-30.
- 3) Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities: results of a phase I/II trial. *Radiother Oncol* 2012; 105: 226-31.



CQ12 骨肉腫肺転移に対する外科切除と化学療法は

【背景】

骨肉腫肺転移は、化学療法が奏効し積極的に転移巣の切除を行った場合、長期生存、根治する例も観察される。骨肉腫遠隔転移例の80%は肺転移単独で、その他の部位の転移は約10%である。骨肉腫の肺転移は肺の表面近くに生じることが多く、楔状切除によって大きな肺機能低下を生じることなく、多数の肺転移巣の切除、複数回の手術を行うことが可能である。肺転移症例の治療成績は5年生存率で10~40%と報告されており、肺転移の発生時期が大きな予後予測因子とされている。初診時肺転移例の5年生存率は15~24%¹⁻⁶⁾であるのに対して、骨肉腫治療後1~2年以降の肺転移例では、肺転移治療後の5年生存率は30%を超える⁸⁻¹⁰⁾。一方、治療途中あるいは治療終了後1年未満の再発例の予後は不良である¹⁾。

【推奨】

肺転移巣切除が治癒に結びつく可能性も期待されるので、条件が整えば、外科的切除を考慮する。切除不能な肺転移に対しては化学療法が行われる。肺転移切除後に化学療法を行うことの有用性は検証されていない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

初診時肺転移例は、一般的に限局例と同じ術前化学療法が施行され、全ての肉眼的病変の外科的切除を行うことで完全寛解を目指す。外科的切除のタイミングとしては、原発巣切除と肺転移切除を同時、ないし原発巣切除後数週間の間隔において肺転移切除術が行われ、完全寛解例では5年生存率50%を超えるとの報告もある。一方、化学療法中や治療終了後1年以内の再発転移例は、一般に化学療法が無効あるいは効果不十分と考えられ、予後も不良である。迅速な薬剤変更が必要で、内科的治療を優先する。片側、数個までの肺転移であれば外科的切除による完全寛解が目指されるが、未だ3年以上の生存例は少ない^{1, 9)}。繰り返し肺転移切除を実施することによる予後の延長は観察されるが、4回以降は、再燃までの期間が短縮するという報告もある¹¹⁾。変更薬剤の効果が得られない場合は緩和療法も考慮されるべきである。術前化学療法が奏効例で治療終了後1~2年以上の無病期間を経て肺転移を起こした場合、転移巣切除による根治も期待されるので、可能であれば外科的切除を積極的に行うべきであるとする報告が多い⁸⁻¹²⁾。

一方、肺転移切除後に化学療法を行うことの有用性に関するコンセンサスは得られておらず、今後、比較試験による検討も必要と考えられる^{9,10)}。

完全に切除できない多発肺転移例、胸膜播種例には、症状緩和、延命を目的として、新規薬剤による治験や、初回の補助化学療法で使用されなかった薬剤を用いた緩和的化学療法が行われる。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed, cochrane library にて “osteosarcoma”, “lung metastasis” のキーワードを用いて検索し重要と思われる文献を参考にした。

また, NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:3470-7..
- 2) Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer* 2005;104:1100-9.
- 3) Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011-8.
- 4) Saeter G, Høie J, Stenwig AE, et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995;75:1084-93.
- 5) Voûte PA, Souhami RL, Nooij M et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup (EOI). *Ann Oncol* 1999;10:1211-8.
- 6) Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:3641-8.
- 7) Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial.. *J Clin Oncol* 2002;20:426-33.
- 8) Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994; 12:1849-58.
- 9) Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-5.
- 10) Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005;23:559-68.
- 11) Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, et al. Reoperative pulmonary metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies. *Ann Thorac Surg* 1998;66: 908-12.
- 12) Suzuki M, Iwata T, Ando S , et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J Cardiovasc Surg*

(Torino) 2006;47:603-8.

- 13) Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS, et al. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax* 1991;46:727-31.



CQ13 局所再発を起こした場合の治療方法は

【背景】

骨肉腫の局所再発は、初回手術の不十分な切除縁，あるいは補助化学療法で根絶しえなかった原発巣周辺の残存微小病変が原因で生じると考えられている。局所再発に対しては、再度広範切除縁での切除または切断，離断術と化学療法が行われるが，肺転移単独再発例よりも予後不良とされている。

【推奨】

再発腫瘍の広範切除あるいは切断，離断術と化学療法を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1 C

【解説】

骨肉腫の局所再発には，手術で達成された切除縁が最も強く影響する。局所再発率は患肢温存例全体で約10%，広範切除縁を確保した切断で約5%とされている¹⁾。術前化学療法の効果が不十分で，広範切除以下の切除縁で切除された症例の局所再発率は30%と報告されている²⁾。局所再発は，通常，治療終了後2年以内に起こることが多いが，治療終了後5年以降の局所再発例もある。その様式は，局所再発単独が60%，局所再発と遠隔転移同時あるいは遠隔転移発生後の局所再発が40%とされている。

局所再発に対しては，再度広範切除縁での患肢温存手術または切断，離断術と化学療法が行われるが，5年生存率20~30%，10年生存率10%と肺転移単独再発例よりも予後不良と報告されている。また，局所再発例における化学療法の有効性は検証されていない³⁾。

局所再発例における予後不良因子は，不完全切除縁，局所再発までの期間，局所再発時の腫瘍量，術前化学療法の奏効性などとされている。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMedで“osteosarcoma”and “local recurrence”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

また，NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005;23:559-68.
- 2) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcomas: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand*1998 69:230-6.
- 3) Ferrari S, Bricoli A, Mercuri M, et al. Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr*



CQ14 治療後の合併症と再発の有無はどのように経過をみるか

【背景】

骨肉腫においては、有効な化学療法の導入に伴い、遠隔転移までの期間が延びた結果、治療終了後 10 年以上経過してから局所再発や遠隔転移を起こす症例も近年報告されるようになった。一方、明文化された適切な経過観察の方法は存在しない。

【推奨】

骨肉腫の治療後は、腫瘍の再発や転移のほかに、治療に関連した心筋障害、腎障害、聴覚障害、不妊、二次がんなどの有害事象を生じる可能性があり、これらの晩期合併症にも注意しながら経過観察をする必要がある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

骨肉腫の治療後には、局所再発や遠隔転移の他に、心筋障害、腎障害、聴覚障害、不妊、二次がんなどの治療に関連した有害事象を生じる危険性も高く、これらの晩期合併症にも注意しながら経過観察をする必要がある。

局所再発、遠隔転移ともに治療終了後 2 年以内に生じることが多いが、近年、有効な術前化学療法の導入に伴い、遠隔転移までの期間が延びた結果、まれではあるが治療終了後 10 年以上経過してから局所再発や遠隔転移を起こす症例も報告されている。

治療終了後にどの程度の頻度で経過観察や画像検査を行うべきかについてのランダム化比較試験はない。国際的な臨床試験では最初の 2 年間は 6 週～3 カ月ごと、次の 3～4 年目は 2～4 カ月ごと、5～10 年目は 6 カ月ごと、それ以降は 6～12 カ月ごとに経過観察が行われていることが多く、診察時には胸部 X 線を撮影することが推奨されている。原発巣の単純 X 線は 4 年目までは 4 カ月ごとに撮影することが推奨されている。経過観察をいつまで継続するべきかということに関する明確なエビデンスはない。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed で “osteosarcoma”and “follow-up”, “osteosarcoma”and “late effect”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Bielack S, Carrle D, Casali PG et al. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20 Suppl 4:137-9.
- 2) Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on

neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-90.

- 3) Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23:8845-52.
- 4) Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al: Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-8.



4 章

中枢神経外胚細胞腫瘍

診療ガイドライン

【はじめに】

胚細胞腫瘍は小児ではまれな腫瘍であり，青年期，若年成人に多い。小児期では乳幼児期と思春期に発生のピークがみられる。同じ組織型であっても乳幼児と思春期でみられる悪性胚細胞腫瘍の生物学的特徴は異なる。わが国での発生頻度は不明であるが，米国での統計では小児がんの 3%と報告されている。胚細胞腫瘍の母体となる原始胚細胞は胎生期に卵黄嚢から腸間膜を經由して性腺に遊走するために，胚細胞腫瘍は性腺の他，仙尾部，後腹膜，縦隔と正中部位に発生する。

胚細胞腫瘍の種類は多岐にわたり，その悪性度も様々である。本章では成熟奇形腫は除き，頭蓋外に発生した胚細胞腫瘍について述べる。また，予後良好であるが，小児ではまれであるため，小児における十分なエビデンスの存在しないセミノーマ（精巣と縦隔に発生），未分化胚細胞腫（卵巣に発生）については成人領域のガイドラインを参照いただきたい。また，15 歳以上の胚細胞腫瘍（おもに性腺，縦隔原発）は若年齢での胚細胞腫瘍と生物学的差異があり，より予後不良であるためこれらについても本ガイドラインの対象ではない。

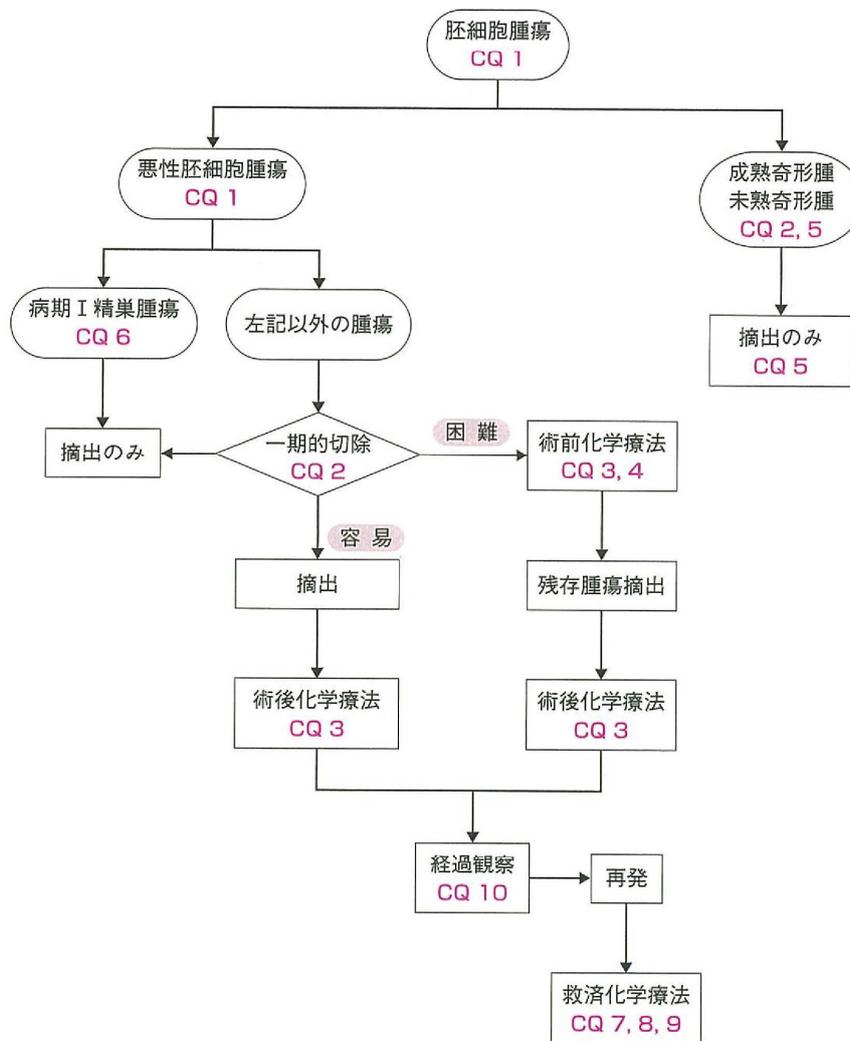
悪性胚細胞腫は化学療法に対する感受性が極めて高く，未熟奇形腫と病期 I の精巣腫瘍以外はすべて化学療法の適応となる。また，発生部位，組織型ごとの標準的治療法は存在せず，すべての部位のすべての組織型の悪性胚細胞腫に対してプラチナ製剤を骨子とした化学療法が適用され，その導入以来めざましい治療成績の向上が得られた。現在では，外科手術による病巣摘出とともに有効な化学療法を併用することで 75～90%以上の 5 年生存率が報告されるに至っている。一方，組織型や発生部位の多様性はもとより，年齢に伴う特異性や進行度など，予後に関連し，また治療法の選択に際して考慮すべき因子もある。そのため最良の生命予後を得，かつ付随する後遺症を最小限にするためには，こうした小児胚細胞腫瘍の治療経験を有するしかるべき施設にて扱われることが望ましい。

本ガイドラインでは現行の小児胚細胞腫瘍に対する治療法や，適応について記載するが，化学療法レジメンについては成人の性腺腫瘍に対して開発されてきたものが多く，小児の胚細胞腫に対する化学療法のデータは乏しい。しかし成人におけるデータの多くは小児胚細胞腫に適応しうると考えられる。

中枢神経外胚細胞腫瘍

I 診療アルゴリズム

小児（15歳未満）胚細胞腫瘍のアルゴリズム



CQ は対応する臨床的質問の番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 中枢神経外胚細胞腫瘍の分類と診断方法は
- ▶ CQ2 一期的手術の原則とその方法は
- ▶ CQ3 標準的な化学療法と治療期間は
- ▶ CQ4 術前化学療法の適応は
- ▶ CQ5 未熟奇形腫に対する化学療法の適応は
- ▶ CQ6 病期 I 性腺胚細胞腫瘍に対する外科治療ならびに化学療法の適応は
- ▶ CQ7 外科的切除困難で化学療法抵抗性の場合の放射線治療の役割は
- ▶ CQ8 化学療法抵抗性または化学療法後の再発腫瘍に対する化学療法は
- ▶ CQ9 自家造血細胞救援併用大量化学療法の適応と有用性は
- ▶ CQ10 治療に関連する合併症とその後の経過観察は

III 推 奨

CQ1 中枢神経外胚細胞腫瘍の分類と診断方法は

【背景】

胚細胞腫瘍は良性腫瘍である成熟奇形腫から極めて悪性度の高い腫瘍まで、多くの種類からなる。したがって治療法も種類によって大きく異なり、正確な診断が必要である。発生部位は、性腺、仙尾部、後腹膜、縦隔などと多岐にわたり、また、年齢による生物学的差異が存在する。さらに進行度や原発部位、あるいはリスク分類に応じて、行うべき外科的治療や化学療法のあり方が異なる。すなわち、治療初期段階で腫瘍摘出を行った後、化学療法を加えずその後の綿密な経過観察を主体とすべき例や必要十分な化学療法を追加して治療を終了すべき例、あるいは診断的腫瘍生検と術前化学療法を先行させた後根治的手術を計画すべき例などである。このような厳密な治療の最適化は晩期合併症（例えば二次がん、不妊症、聴力障害、腎障害）を来す可能性を最小化する。それゆえ本腫瘍の治療法選択にあたっては、疾患の多様性を熟知し、症例ごとの臨床事項を良く評価した上で決定する必要がある。

【推奨】

組織型、病期、さらにこれらを用いた予後予測分類を用いて治療方針を決定する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

1. 組織分類

組織型は成熟奇形腫、未熟奇形腫、悪性胚細胞腫瘍に大別され、このうち悪性胚細胞腫瘍は未分化胚細胞腫／胚細胞腫／セミノーマ、胎児性癌、多胎芽腫、卵黄囊腫瘍、絨毛癌に分類される。日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会の小児胚細胞腫瘍群腫瘍の分類が推奨される¹⁾。成熟奇形腫は3胚葉成分に由来する分化した組織から構成され、卵巣と性腺外部位に発生する。一方、未熟奇形腫はやはり3胚葉由来の組織より構成されるが、より未熟な分化段階の組織を含む。悪性胚細胞腫瘍のうち、未分化胚細胞腫／胚細胞腫（ジャーミノーマ）／セミノーマは組織学的には同一の疾患で部位により名称が異なる。それぞれ、卵巣、中枢神経などの性腺外、精巣に発生し予後は極めて良好である。このうちセミノーマは若年成人で多く発症し、20歳未満ではまれである。免疫染色で胎盤性アルカリホスファターゼ、CD117(c-KIT)、podoplanin(D2-40)が細胞膜に陽性を示し、OCT3/4、SALL4が核に陽性である。胎児性癌は小児では通常複合組織型をとる。多胎芽腫は卵巣に発生する極めて悪性のまれな腫瘍であり、しばしば他の悪性胚細胞腫瘍との混合型を呈する。卵黄囊腫瘍はα-フェトプロテイン（AFP）を産生し半減期は5～7日であり、治療効果判定に有用である。卵黄囊腫瘍は乳幼児の男児で最もよくみられる精巣の悪性胚細胞腫瘍である。乳幼児での仙尾部の悪性胚細胞腫瘍はほぼ例外なく卵黄囊腫瘍である。絨毛癌はβ-

ヒト絨毛ゴナドトロピン(HCG)を産生し、半減期は 24～36 時間である。胎児性癌同様、若年成人において複合組織型で発症する。これらの腫瘍は奇形腫の中に含まれていることも多く、これらの成分の有無について慎重に検討することが必要である。

胚細胞腫瘍の組織学的分類

① 単一組織型 Pure form

(a) 未分化胚細胞腫／胚細胞腫 (ジャーミノーマ) /セミノーマ

Dysgerminoma/Germinoma/Seminoma

(b) 胎児性癌 Embryonal carcinoma

(c) 多胎芽腫 Polyembryoma

(d) 卵黄囊腫瘍 Yolk sac tumor

(e) 絨毛癌 Choriocarcinoma

(f) 奇形腫 Teratoma

① 成熟型 Mature type

② 未熟型 Immature type

② 複合組織型 Tumors of more than one histological type (混合型胚細胞腫瘍 mixed germ cell tumor)

上記の組織型の 2 種以上の構成成分から成る腫瘍

2. 病期分類

病期分類については下記に示すもの²⁾が有用である。ただし、卵巣胚細胞腫瘍は国際産科婦人科連合 (FIGO) の病期分類が用いられる。

I 期：切除縁または領域リンパ節に顕微鏡的腫瘍がみられず、完全に切除された限局性腫瘍

II 期：摘出後も顕微鏡的残存腫瘍があるか、腫瘍被膜が破れた場合、または顕微鏡的リンパ節転移がある場合

III 期：摘出後も肉眼的残存腫瘍があるか、2cm 以上の大きさのリンパ節転移があるか、または腹水または胸水に細胞診で確認された腫瘍細胞が存在する場合

IV 期：肺、肝、脳、骨、遠隔リンパ節などへの遠隔転移のある播種性腫瘍

卵巣胚細胞腫瘍には以下に示す FIGO の分類が小児を含めて最もよく用いられている^{3, 4)}。

I 期：卵巣に限局した腫瘍

IA：片側の卵巣にみられ、腹水はなく、莢膜が無傷

IB：両側の卵巣にみられ、腹水はなく、莢膜が無傷

IC：卵巣嚢が破裂し、卵巣嚢転移、腹膜洗浄陽性、悪性腹水がみられる。

II 期：骨盤伸展を伴う卵巣腫瘍

IIA：子宮または卵管に骨盤伸展

IIB：他の骨盤内臓器 (膀胱、直腸、または膣) に骨盤伸展

IIC：骨盤伸展および IC 期に示した所見

III 期：骨盤外腫瘍または転移陽性リンパ節

IIIA：小骨盤外に顕微鏡的播種

IIIB：2cm未満の肉眼的沈着

IIIC：2cmを超える肉眼的沈着または転移陽性リンパ節

IV期：肝実質，胸膜腔などに遠隔臓器転移

3. 予後分類

予後と発生部位との関係では性腺発生例が最も良好である。胚細胞腫瘍は15歳以上の若年成人と乳幼児期に発生のピークがある。若年成人発症腫瘍では小児例ではみられない12番染色体短腕の同腕染色体が認められ，たとえ病理組織学的に同一であっても生物学的差異が存在する⁵⁻⁷⁾。また，青年および若年成人での縦隔悪性胚細胞腫瘍はクラインフェルター症候群で好発し，本疾患の22%が同症候群患者で，その年齢中央値は15歳であったとの報告がある⁸⁾。このような生物学的差異を反映して若年成人例の方が小児例と比較すると予後が不良であり，前者では成人の治療ガイドラインに準拠して治療を行うべきである。

米国のChildren's Oncology Group (COG)は米国とヨーロッパの今までの研究成果に基づいて以下の予後分類を提唱しており，これに基づいた治療を行う。

低リスク：病期Iの性腺腫瘍。未熟奇形腫を含む^{9,10)}。

中間リスク：病期II, IIIの性腺腫瘍，病期IVの精巣腫瘍，病期I, IIの性腺外腫瘍

高リスク：病期IVの卵巣腫瘍と病期III, IVの性腺外腫瘍

病期Iの精巣胚細胞腫瘍，成熟奇形腫，未熟奇形腫以外では摘出術に加えてプラチナ製剤を中心とした化学療法を実施する。摘出術を最初に実施することが困難な場合は，術前化学療法により腫瘍の縮小を図った後に実施する。なお，化学療法により治療成績が極めて向上したこともあり，上記の胚細胞腫瘍の予後は発生部位により大きく変わることはないが，高リスクのうち12歳以上の縦隔腫瘍は特に予後不良である¹¹⁾。横紋筋肉腫，血管肉腫，未分化肉腫に類似した肉腫様成分を含むことがあり，これらは極めて悪性であり，進行して腫瘍成分の大部分を占めるに至ることがある¹²⁾。また，縦隔腫瘍の卵黄嚢腫瘍の成分は造血器腫瘍を伴うことがある¹³⁾。したがって，「CQ4 術前化学療法の適応は」で述べるように，縦隔腫瘍は外科的摘出が特に重要である。

4. 診断方法

胚細胞腫瘍の好発部位に発生した腫瘍でAFPまたは β -HCGの上昇が認められれば容易に診断できる。腫瘍マーカーの上昇がみられない場合は病理診断が必要であるが，奇形腫に悪性成分が混在することが多いため，十分な量の腫瘍検体を丹念に検討する必要がある。画像診断としては，胚細胞腫瘍はしばしば石灰化成分を有し，これが診断の根拠の一つとなるためCT検査が必要である。また，CT検査は治療効果が得られた場合に，経過中に出現する石灰化や歯などへの腫瘍成分の分化を評価するのにも有用である。胚細胞腫瘍はリンパ節，肺，肝以外に，まれながらも骨に転移するので，病期診断には骨シンチグラフィも必要である。

絨毛癌で産生されるHCGを特異的に測定するためにはHCGの α サブユニットと β サブユニットのうち，後者を測定しなければならない。 α サブユニットはLH, FSH, TSHと共

通である。HCGは女子では黄体の保持を促進してプロゲステロンを分泌させるが、男子ではHCGのLH様作用のためテストステロン産生を刺激し、思春期早発症を呈することがある。

【検索式・参考にした二次資料】

検索期間： ～2014年3月31日

検索フィールド： Pub Med

病期分類： germ cell tumors AND stage classification 823件

予後分類： germ cell tumors AND children AND risk classification 285件

【参考文献】

- 1) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腫瘍分類図譜 第5篇小児胚細胞腫瘍群腫瘍 第1版。金原出版，東京，1999。
- 2) Brodeur GM, Howarth CB, Pratt CB, et al. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 1981;48:1890-8.
- 3) Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329:1550-9.
- 4) Mann JR, Pearson D, Barrett A, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer* 1989;63:1657-67.
- 5) Perlman EJ, Cushing B, Hawkins E, et al. Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumors: a Pediatric Oncology Group study. *Pediatr Pathol* 1994;14:695-708.
- 6) van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, et al. No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;14:133-44.
- 7) Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34:115-25.
- 8) Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987;5:1290-4.
- 9) Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al, Pediatric Oncology Group 9048; Children's Cancer Group 8891. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol* 2004;22:3563-9.
- 10) Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al, Pediatric Oncology Group 9049; Children's Cancer Group 8882. 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 2004;22:2691-700.

- 11) Marina N, London WB, Frazier AL, et al. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. J Clin Oncol 2006;24:2544-8.
- 12) Dehner LP. Germ cell tumors of the mediastinum. Semin Diagn Pathol 1990; 7:266-84.
- 13) Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, et al. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. N Engl J Med 1990;322:1425-9.



CQ2 一期的手術の原則とその方法は

【背景】

小児の中枢神経外悪性胚細胞性腫瘍においては、プラチナ製剤を中心とした化学療法への反応性が良好であるため、生検にて組織診断と悪性度の判定を行った後、化学療法を行うのが通常である。一方、未熟奇形腫と成熟奇形腫では摘出が唯一の治療法であるが、手術療法による合併切除や副損傷は患者の QOL に大きく関わってくる。発生部位によって臨床像に特徴があり、それぞれの手術療法について留意すべき点がある。

【推奨】

中枢神経外胚細胞腫瘍においては、可能ならば一期的全摘を目指す。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

1. 総論

わが国において 1996～2000 年に登録された、日本小児外科学会による小児固形悪性腫瘍予後追跡調査の胚細胞性腫瘍の項によると、良性奇形腫 395 例と悪性奇形腫 114 例の 5 年生存率は、それぞれ 97.0%と 93.5%で、 $P=0.1547$ と差のないことが示された。その 5 年前と比較すると遠隔転移を有する悪性奇形腫の 5 年生存率が II 期 III 期と変わらない程度にまで改善しており、悪性奇形腫の治療に化学療法の進歩が大きく寄与していることが示された。したがって腫瘍マーカーが上昇して悪性奇形腫が疑われる場合、容易に全摘できると判断されない限り手術は生検にとどめ、化学療法後に二期的手術として残存腫瘍摘出を行うことが推奨される。なお、CQ1 で述べたが、腫瘍マーカーの上昇があり、好発部位の腫瘍であれば、生検も不要である。

一方、良性奇形腫においては手術による切除のみが治療手段となるため、手術による合併切除や副損傷の有無とその程度が患者の QOL に大きく関わる。完全切除を目指しつつ、状況によっては敢えて全摘しないという選択肢の考慮も必要である。また、一部の胎児診断される奇形腫においては、分娩時期・分娩方法にも配慮が必要である。

2. 発生部位別手術

1) 頭蓋外頭頸部

悪性奇形腫は少ないが¹⁾、気道の圧迫や閉塞による呼吸障害が問題となる。また腫瘍の存在部位によっては、摘出術による反回神経麻痺が起こりうる。胎児口腔から突出する奇形腫は上顎から発生する上顎体 (Epignathus) で、腫瘍が巨大である場合、帝王切開の途中で臍帯が繋がったままの状態で気管内挿管や気管切開を行う、EXIT (extra utero intrapartum treatment)²⁾の検討が必要である。

2) 胸部・縦隔

前縦隔の胸腺原発例が多く、良性も悪性もみられる。胎児で腫瘍が大きな囊腫成分を含む際には子宮内穿刺吸引が選択肢となり得る³⁾。悪性の場合には、急速な増大による気道や

大血管の圧迫のために重篤な状況に陥ることがあり⁴⁾、腫瘍の大きさ・存在部位・症状の有無などにより術式を考慮する^{5,6)}。

3) 後腹膜

後腹膜の未熟奇形腫では急速な増大によって呼吸困難に陥る。また腎血管性高血圧を呈する例があり、oncogenic emergency と考えるべきである⁷⁾。未熟型では術後再発の危険性があり⁸⁾、術中の腎動脈攣縮から腎不全や、vanishing kidney となるものがある⁹⁾。腫瘍が巨大な場合、下大静脈や腎静脈を合併切除することによって手術合併症をむしろ減少させる可能性もある¹⁰⁾。術前に上部後腹膜腫瘍と診断したものが、開腹時に横隔膜頭側の胸腔原発と判明する例があり¹¹⁾、術前診断に留意が必要である。

4) 卵巢

従来は正常卵巢部分を含めての腫瘍切除が行われてきた。今日では、妊孕性の保存という観点から、良性奇形腫を含む嚢胞状卵巢腫瘍では正常部分の卵巢の温存が行われている^{12,13)}。しかし5年以上経過してからの同側再発があり、また正常に見える対側卵巢にも後に腫瘍発生がみられるので、片側性の場合においても対側卵巢の詳細な観察が必要である。

未熟奇形腫では gliomatosis peritonei(GP)が起きやすく再発しやすい¹⁴⁾。成人の未熟奇形腫では組織学的な Grade 分類によって化学療法が行われる。一方、小児の未熟奇形腫は、GP も含めて総じて良性と考えられている。しかし死亡例も少数ながらみられる¹⁴⁾。GP をみた場合は、再発や転移に厳重な経過観察を要する¹⁵⁾。

5) 精巣

小児精巣腫瘍は、成人例と異なって単一組織型の良性のものが多いため^{16,17)}、2000年頃より正常精巣部分を残して腫瘍部分のみを切除する精巣温存手術が行われ、良好な成績が示されてきた。しかしまだ治療法として確立されたものではない^{17,18)}。悪性腫瘍としては卵黄嚢腫瘍が60%と最も多く、高位除睾術が基本とされている。精巣のみ摘出し、後に悪性成分が検出された場合は、精索の摘出を追加する。

6) 仙尾部

尾骨を切除することが重要で^{19,20)}、乳児期後期の悪性奇形腫の再発母地を残さないようにする。正中仙骨動脈が非常に太い場合、および Altman type 3 や type 4 の場合は、まず仰臥位にて腫瘍周囲の剥離と正中仙骨動脈の処理をし、その後に後方から腫瘍を切除する。両側の尿管が圧迫されて腎不全になった例や²¹⁾、Altman type 2 や 3 などでは、膀胱障害や腎障害を呈するものがあり、家族への出生前からのカウンセリングが重要である^{22,23)}。また、再手術は膀胱機能障害の大きなリスクであり²⁴⁾、初回手術における慎重な完全切除が重要とされる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：Pub Med

検索期間：2010年4月1日～2014年3月31日

1. teratoma	467件
1. testicular germ cell tumor	349件

1. ovarian germ cell tumor 245 件

1. extragonadal germ cell tumor 90 件

この中からと 2010 年 4 月以前からも重要と思われる文献を引用した。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Goins MR, Beasley MS. Pediatric neck masses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012;24:457-68.
- 2) Laje P, Johnson MP, Howell LJ, et al. Ex utero intrapartum treatment in the management of giant cervical teratomas. *J Pediatr Surg* 2012;47:1208-16.
- 3) Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T, et al. Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis. *J Pediatr Surg* 2010;45:e21-4.
- 4) Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2001;36: 18-24.
- 5) Chang CC, Chang YL, Lee JM, et al. 18 years surgical experience with mediastinal mature teratoma. *J Formos Med Assoc* 2010;109:287-92.
- 6) Codrich D, Lembo MA, Schleaf J. Thoracoscopic removal of a bulky cystic mediastinal mature teratoma in a 4-year-old child: report of one case and few surgical tricks. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:318-20.
- 7) 新井真理, 岩中 督, 川嶋 寛, 他 : Oncological emergency を呈した後腹膜奇形腫の 2 例. *小児がん* 2002; 39:244-8.
- 8) Gatcombe HG, Assikis V, Kooby D, et al. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *J Surg Oncol* 2004;86:107-13.
- 9) 鈴木 完, 岩中 督, 金森 豊, 他 : 乳児期後腹膜奇形腫の臨床的問題点の検討. *小児がん* 2007;43:707-11.
- 10) Solari V, Jawaid W, Jesudason E. Elective suprarenal and infrarenal cavectomy for excision of giant retroperitoneal teratoma in infancy. *J Pediatr Surg* 2011; 46:e37-40.
- 11) Gow KW, Koontz CS, Dickson P, et al. Retropleural teratoma presenting as an abdominal mass in a 9-month-old boy. *J Pediatr Surg* 2010;45:e15-8.
- 12) Abdel-Hady el-S, Abdel-Hady Hemida R, Gamal A, et al. Fertility sparing surgery for ovarian tumors in children and young adults. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:469-71.
- 13) Ammor A, Kisra M, Oulahyane R, et al. Ovarian tumours in children: a review of 18 cases. *Afr J Paediatr Surg* 2012;9:231-6.
- 14) Yoon NR, Lee JW, Kim BG, et al. Gliomatosis peritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature

teratoma. *Virchows Arch* 2012;461:299-304.

- 15) Targnion A, Broze B, Habonimana E, et al. Gliomatosis peritonei, an unusual abdominal carcinomatosis: report of two cases. *Arch Pediatr* 2010; 17:1169-73.
- 16) Caballero Mora FJ, Muñoz Calvo MT, García Ros M, et al. Testicular and paratesticular tumors during childhood and adolescence. *An Pediatr (Barc)* 2013;78:6-13.
- 17) Hisamatsu E, Takagi S, Nakagawa Y, et al. Prepubertal testicular tumors: a 20-year experience with 40 cases. *Int J Urol* 2010;17:956-9.
- 18) Koski ME, Thomas JC. Successful bilateral testicular sparing surgery for benign teratoma. *J Pediatr Urol* 2009;5:72-4.
- 19) Yoshida M, Matsuoka K, Nakazawa A, et al. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma: a clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. *J Pediatr Surg* 2013;48:776-81.
- 20) Ho KO, Soundappan SV, Walker K, et al. Sacrococcygeal teratoma: the 13-year experience of a tertiary paediatric centre. *J Paediatr Child Health* 2011;47: 287-91.
- 21) Ahmad M, Arora M, Ullah E, et al. Neonatal sacrococcygeal teratoma with acute renal failure. *BMJ Case Reports* 2013:published online 22 May 2013
- 22) Le LD, Alam S, Lim FY, et al. Prenatal and postnatal urologic complications of sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg* 2011;46:1186-90.
- 23) Tailor J, Roy PG, Hitchcock R, et al. Long-term functional outcome of sacrococcygeal teratoma in a UK regional center (1993 to 2006). *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:183-6.
- 24) Berger M, Heinrich M, Lacher M, et al. Postoperative bladder and rectal function in children with sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:397-402.

CQ3 標準的な化学療法と治療期間は

【背景】

小児領域における化学療法は成人精巣胚細胞腫瘍に対する化学療法のエビデンスに基づいて作成されてきた。しかし、小児胚細胞腫瘍は成人例より予後が良好であることもあり、小児期では肺毒性を危惧して標準治療薬剤である BLM の投与量が減じられている。現在、主として 2 種類の治療レジメンがある。それらについて解説する。必要とされるコース数は成人領域と異なり、比較試験で確定されたものではなく経験に基づいている。

【推奨 1】

標準的な化学療法として第 III 相試験の結果から PEB 療法(CDDP, ETP, BLM)を推奨する。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

PEB 療法の腎毒性, 聴器毒性を軽減した JEB 療法(CBDCA, ETP, BLM)を行ってもよい。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【推奨 2】

治療期間は腫瘍マーカーの陰性化と腫瘍の縮小が得られた後、さらに 2 コース追加することが推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

小児領域では第 III 相比較試験は一つあるのみである。この比較試験(POG9049/CCG 8882)は 299 例の高リスク症例(病期 III+IV 性腺原発例とすべての病期の性腺外原発例)を対象として PEB 療法(CDDP, ETP, BLM)の CDDP を標準量(100 mg/m²)と倍量(200 mg/m²)とでランダム化比較試験で比較したものである¹⁾。その結果、6 年無イベント生存率(EFS)は 89.6%±3.6% vs. 80.5%±4.8% ($P=0.0284$)と倍量投与群が優れていたが全生存率(OS)では 91.7%±3.3% vs. 86.0%±4.1%と有意差を認めなかった。毒性は倍量投与群で多くみられ、全感染症死 7 例中 6 例は倍量投与群であり、さらに標準量群ではほとんどみられなかった腎障害、聴器毒性(Grade3/4)が倍量投与群で高頻度に認められた。特に聴器毒性は深刻であり、他覚的難聴が 14%にみられ、しかも聴器毒性は対象が低年齢児であることから、14%という頻度は過小評価と考えられている。

このように両者の治療効果の差は僅少であるうえ、倍量投与の毒性は許容できるものではないことより、現時点での標準化学療法は CDDP100 mg/m²よりなる PEB である。元来この比較試験で用いられた 3 薬剤の組み合わせは成人でのデータを援用したものであるが、小児で用いられている PEB は肺毒性を軽減するため、成人では毎週投与で用いられ

る BLM は各コース一回投与と投与量が減じられている。標準的 PEB の毒性は CDDP による腎障害、聴器毒性、ETP による二次性白血病、BLM による肺線維症が考えられるが、この比較試験の 147 例のデータによると、クレアチニンクリアランスの低下や自覚的および他覚的難聴はともに認められず、呼吸機能不全が 6 例（4%）でみられ、1 例が急性骨髄性白血病（AML）を発症した。また、これらの毒性は短期の観察であるため、過小評価である可能性がある。白血病を含む二次がんの発症リスクについては、このレジメンでは ETP による AML を生じる可能性がある。しかし、ETP による白血病の発症リスクは使用後の数年間に限られるため、この化学療法レジメンでの二次がん発症リスクは高くないと思われる。

この試験で得られた部位別の成績は以下の通りである。縦隔（38 例）：4 年 EFS 9 +/- 10%²⁾、仙尾部（44 例）：EFS 84 +/- 6%³⁾、腹部・後腹膜（25 例）：6 年 EFS 83 +/- 11%⁴⁾。なお精巣原発例ではすべての病期で 90%以上の EFS が得られている¹⁾。

一方、CDDP の腎、聴器毒性を減じるため、より非血液毒性の低い CBDCA に置き換える試み（JEB 療法）がイギリスのグループ（UKCCSG）でなされている⁵⁾。それによると JEB で治療を受けた 137 例の 5 年 EFS は 87.8%（95% CI: 81.1-92.4%）、OS は 90.9%（95% CI: 83.9-95.0%）と、JEB の有効性は PEB と同様と報告され、しかも腎、聴器毒性は少ない。CDDP と CBDCA の比較は小児領域では行われていないが、成人領域で非セミノーマ精巣胚細胞腫を対象とした CDDP と CBDCA のランダム化比較試験（ETP+BLM 併用）が行われ、CDDP レジメンが優っていたとの報告がある⁶⁾。JEB レジメンの毒性としては 137 例中、グレード 2（WHO 分類）以上の腎毒性のみられた例はなく、グレード 3、4 の肺毒性がそれぞれ 1 例と 2 例にみられている。聴器毒性もグレード 3 以上はなく非血液毒性はまれである。しかし、骨髄抑制は比較的強度であり、延べ 703 コース中 68 コースで 4 週以内に次のコースに進めなかった⁵⁾。

必要とされる化学療法のコース数は、CCG/POG で用いられている 4 コースが成人での研究結果も合わせて考えると標準的なコース数と考えられる¹⁾。しかし、POG9049/CCG 8882 研究では、4 コース後で完全寛解（CR）を達成していない症例（残存腫瘍が成熟または未熟奇形種であることが摘出術と病理学的診断で確認された症例は除く）にはさらに 2 コース追加することを規定していたが、CR が達成された症例は約半数にとどまり、結果的には残りの半数の症例は合計 6 コースの治療を受けたことになる¹⁾。一方、JEB レジメンを用いるイギリスの UKCCSG では腫瘍の縮小を伴う腫瘍マーカーの陰性化が得られてからさらに 2 コースを追加する方法をとっているが、結果的にはコース数の中央値は 5 コース（3~8 コース）であった⁵⁾。結局、標準的な必要コース数は CDDP を用いるレジメンでは 4 コースであり、一方 CBDCA を用いるレジメンでは腫瘍マーカーの陰性化後さらに 2 コース追加するということになる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

対象期間：2010 年 4 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

”germ cell tumors” AND “chemotherapy” AND “children” 226 件

この中から重要と思われる文献を参考にし、それ以前からも重要と思われる文献を引用した。

また、NCI-PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al. Pediatric Oncology Group 9049; Children's Cancer Group 8882 : 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* 2004;22:2691-700.
- 2) Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2001;36:18-24.
- 3) Rescorla F, Billmire D, Stolar C, et al. The effect of cisplatin dose and surgical resection in children with malignant germ cell tumors at the sacrococcygeal region: a pediatric intergroup trial (POG 9049/CCG 8882). *J Pediatr Surg* 2001;36:12-7.
- 4) Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Children's Oncology Group : Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2003;38:315-8.
- 5) 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* 2000;18:3809-18.
- 6) Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-52.

CQ4 術前化学療法への適応は

【背景】

悪性腫瘍の治療の第一歩は腫瘍の全摘出であるが、小児例では進展していることも多く、切除が困難であったり、健常臓器の合併切除を要したりすることも少なくない。しかし、胚細胞腫瘍は化学療法に対する反応が良好である小児腫瘍の中でも特に効果的であることから術前化学療法をまず実施する。

【推奨】

術前化学療法は、完全切除が困難な場合と遠隔転移のある場合に実施することが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

精巣以外の胚細胞腫瘍は進行した大きな腫瘍として発見されることが多く、しばしば根治的切除が困難である。根治的切除は治癒のためには重要であり、術前化学療法を行って腫瘍が縮小してから切除した方がその可能性が高くなる。26例の縦隔原発悪性胚細胞腫瘍についてのドイツからの報告では、遠隔転移や病期は予後には影響せず、完全切除の有無が唯一の予後因子であったと報告している〔完全切除群 vs. それ以外：94 +/- 6% vs. 42 +/- 33%； $P < .002$ ，5年無イベント生存率（EFS）¹⁾〕。また、仙尾部の悪性胚細胞腫瘍では良好な予後を得るためには尾骨の切除は必須であるが、完全切除例の予後が顕微鏡的残存あるいは肉眼的残存例に比較して有意に良好である²⁾。さらに重要なことは、完全切除割合は遅延手術の方が高く、転移のある局所進展腫瘍例では術前化学療法後に局所遅延手術を受けた例のほうが、一期手術後に化学療法を実施した例より予後が良好であった（5年 EFS 79 +/- 9% vs. 45 +/- 15%； $P < .05$ ）。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2010年4月1日～2014年3月31日

検索式：

"germ cell tumors" AND "chemotherapy" AND "children" 226件

この中から重要と思われる文献を参考にし、それ以前からも重要と思われる文献を引用した。

また、NCI-PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols

MAKEI 83/86, 89, and 96. J Clin Oncol 2000;18:832-9.

- 2) Göbel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. J Clin Oncol 2001;19:1943-50.



CQ5 未熟奇形腫に対する化学療法の適応は

【背景】

成人の卵巣原発の未熟奇形腫では化学療法の併用が必要であるが、小児での未熟奇形腫での適応は明らかではなかった。

【推奨】

完全切除された場合は、部位や悪性成分の含有にかかわらず化学療法は行わず、経過観察を推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

44例の1～20歳までの卵巣未熟奇形腫女性を摘出手術のみを行って経過観察をしたところ、それぞれ97.7% (95% CI: 84.9-99.7%)と100%の4年無イベント生存率 (EFS) と全生存率 (OS) が得られた。うち13例の腫瘍は卵黄嚢腫瘍の成分を含んでおり、20例では血清AFP値の上昇がみられた¹⁾。また、性腺外腫瘍22例を含む小児未熟奇形腫73例では手術のみで観察し、3年EFSが93% (95% CI: 86-98%)という成績が米国より報告されている。この報告では5例が再発したがうち4例は化学療法にて寛解を得、残りは報告時点では治療中であった²⁾。これらのことから、小児未熟奇形腫は全摘できればほとんどの症例は治癒し、再発した場合でも化学療法の追加で高い確率で治癒を得ることができると考えられる。一方、成熟奇形腫においても154例の非精巣原発腫瘍の場合、完全摘出された場合の6年無再発生存率 (RFS) は96%であるのに対し、不完全摘出の場合には55%であるとの報告もあり³⁾、完全摘出のもつ意義は大きい。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995年4月1日～2014年3月31日

検索式：

"immature teratoma" AND "children" 54件

この中で重要と思われる文献を参考にした。

また、NCI-PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. Am J Obstet Gynecol 1999;181:353-8.
- 2) Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective

treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-43.

- 3) Göbel U, Calaminus G, Engert J, et al. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:8-15.



CQ6 病期 I 性腺胚細胞腫瘍に対する外科治療ならびに化学療法の適応は

【背景】

性腺胚細胞腫瘍は悪性度の高い腫瘍であり、同時に化学療法に対する反応性がよいため、従来術後化学療法が行われることが多かった。しかし、最近では臨床試験の結果に基づき、精巣腫瘍病期 I に限っては高位除辜術のみの治療に止め化学療法は推奨されない。

【推奨】

病期 I 精巣胚細胞腫は摘出術のみで、慎重に経過を観察する、また卵巣腫瘍については化学療法を実施することが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

小児期の精巣腫瘍で頻度が高いものは奇形腫あるいは卵黄嚢腫瘍で、4歳以下の男児に好発する。卵黄嚢腫瘍の多くは病期 I であるが、経陰嚢的な腫瘍生検は鼠径部リンパ節への転移のリスクを生ずる。そのため精巣腫瘍評価の初期対応は適切になされる必要がある。病期 I 精巣胚細胞腫の予後は良好であり、1990年に英国小児がん研究グループ(UKCCSG)より高位除辜術後、化学療法を行わず経過観察を行い、腫瘍マーカーが陰性化しない症例と再発症例にのみ化学療法を行うことで73例全例で無病生存が得られたことが報告された¹⁾。その後、米国の小児がんグループの共同研究(Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group)でも同様の成績が報告され²⁾、高位除辜術のみで化学療法、放射線治療とも行わず、慎重に経過観察するのが標準的である。再発がみられればプラチナ製剤を含む化学療法を実施する。なお、病期 II 以上の性腺胚細胞腫瘍は性腺外腫瘍と同様の治療を実施する。高位除辜術の実際については以下のごとくに行う。

鼠径部に皮切をおき外鼠径輪を含め鼠径管を開き、内部で精巣挙筋を開排して内鼠径輪レベルで精索を遊離する。血管鉗子等でリンパ流と血流を一旦遮断した後、精巣腫瘍全体を術野に引き出し、充実性であれば精索を結紮切離してそれ以下を一塊として腫瘍摘出を行う。精巣との境界が明瞭で小さい嚢胞性奇形腫では核出術も適応とされるが、その場合でも迅速病理診断で良性と確認されるまでは、血流遮断を維持するようにする。また、傍精巣横紋筋肉腫の際に行われる病期の評価のための後腹膜リンパ節郭清は、若年男子の精巣胚細胞腫においてはCT、MRIなどの画像所見、腫瘍マーカー値の情報がこれに代え得ること、また射精障害をきたす可能性があることから、推奨されていない。

一方、病期 I の卵巣胚細胞腫瘍も精巣原発腫瘍と同様、患側卵巣と卵管摘出のみで化学療法を行わないで多くの症例で治癒が期待できる^{3,4)}。しかし、小児領域での報告は症例数が少なく、また、病期 IA の成人を対象とした報告でも生存率は優れているが約3分の1が再発のため化学療法を必要とするなど⁵⁾、現時点では手術のみでの経過観察は推奨されない。病期 II 以上の卵巣腫瘍と同様の治療を行う。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年4月1日～2014年3月31日

検索式：

“germ cell tumors OR germ cell tumours” AND “testis OR testes OR testicular” and children 796件

“ovarian germ cell tumours” AND children 516件

で検索し重要と思われる文献を参考にした。

また、NCI-PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Huddart SN, Mann JR, Gornall P, et al. The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *J Pediatr Surg* 1990;25:406-10.
- 2) Schlatter M, Rescorla F, Giller R, et al. Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group :Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003;38:319-24.
- 3) Baranzelli MC, Bouffet E, Quintana E, et al. Non-seminomatous ovarian germ cell tumours in children. *Eur J Cancer* 2000;36:376-83.
- 4) 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* 2000;18:3809-18.
- 5) Dark GG, Bower M, Newlands ES, et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:620-4.

CQ7 外科的切除困難で化学療法抵抗性の場合の放射線治療の役割は

【背景】

プラチナ製剤を含む化学療法に耐性で外科的に摘出困難な場合は極めて予後不良である。残る治療手段として放射線治療の可能性について検討した。

【推奨】

放射線治療を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

胚細胞腫瘍の初期治療は、現在はプラチナ製剤を中心とした化学療法が行われ、放射線治療は実施されない。放射線治療の経験を述べた文献においても、放射線治療が化学療法より有効であると述べるものはみられない¹⁻⁶⁾。化学療法抵抗性再発例での検討では、ドイツから報告があり、それによると45Gy以上を照射した5例中3例で寛解が得られたとのことである⁷⁾。化学療法抵抗性の摘出が困難な腫瘍に対しては、十分な照射線量での放射線治療は有効なこともあると考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2010年4月1日～2014年3月31日

検索式：

“teratoma or testicular germ cell tumor or ovarian germ cell tumor or extragonadal germ cell tumor” and “radiotherapy or radiation therapy” 105件

advanced modeで新生児から18歳までのヒトを対象とし、abstractが利用可能なものを検索し、重要と思われる文献を参考にし、それ以前からも重要と思われる文献を引用した。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Büyükpamukçu M, Varan A, Küpeli S, et al. Malignant sacrococcygeal germ cell tumors in children: a 30-year experience from a single institution. *Tumori* 2013;99:51-6.
- 2) Yalçın B, Demir HA, Tanyel FC, et al. Mediastinal germ cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29:633-42.
- 3) Andrés MM, Costa E, Cañete A, et al. Solid ovarian tumours in childhood: a 35-year review in a single institution. *Clin Transl Oncol* 2010;12:287-91.
- 4) Sun XF, Yang QY, Zhen ZJ, et al. Treatment outcome of children and adolescents with germ cell tumor after combined therapy---a report of 44 cases. *Ai Zheng*

2006;25:1529-32.

- 5) De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FG, et al. Mediastinal germ cell tumors: clinical aspects and outcomes in 7 children. *Eur J Pediatr Surg* 16: 2006;318-22.
- 6) Shonubi AM, Musa AA, Akiode O, et al. Mature sacrococcygeal teratoma: a case report and literature review. *West Afr J Med* 2004;23:176-9.
- 7) 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* 2001;19:1951-60.



CQ8 化学療法抵抗性または化学療法後の再発腫瘍に対する治療法は

【背景】

進行期胚細胞腫瘍の20～30%は再発する。原発部位，再発時期や再発後の化学療法反応性により予後が異なるので，それらを勘案した治療選択が必要である。

【推奨】

成人における標準レジメンであるVIP（VBL, IFM, CDDP）療法または成人で救済療法として用いられるパクリタキセル，ゲムシタビ，オキサリプラチンの併用療法やTIP（パクリタキセル, IFM, CDDP）療法および自家造血細胞救援併用大量化学療法の適用を考慮する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

成人領域では精巣原発例が予後良好であり，標準的な救済化学療法（VIP療法：VBL, IFM, CDDP）で長期生存が期待できるのに対し，精巣以外の非セミノーマはVIP療法で長期生存が得られる可能性は10%以下であり¹⁾，大量化学療法や新規薬剤の臨床試験の候補となる。

パクリタキセルは単剤での有効性が証明された薬剤であり，TIP療法としてIFMとCDDPとの併用レジメンとして用いられる²⁾。その他に単剤で効果が確認された薬剤としてゲムシタビン，オキサリプラチンがあり，ゲムシタビン/パクリタキセル³⁾，ゲムシタビン/オキサリプラチン⁴⁾の組み合わせのほか，これら3剤を併用するレジメン⁵⁾も報告されている。予後良好因子を有する例に対してはこれらの成人に対して開発された救済療法が有効と考えられる。しかし，これらの成績はあくまで成人でのものであるため，小児に適用する場合には注意を要する。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日

検索式：

germ cell tumor AND chemotherapy AND salvage 1,259件

これらのうち，重要なものを参照した。

【参考文献】

- 1) Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4.
- 2) Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin

- second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413-8.
- 3) Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513-6.
 - 4) Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:108-14.
 - 5) Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19:448-53.

CQ9 自家造血細胞救援併用大量化学療法に適応と有用性は

【背景】

成人領域では高リスク症例や治療抵抗例，再発例に対する治療として積極的な治療開発が行われている。小児ではこのような症例が少ないために治療開発が進んでいない。

【推奨】

初期治療抵抗例，初回治療への反応が不良であった再発例，縦隔原発の再発例では救済治療として自家造血細胞救援併用大量化学療法は選択肢となりうる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

成人領域では自家造血細胞救援併用大量化学療法は，予後不良例に対する初期治療として，また再発例に対する救済療法として精力的に検討されている。中間および高リスク群（成人領域のリスク分類は小児領域におけるそれとは異なる）に対する初期治療としての大量化学療法の有用性はまだ証明されておらず，米国と欧州からそれぞれ報告された第 III 相試験（CBDCA, VP-16, CPM）ではネガティブな結果であった^{1,2)}。一方，治療抵抗例や再発例に対する大量化学療法では連続的に 2 コースを繰り返す方法が高い有効性を示しており，特に精巣再発に対する救済療法としての有効性が高い³⁾。

Bhatia らは初回再発の精巣胚細胞腫瘍に対し CBDCA+VP-16 大量療法を 2 サイクル実施し，57%の無再発生存率（DFS）（観察中央値 39 カ月）を得たと報告している⁴⁾。さらに有効性を高めるために様々な試みがなされている。パクリタキセルと IFM の併用療法を連続的に行い，引き続き大量化学療法を行うというものである。大量化学療法としては CBDCA+VP-16 を 3 コース⁵⁾，または 1 コースの CBDCA+VP-16+thiotepa⁶⁾を投与するのが第 II 相試験で検証されている。前者では 107 例の CDDP 耐性でかつ通常化学療法への反応が期待できない予後不良例を対象とし，47%の 5 年無病生存率（DFS）（観察期間中央値 61 カ月）を得ている。後者は CDDP を含む化学療法後の再発または耐性の 80 例を対象とし，25%の 3 年無増悪生存率（PES）を得ている。CDDP を含む化学療法に耐性，縦隔原発，血中 HCG が 1,000 U/L 以上，などの予後不良因子を有する患者は大量化学療法の恩恵はほとんど期待できないとされているが，これらの結果はこのような患者に治癒の可能性を開くものと期待される。結局，大量化学療法の有効性については，用いるレジメンと対象とする症例の状態により異なる可能性が高い。

なお，小児例に対する大量化学療法についてはヨーロッパの EBMT の登録例のデータが報告されており，性腺外胚細胞腫瘍再発 14 例中 8 例が観察期間 66 カ月で無病生存中とのことである⁷⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日

検索式：

germ cell tumor AND high-dose chemotherapy AND transplantation 703件

これらのうち、重要なものを参照した。

【参考文献】

- 1) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:247-56.
- 2) 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* 2005;16:1152-9.
- 3) Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357: 340-8.
- 4) Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3346-51.
- 5) Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:1706-13.
- 6) 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* 2001;19:81-8.
- 7) De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Solid Tumours and Paediatric Disease Working Parties : Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2005;93:412-7.

CQ10 治療に関連する合併症とその後の経過観察は

【背景】

外科手術に伴う合併症のほかに、抗がん剤による合併症が問題となりうる。

【推奨】

術前からの臓器不全の存在には注意が必要であり、治療後の醜形とともに慎重に経過を追い、心理的アプローチも導入すべきである。また、プラチナ製剤による腎障害や聴器障害、アルキル化剤や放射線治療による妊孕性低下に対しても注意が必要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

良性奇形腫（成熟奇形腫と未熟奇形腫）では手術のみが治療手段である。切除可能な一部の悪性奇形腫においても手術は有力な治療方法であるが、術後化学療法によって重要臓器の温存が可能になってきているので、初回手術時の重要臓器合併切除は避けるべきである¹⁾。後腹膜の奇形腫では、腎動脈の攣縮によって腎機能を失う例がある²⁾。プラチナ系の抗がん剤を用いる場合には、さらに腎機能と聴力に注意を払う必要がある。

巨大な仙尾部奇形腫の腹腔からの血管制御において、腹腔鏡下手術では血管を見誤って切離してしまう危険性がある³⁾。また、Altmanのtype 2や3などでは、膀胱障害や腎障害を呈するものがあり、家族への出生前からのカウンセリングとその後の支持的経過観察が必要とされる⁴⁻⁶⁾。仙尾部奇形腫の再手術は膀胱機能障害の大きなリスクであるので、初回手術による完全切除が重要である⁷⁾。また、臀部の醜形は小児の心にとって大きな重荷となる。十分な心理的アプローチによる経過観察が必要である⁸⁾。

胚細胞腫瘍で用いられる標準的化学療法(PEB, JEB)による晩期合併症としてCDDPによる聴力障害が問題となる。高音域の障害はほぼ必発で不可逆的であるが、日常生活には支障がないことがほとんどである。しかし、言葉の習得前に生じると破裂音や摩擦音の発音に支障を来すことがあるので注意が必要である。その他、VP-16による二次性白血病、BLMによる肺線維症が晩期合併症として考えられるが、COGからはPEBによる合併症として肺合併症が147例の4%に認められたと報告しているが、VP-16による白血病は観察されていない。再発などの難治例でIFMや大量化学療法で高用量のアルキル化剤を用いた場合には、二次がんや性腺機能障害、不妊の危惧がある。欧米では、卵巣組織の凍結保存が女児の妊孕性保存療法として検討されている。男児では、まだ精巣組織保存はマウスでの成功例のみとされている。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2010年4月1日～2014年3月31日

検索式：新生児から18歳までのヒトを対象とし、abstractが利用可能なもの

この中から重要と思われる文献を参考にし、それ以前からも重要と思われる文献を引用した。

また、NCI PDQ®, および小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究 (<http://www.j-sfp.org/ped/index.html>) を参考にした。

【参考文献】

- 1) Rescorla FJ : Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 21:51-60,2012.
- 2) 鈴木 完, 岩中 督, 金森 豊, 他 : 乳児期後腹膜奇形腫の臨床的問題点の検討. *小児がん* 43:707-11, 2007.
- 3) Solari V, Jawaid W, Jesudason EC. Enhancing safety of laparoscopic vascular control for neonatal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 2011;46:e5-7.
- 4) Ahmad M, Arora M, Ullah E, et al. Neonatal sacrococcygeal teratoma with acute renal failure. *BMJ Case Rep* 2013. pii: bcr2013009304.
- 5) Le LD, Alam S, Lim FY, et al. Prenatal and postnatal urologic complications of sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg* 2011;46:1186-90.
- 6) Tailor J, Roy PG, Hitchcock R, et al. Long-term functional outcome of sacrococcygeal teratoma in a UK regional center (1993 to 2006). *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:183-6.
- 7) Berger M, Heinrich M, Lacher M, et al. Postoperative bladder and rectal function in children with sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:397-402.
- 8) Manzoni C, Canali R, Narciso A, et al. Sacrococcygeal teratoma: single center experience and functional long-term follow-up. *Clin Ter* 2011;162:99-106.

5章

網膜芽細胞腫

診療ガイドライン

【はじめに】

網膜芽細胞腫は、小児期に最も多い眼部悪性腫瘍である。小児期から成人期までの全年齢に認めるが、5歳までに95%が発見される。小児がんの2.5~4%を占め、15,000~30,000出生に一人の頻度で発症する。

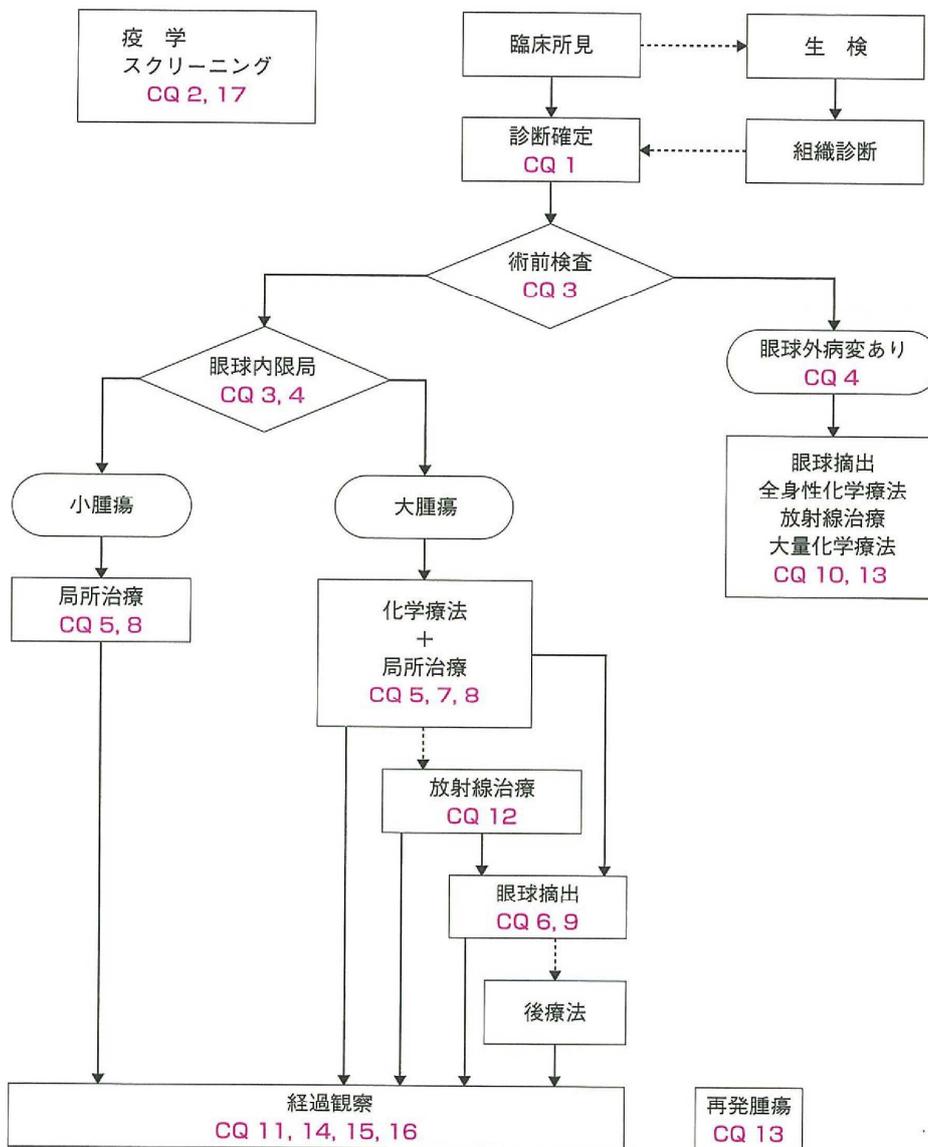
日本を含めた先進諸国では殆どが眼球内腫瘍の状態で見出され、10年全生存率は90%以上を達している。このため、多くの患児では、治療目標は救命から眼球温存あるいは視機能温存へと移行している。生命予後の改善は、医療制度の整備と診断技術の進歩により、ほとんどが眼球内腫瘍の段階で早期診断されるようになったことによるものである。発展途上国の一部では、依然として進行例の診断が多く、近年、早期診断のための国際的支援が行われている。

腫瘍が眼球外に進展している場合は予後不良であり、生命予後を基準として治療方法が評価される。腫瘍が眼球内にとどまる場合には、眼球の温存率もしくは視機能予後を基準として治療方法が評価される。網膜芽細胞腫では両眼に発症する場合（両眼性）が30%ほどあり、生命予後、眼球予後とは眼球と異なった基準で比較する必要がある。またがん抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子(RB1)の生殖細胞系列変異をもつ遺伝性例の場合は、治療後に二次がんを生じる危険性が高く、これが生命予後を左右するため、短期のみではなく長期予後も検討する必要がある。結果の解釈を困難にしている。視力予後は、眼球内の腫瘍の部位により大きく異なるため、報告から治療方法の有用性を比較することは困難である。

網膜芽細胞腫では、その頻度と上記のような状況から、従来は、ランダム化比較試験は少なく、エビデンスレベルの高い論文が少ないため、診断・治療の方法は、一部の施設の方針に影響されやすかった。これらの問題の解決のために、大規模な多施設共同試験、国際共同臨床試験が行われ、診断・治療の方法についての国際的コンセンサス形成の動きがある。今回のガイドラインでは、これらの制限の中で、可能な限りエビデンスに基づき作成するよう心がけた。海外のエビデンスが、そのままわが国の診療に適用できない場合には、解説に記載した。

網膜芽細胞腫

I 診療アルゴリズム



CQ は対応する臨床的クエスチョンの番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 網膜芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か。腫瘍生検による病理診断は必要か
- ▶ CQ 2 遺伝子検査は行うべきか
- ▶ CQ 3 眼球摘出の適応と播種の危険性は
- ▶ CQ 4 片眼性の眼球温存治療は許容されるか
- ▶ CQ 5 局所治療単独（小線源治療，レーザー，冷凍凝固）の適応は
- ▶ CQ 6 眼球温存治療後，眼底検査で腫瘍が不活化している場合に行う眼内手術は安全か
- ▶ CQ 7 眼球温存のための全身化学療法レジメンはどのようなものか
- ▶ CQ 8 局所化学療法は有効か
- ▶ CQ 9 眼球摘出後の化学療法は必要か
- ▶ CQ 10 遠隔転移など眼球外進展例に対する最適な治療法はどのようなものか
- ▶ CQ 11 化学療法で三側性網膜芽細胞腫，眼球内新生腫瘍は予防できるか
- ▶ CQ 12 眼球温存のための放射線外照射の適応及びその照射方法はどのようなものか
- ▶ CQ 13 遠隔転移再発例への治療は
- ▶ CQ 14 眼球摘出後の経過観察はどのように行うべきか
- ▶ CQ 15 眼球温存治療を行った場合の経過観察はどのように行うべきか
- ▶ CQ 16 家族歴のある場合の経過観察はどのようにすべきか
- ▶ CQ 17 二次がんのスクリーニング検査は必要か

III 推 奨

CQ1 網膜芽細胞腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か。腫瘍生検による病理診断は必要か

【背景】

網膜芽細胞腫では、近年、眼球あるいは視機能の温存をめざした温存治療が行われるようになっており、この場合、腫瘍生検により病理診断を行う必要性、安全性が問題となる。温存治療を行う場合も、眼球摘出を行う場合にも、その転帰とよく相関する分類、分類のための検査を知る必要がある。

【推奨】

網膜芽細胞腫の病期分類は TNM 分類（第 7 版）を用いることを推奨する（2B）。眼球温存治療を行う場合、眼底検査など臨床所見に基づき分類を行い、腫瘍生検は行わないことを強く推奨する（1B）。眼球摘出を行う場合、転移の危険因子がある場合に骨髄検査、髄液検査、PET 検査を行い、病期分類を決定する（2B）。頭部 MRI は治療前に行うことが推奨される（2C）。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

病期分類は治療方針を決める基準となるものである。網膜芽細胞腫国際病期分類システムが 2003 年から検討され、2006 年に提唱された（表 1）¹⁾。この分類を元に、2009 年に TNM 分類第 7 版²⁾が規定され、主に TNM 病理分類（表 4）に反映されている。これと並行して眼球温存の基準となる眼球内網膜芽細胞腫の国際分類（International Classification for Intraocular Retinoblastoma: ICRB）が提唱された（表 2）³⁾。この分類が TNM 臨床分類（表 3）に反映されている。本来は TNM の臨床及び病理分類を用いることが推奨されるが、簡便であることから小児腫瘍医は国際病期分類システムを、眼球温存を目指す眼科医は ICRB を用いることが多い。なお、TNM 分類には、UICC (International Union Against Cancer)⁴⁾と AJCC (American Joint Committee on Cancer) の 2 種類があり、原則として UICC 版を用いることが推奨される。UICC は AJCC も踏襲して決定されているためほぼ一致しているが、N および M の臨床分類など異なっている点があるため注意を要する。

表 1 網膜芽細胞腫国際病期分類システム

0 期	眼球摘出術は行われておらず，病変の播種は認められない
I 期	眼球摘出術が実施され，組織学的に完全切除されている
II 期	眼球摘出術が実施され，顕微鏡的残存腫瘍を認める
III 期	局所的進展を認める a. 明らかな眼窩進展 b. 耳前もしくは頸部リンパ節進展
IV 期	転移性病変を認める a. 血行性転移（中枢神経系病変を認めない） 1. 単一病変 2. 多発病変 b. 中枢神経系病変あり 1. 視交叉前病変 2. 中枢神経系腫瘤 3. 軟髄膜および髄液病変

表 2 眼球内網膜芽細胞腫の国際分類（概略）

A	3mm 以下の網膜腫瘍で黄斑・視神経から離れた腫瘍
B	3mm 以上，黄斑・視神経近傍の網膜腫瘍
C	限局性播種（硝子体・網膜下）
D	びまん性播種（硝子体・網膜下）
E	摘出を要する進行例

表 3 TNM 臨床分類（UICC）

T 分類	
TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	腫瘍は眼球体積の 2/3 を越えず硝子体や網膜下播種を伴わない
T1a	最大腫瘍径が 3mm 以下で，視神経乳頭と黄斑から 1.5mm 以上離れている
T1b	少なくとも 1 腫瘍は最大腫瘍径が 3mm 以上もしくは視神経乳頭，黄斑から 1.5mm 以内にある。網膜剥離は腫瘍から 5mm を超えない範囲
T1c	少なくとも 1 腫瘍は最大腫瘍径が 3mm 以上もしくは視神経乳頭，黄斑から 1.5mm 以内にある。網膜剥離は腫瘍から 5mm を超える範囲に達する
T2	腫瘍は眼球体積の 2/3 を越えず，硝子体もしくは網膜下播種を伴う
T2a	限局した硝子体もしくは網膜下の小腫瘍塊
T2b	

T3	大量の硝子体もしくは網膜下播種，びまん性腫瘍塊や雪玉様腫瘍塊
T3a	
T3b	眼球の 2/3 以上を占める腫瘍 1 個以上の合併症を有する眼球 血管新生緑内障，隅角閉塞緑内障，前眼部浸潤，前房出血，硝子体出血，眼窩蜂窩織炎
T4	
T4a	画像診断で検出される眼球外浸潤
T4b	視神経浸潤
T4c	眼窩浸潤
T4d	視交叉を越えない頭蓋内浸潤 視交叉を越える頭蓋内浸潤
N 分類－所属リンパ節	
NX	所属リンパ節の評価が不可能
N0	所属リンパ節転移なし
N1	所属リンパ節転移あり
M 分類－遠隔転移	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

表 4 TNM 病理分類 (UICC)

pT 分類	
pTx	原発腫瘍の評価が不可能
pT0	原発腫瘍を認めない
pT1	眼球に限局
pT2	視神経および／または脈絡膜への微小浸潤
pT2a	視神経の表面への浸潤
pT2b	視神経の表面への浸潤，限局する脈絡膜浸潤
pT3	視神経および／または脈絡膜への著しい浸潤
pT3a	視神経篩状板を越えるが断端には至らない浸潤，または脈絡膜への著しい浸潤
pT3b	視神経篩状板を越えるが断端には至らない浸潤，かつ脈絡膜への著しい浸潤
pT4	視神経断端に至る浸潤，または眼球外進展
pT4a	視神経断端に至る浸潤，眼球外進展なし
pT4b	視神経断端に至る浸潤，かつ眼球外進展あり
pN 分類	
pNX	所属リンパ節転移の評価が不能
PN0	所属リンパ節転移なし

pN1	所属リンパ節転移あり（耳前，頸部）
pN2	遠隔リンパ節転移あり
pM 分類	
pM0	遠隔転移なし
pM1	遠隔転移あり
pM1a	中枢神経系以外の部位への単一転移
pM1b	中枢神経系以外の部位への多発転移
pM1c	中枢神経系への転移
pM1d	髄膜および／または脳脊髄液への浸潤のない非連続性腫瘍
pM1e	髄膜および／または脳脊髄液への浸潤

眼球温存治療を行う場合，臨床診断に基づき，臨床病期分類を用いて分類し，治療方針を決定する。T1～T3 は眼科検査所見に基づく分類であり，T4 は MRI など画像検査に基づく分類である。眼球内の腫瘍生検を行うことは視機能に対する重篤な合併症を生じる危険性があり，また不用意に強膜創を作成することで腫瘍細胞の眼球外撒布を生じ術後転移の危険性を高くすることが懸念されるため⁵⁾，原則として禁忌である。臨床診断を行う上で眼底検査が最も重要である。眼内腫瘍は透明組織を通して直接観察可能であり，腫瘍血管と石灰化を伴う白色腫瘍であれば，経験のある眼科医であれば確定診断としてよい。一方で，中間透光体の混濁など典型的所見が確認できない場合には超音波検査による石灰化の検出，MRI による腫瘍の評価が診断に役立つ。石灰化は組織学的に 90%で検出される⁶⁾が，びまん性網膜芽細胞腫では検出率は低い。画像検査を行っても診断が確定できない場合，針生検の可能性が検討される。

針生検は，眼球外播種の危険性を考慮して実際に行われることは少ない。欧米の多施設アンケート調査で，治療を受けた 3,600 例以上の網膜芽細胞腫のうち 8 例のみで診断目的に針生検を行っており，内 6 例が確定診断できたが，2 例は非腫瘍性疾患の診断にとどまった⁷⁾。針生検後転移を生じた症例はないため，症例を選べば針生検による眼球外播種の危険性は高くないと推定されるが，症例の蓄積が必要である。

腫瘍の浸潤範囲を推定するために画像検査が有用である。T1～T2 の病変であれば眼球外浸潤を伴うことは考えにくく，画像検査は必須ではない。T3 以上の病変では腫瘍の浸潤範囲評価のため画像検査を行うことが望ましい。眼球表面コイルを用いた 1.5 テスラ MRI で，視神経浸潤は 53.8%，脈絡膜浸潤は 75.0%，石灰化は 91.7%の感度で検出される⁸⁾。しかし，明らかに視神経が腫大している症例を除くと，篩状板を越えた視神経浸潤を検出できるのは MRI では 60%，CT では 0%であり，画像検査には限界がある⁹⁾。

全身転移検索は眼内病変の病期に依存する。腫瘍が病理組織検査で眼球内に限局しているか，視神経浸潤があっても視神経断端が陰性の場合，眼球摘出のみで後療法を行わなくても 5 年生存率が 98%であることから，全例を対象に治療前の全身転移検索を行うことは推奨されない。ただし，ICRB D 群の 17%，E 群の 24%が病理組織学的検査で転移の高リスク病変であったことが判明しており，臨床的に眼球内限局病変であることと転移を生じ

ないことは一致しないことに注意が必要である¹⁰⁾。検査方法としては骨髄検査，髄液検査，全身 CT，PET，骨シンチなどが行われる。

骨髄検査，髄液検査は，眼球外浸潤が疑われる場合および転移のある場合には必須であるが，眼球内限局腫瘍では全例陰性であったと報告されていて¹¹⁾，検査の危険性を考慮して適応を判断する必要がある。¹⁸F-FDG-PET は全身検索として頻用されるが，感度の限界があり，中枢神経系病変は検出困難であり，また被曝することを考慮する必要がある。骨シンチは偽陰性が多く，転移の明らかな症例に限定して行うべきである¹²⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間： ～2014年3月31日

検索式：

1. retinoblastoma 18,463 件
2. × stag* or classification 91 件

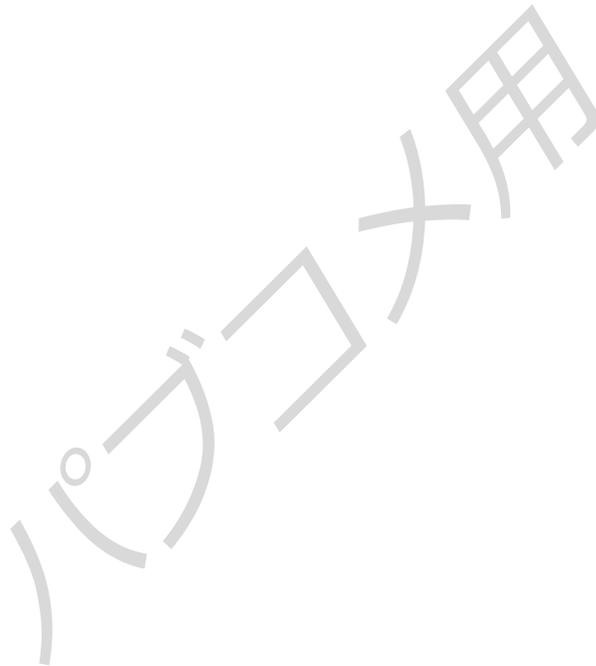
この中から本テーマに関連する文献 12 件を選択した。

また，NCI PDQ®: Retinoblastoma Treatment を参考とした。

【参考文献】

- 1) Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:801-5.
- 2) Retinoblastoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed, Springer-Verlag New York, NY, 2010, 562-3.
- 3) Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41-53.
- 4) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). *The International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009
- 5) Shields CL, Honavar S, Shields JA, et al. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology* 2000;107:2250-5.
- 6) Bullock JD, Campbell RJ, Waller RR. Calcification in retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:252-5.
- 7) Karcioğlu ZA. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma. *Retina* 2002;22:707-10.
- 8) Lemke AJ, Kazi I, Mergner U, et al. Retinoblastoma - MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. *Eur Radiol* 2007;17:49-60.
- 9) Brisse HJ, Guesmi M, Aerts I, et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective

- study of 150 patients with histological comparison. *Pediatr Radiol* 2007;37:649-56.
- 10) Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology* 2013;120:997-1003.
 - 11) Azar D, Donaldson C, Dalla-Pozza L. Questioning the need for routine bone marrow aspiration and lumbar puncture in patients with retinoblastoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:57-60.
 - 12) Barai S, Bandopadhyaya GP, Raj P, et al. Role of skeletal scintigraphy in advanced retinoblastomas. *Acra Radiol* 2004;45:313-6.



CQ2 遺伝子検査は行うべきか

【背景】

網膜芽細胞腫の原因遺伝子は、古典的ながん抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子(RB1)であり、分子生物学の技術進歩により変異の検出率が格段に向上した。しかしながら検出率の限界があるため、検査の目的、倫理的観点からも検査の適応を考える必要がある。

【推奨】

遺伝子検査は、可能であれば行うことが望ましい。発病者の変異が検出できた場合、同胞や子供の保因者診断が可能である(2A)。日本では、専門資格を有する遺伝カウンセラーによるカウンセリングを行った後に遺伝子検査を行うことが強く推奨される。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル): 2B

【解説】

網膜芽細胞腫の遺伝子変異は、約40%が16のホットスポットに生じるが、その他は遺伝子全体に分布する¹⁾。したがって、遺伝子検査を行う場合はRB1遺伝子全体を対象に検査する必要がある。

両眼性の場合には、理論的には生殖細胞系列変異を有するため、末梢血にもRB1変異を有する。遺伝子検査として、G-banding(染色体検査)、FISH(fluorescence in situ hybridization)法、断片解析、塩基配列、プロモーターのメチル化解析などの手法が用いられる。検査方法により検出率は異なるが、G-bandingではいわゆる13q-症候群と呼ばれる合併奇形を伴う症例を検出でき3%程度、FISH法では8%程度、各種塩基配列解析で70~75%、プロモーターのメチル化解析では10~12%の検出率と考えられている。その他、遺伝的モザイクが10%程度存在し、解釈を困難にしている²⁾。

遺伝子の生殖細胞系列変異が検出された場合には、同胞や子孫の遺伝子検査を行い、同一の異常が検出されればほぼ確実に腫瘍を生じるため、密な眼底検査を行い、腫瘍を認めれば早期に治療を行うべきである。一方、同一の異常が検出されなければ理論的には発病しないため、定期検査は不要である³⁾。

発端者の遺伝子異常が検出されなければ、同胞などの発病に関する情報を得ることはできない。

浸透率の低い(low-penetrance)網膜芽細胞腫の家系が存在し、家族性片眼性が多発することが知られている。産生されるpRB蛋白が減少している場合、変異により機能の低下しているpRB蛋白が産生される場合がある⁴⁾。2008年の診療報酬改訂で、臨床遺伝学の専門的知識をもつ者が遺伝カウンセリングを実施することで遺伝カウンセリング加算が創設された。被験者が、専門家によるカウンセリングで遺伝子検査の意義、限界を理解したうえで遺伝子検査を受けることが望まれる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

1. retinoblastoma 18,371 件
2. 1 × “genetic testing” 99 件
3. 1 × “genetic counseling” 54 件

この中から重要と思われる文献 5 件を引用した。

また、NCI-PDQ®：Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care を参考にした。

【参考文献】

- 1) Valverde JR, Alonso J, Palacios I, et al. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. BMC Genet 2005; 6:53.
- 2) Lohmann D, Scheffer H, Gaille B. Best practice guidelines for molecular analysis of retinoblastoma. European Molecular Genetics Quality Network, 2002. Available from:
<http://www.emqn.org/emqn/BestPractice/mainColumnParagraphs/09/document/RB.pdf>
- 3) Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, et al. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. Am J Hum Genet 1996;59:301-7.
- 4) Harbour JW. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2001;119:1699-704.

CQ3 眼球摘出の適応と播種の危険性は

【背景】

網膜芽細胞腫では、近年、眼球あるいは視機能の温存をめざした温存治療が行われるようになっており、診断時の検査から温存可能なのか、あるいは眼球摘出を行うべきなのかを判断することが重要である。眼球摘出手術では、手術操作により腫瘍細胞が散布される危険性があるのかを明らかにする必要がある。

【推奨】

視力の期待できない巨大腫瘍、視神経浸潤、緑内障や大量の眼球内出血などの随伴所見を有する場合には眼球摘出が推奨される（2B）。片眼性であっても視力の期待できる非進行眼であれば温存を試みてよい（2C）。眼球摘出手術により腫瘍細胞が散布され転移・眼窩内再発を増加するエビデンスはない（2C）。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

網膜芽細胞腫の治療目的は、生命の危険を減らすことであり、可能な範囲で眼球を温存することである。眼球温存を行う基準は施設により異なるが、一般には視力の期待できない巨大腫瘍の場合、疼痛を伴う場合、視神経浸潤、前房浸潤を伴う場合には眼球摘出を行う¹⁾。それ以外であれば、家族の希望に基づき眼球温存治療を行う。眼球温存治療自体が生命予後を悪化させるというエビデンスはない²⁾。化学療法を主体とした治療法（chemoreduction）が広く行われている現状では、両眼性、片眼性にかかわらず視力の期待できる眼球では眼球温存治療を選択することが多い。

眼球内進行期では、臨床的に眼球内に局限していると判断された場合であっても、国際分類D群で17%、E群で24%は病理学的に転移の高リスク群であるため³⁾、眼球温存治療を行う危険性は十分説明する必要がある。

眼球摘出の操作により眼球内腫瘍細胞が眼球外に撒布される可能性は否定できないが、これまで比較検討試験は行われていないため評価できない。一般には、危険性は無視できる程度と考えられていて、また病勢の進行した眼球を残し転移を生じる危険性がより大きな問題であるため眼球摘出は妥当な治療法と考えられている。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|----------------------|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,463 件 |
| 2. 1 × enucleation | 893 件 |
| 3. 2 × dissemination | 12 件 |

この中で重要と思われる文献 3 件を引用した。

また、NCI PDQ®: Retinoblastoma Treatment を参考にした。

【参考文献】

- 1) Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999;36:8-18.
- 2) 網膜芽細胞腫全国登録委員会：網膜芽細胞腫全国登録（1975～1982）. 日眼会誌 1992;96:1433-42.
- 3) Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. Ophthalmology 2013;120: 997-1003.



CQ4 片眼性の眼球温存治療は許容されるか

【背景】

片眼性網膜芽細胞腫では、腫瘍を認めない一方の視機能は保たれており、生命予後の観点からは、患側眼球の摘出が有効な治療法である。温存治療を行う場合には、治療中の進展・転移など温存治療に伴う危険性と、治療による温存達成の可能性を評価して治療法を決める必要がある。

【推奨】

片眼性であっても視力の期待できる非進行眼であれば温存を試みてよい（2C）。眼球温存治療を行うことに伴う危険性は十分説明する必要がある（1A）。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

疾患の全母集団の予後調査から、眼球温存治療自体が生命予後を悪化させるというエビデンスはない¹⁾。眼球が温存されることと、そのために生じうる治療関連有害事象を比較検討することが重要であり、親の価値観に大きく左右される。

眼球摘出を行うことの利点は、病理学的な腫瘍浸潤範囲の評価が可能となることであり、転移の高リスク群であれば予防的化学療法を行い、低リスク群であれば後療法は行わない層別化が可能である。眼球温存治療を行う場合、転移のリスク評価が困難であるため、高リスク群に対して眼球温存治療を行う場合が生じうる。結果的に眼球摘出の判断が遅れ、転移を増加させる危険性が懸念される。眼球内進行期では、臨床的に眼球内に限局していると判断された場合であっても、国際分類D群で17%、E群で24%は病理学的に転移の高リスク群である²⁾。緑内障と牛眼を伴う場合、組織学的に転移の高リスク群である可能性が高い³⁾。化学療法を行った後に摘出された眼球の病理検査では、腫瘍の浸潤範囲が過小評価される危険性がある⁴⁾。これらの危険性を十分に説明し、治療方針を決めることが重要である。一方、眼球を摘出した場合には整容面および精神的負担を生じる。

片眼性網膜芽細胞腫に対し、初期化学療法と局所治療の併用療法を行うことで32%は放射線外照射を行わずに眼球温存できるが⁵⁾、眼内進行期では眼球温存は困難である^{5,6)}。リスクにより層別化を行い、予後を前向きに検討した報告があるが⁷⁾、初期治療法選択にバイアスがあり、眼球温存治療を行う基準に関するエビデンスは乏しい。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

1. unilateral retinoblastoma 639件
2. 1 × conserv* 44件

3. in English, 1996～ 22 件

この中から重要と思われる文献 7 件を引用した。

また, NCI PDQ®: Retinoblastoma Treatment を参照した。

【参考文献】

- 1) 網膜芽細胞腫全国登録委員会 : 網膜芽細胞腫全国登録 (1975～1982). 日眼会誌 1992; 96:1433-42.
- 2) Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology* 2013;120:997-1003.
- 3) Chantada GL, Gonzalez A, Fandino A, et al. Some clinical findings at presentation can predict high-risk pathology features in unilateral retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:325-9.
- 4) Zhao J, Dimaras H, Massey C, et al. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J Clin Oncol* 2011;29:845-51.
- 5) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1653-8.
- 6) Mallipatna AC, Sutherland JE, Gallie BL, et al. Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *JAAPOS* 2009;13:546-50.
- 7) Chantada GL, Fandiño AC, Gutter MR, et al. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:60-6.

CQ5 局所治療単独（小線源治療，レーザー，冷凍凝固）の適応は

【背景】

網膜芽細胞腫に対する温存治療では，放射線治療や全身化学療法を用いることなく，局所治療のみで目的が達成できる場合がある。局所治療のみで温存治療を試みる適応を明らかにする必要がある。

【推奨】

小線源治療は腫瘍径 15mm 以下かつ腫瘍厚 10mm 以下の限局腫瘍，ダイオードレーザーによる経瞳孔温熱療法は播種を伴わない 1.5mm 以下の腫瘍，冷凍凝固は周辺部で播種を伴わない 2.5mm 以下の腫瘍が単独治療の適応である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

局所治療は，レーザー，冷凍凝固，小線源治療など複数あり，特に小線源治療は治療可能施設が限定される。同一眼球内に複数生じている場合には種々の治療法を組み合わせる必要がある。

小線源治療は，放射線小線源を腫瘍部の強膜に一時的に縫着し局所放射線治療を行う治療法であり，核種として主に ^{125}I (γ 線) と ^{106}Ru (β 線) が用いられている。小線源治療の適応は，腫瘍径 15mm 以下かつ腫瘍厚 10mm 以下 (^{106}Ru 線源は 5mm 以下) の単一領域の腫瘍である。線源を取り除く手術が必要であり，また乳頭や黄斑部の線量を十分考慮した治療計画が必要である¹⁾。小線源治療による二次がんは外照射に比べ少ないと考えられているが²⁾，小線源治療自体による二次がんの危険性は検討されていない。

レーザー治療は，可視光レーザーによる腫瘍血管凝固から，赤外線レーザーによる温熱療法（経瞳孔温熱療法）に移行してきた。経瞳孔温熱療法は，硝子体及び網膜下播種を伴わない 1.5mm 以下の腫瘍がよい適応であり，それ以上の腫瘍は化学療法との併用など他の治療法が望ましい³⁾⁴⁾。

冷凍凝固は，周辺部の限局性腫瘍に対し直接破壊を行う治療法である。腫瘍径 2.5mm 以下，腫瘍厚 1.0mm 以下で播種を伴わない場合がよい適応である⁵⁾。

現在の腫瘍臨床において，抗腫瘍効果は RECIST による評価が主流となりつつある。しかしながら，球面をなす網膜から生じる腫瘍であり単純な長径での判断は困難であること，石灰化を残すことが多く腫瘍細胞が消失しても腫瘍として残存するため完全寛解 (CR) の判断が画像検査では出来ないこと，小さな眼球内播種は画像検査で描出されないこと，腫瘍を直接観察できることなどから，通常は眼底所見に基づき治療効果判定を行う。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|---|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,463 件 |
| 2. 1 × laser in English | 212 件 |
| 3. 1 × cryotherapy in English | 182 件 |
| 4. 1 × “brachytherapy OR plaque” in English | 192 件 |

この中から本テーマに関連する文献を選択した。

また、NCI PDQ®: Retinoblastoma Treatment を参考にした。

【参考文献】

- 1) Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999;36:8-18.
- 2) Mohny BG, Robertson DM, Schomberg PJ, et al. Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. Am J Ophthalmol 1998;126:269-77.
- 3) Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1999;117:885-93.
- 4) Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. Ophthalmology 2004;111:984-91.
- 5) Shields JA, Shields CL. Treatment of retinoblastomas with cryotherapy. Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol 1990;42:977-80.

CQ6 眼球温存治療後，眼底検査で腫瘍が不活化している場合に行う眼内手術は安全か

【背景】

眼球温存治療の合併症として白内障，網膜剥離，眼球内出血を生じることがある。これらに対する内眼手術は眼球外への腫瘍播種を生じる危険性があり，腫瘍が癒痕化した後どの程度経過すれば安全に手術を行うことができるのか，重要な課題である。

【推奨】

腫瘍の不活化の後，どの程度の期間を経過すれば内眼手術が安全であるか，未確立であり，可能な範囲で内眼手術は遅らせるべきである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

眼球内腫瘍の活動性がある場合，眼球内の手術治療は転移を生じる可能性が高いため，原則禁忌である。ぶどう膜炎や原因不明の硝子体出血の診断で硝子体手術を行い網膜芽細胞腫が発見された症例で，後に転移を生じた例が複数報告され，網膜芽細胞腫が判明した場合にはできるだけ早期に眼球摘出，放射線治療，抗がん剤の治療が推奨される^{1,2)}。白内障手術が転移の原因になる場合もあり，眼球温存治療の終了直後には腫瘍残存の可能性を十分考慮し，内眼手術には慎重になるべきである。

眼球内腫瘍の局所再発は通常数カ月以内に生じるため，内眼手術は腫瘍の不活化の後少なくとも1年は待つことが望ましい。しかしながら，やむをえない手術の場合には術中の眼内サンプルの細胞診を行うべきである。手術を行ったことに対する後療法の有効性は確立していない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|--|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,465 件 |
| 2. “intraocular surgery” OR vitrectomy OR lensectomy | 43,151 件 |
| 3. 1 × 2 in English | 254 件 |

この中から本テーマに関連する2文献を選択した。

また，NCI PDQ®: Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

【参考文献】

- 1) Stevenson KE, Hungerford J, Garner A. Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery. Br J Ophthalmol 1989;73:739-42.

2) Shields CL, Honavar S, Shields JA, Demiri H. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology* 2000;107:2250-5.



CQ7 眼球温存のための全身化学療法レジメンはどのようなものか

【背景】

眼球温存のための全身化学療法は、放射線治療による二次がん誘発の可能性への危惧から、初期治療として用いられるようになった。治療にあたっては、全身の副作用を十分考慮する必要がある。これまで放射線治療との比較試験、レジメン同士の比較試験など行われず、慣習的に行われているのが現状である。その点を十分に理解してレジメンを選択する必要がある。

【推奨】

ビンクリスチン，カルボプラチン，エトポシドの 2～3 剤を組み合わせたレジメンを用いる。多くのレジメンがあるが，その有用性についての比較試験は行われていないため，最適化されていない。全身化学療法単独で治癒することは少なく，多くの場合局所治療の併用が必要である（2A）。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

局所治療単独で治癒が望める場合には、初期治療として局所治療を行うべきである。局所治療単独での治癒が望めない場合は、従来は放射線治療が標準的治療であったが、遺伝性例での二次がん誘発の可能性や、眼窩骨発達への影響、眼球への影響など多くの合併症・後遺症が指摘され、初期治療として全身化学療法が用いられるようになった。今日では、全身化学療法により腫瘍の縮小を図り、局所治療を併用することで治癒を目指す chemoreduction が主流になっている。この治療法は 1996 年に複数施設の治療成績が報告されて以来一般的治療となったが、長期は副作用が判明していないため治療の妥当性は現時点では確立したとはいえない。また、放射線治療との比較試験、レジメン間の比較試験は行われずに臨床導入されているため、今後妥当性を検討する必要がある。

注意すべき点として、① 大部分の症例では化学療法単独で治癒と温存が達成されることはなく、局所治療の併用が必要であり、予後は局所治療の影響を大きく受けること、② 他のがん腫と異なり同一眼球内に多発することが多く、治療効果が単純な腫瘍縮小や生存率ではなく眼球保存率や無再発生存率（RFS）で評価されること、③ 特に生殖細胞系列の変異を有する遺伝性例の場合、全身化学療法による二次がん誘発の可能性の有無が確定していないこと、が挙げられる（CQ17 参照）。

単剤で網膜芽細胞腫に対する治療効果が検討された薬剤はごく一部であり、実際にはビンクリスチン（VCR）、カルボプラチン（CBDCA）、エトポシド（VP-16）の 2～3 剤併用治療が慣用的に用いられている。

放射線治療を回避しての眼球温存達成の成否は、全身化学療法後の局所療法の有用性に大きく依存する。従来局所療法に加えて、世界的に眼動注や硝子体注入などの局所化学療法が採用されるようになり、その有用性が報告されるようになっている（CQ8 参照）。全

身化学療法の必要性と有用性の評価も変わっていく可能性があり、最新の報告に留意する必要がある。

1. 単剤の抗腫瘍効果

CBDCA 単剤の第Ⅱ相試験で、36 眼中 33 眼で反応があり、眼球保存率は Reese-Ellsworth 分類Ⅰ～Ⅲ群で 93.3 %、Ⅳ～Ⅴ群で 25.0 %と報告されている¹⁾。静脈投与時、1 時間後の前房濃度は 5.13 μ g/mL、硝子体濃度は 4.05 μ g/mL、1 カ月後にも硝子体内には約 10 %の濃度が残存していると報告されており、薬剤移行も良好と考えられる²⁾。CBDCA 投与後に経瞳孔温熱療法を併用する chemothermotherapy と呼ばれる治療法は、96.1 %で腫瘍縮小が得られ、6.8 %で再発、また眼球温存は 97 %で可能であったと報告されているが、病期の詳細が不明である³⁾。経口 VP-16 を 21 日間連続投与する試みは無効であり、1 例は後に白血病を生じており、推奨されない⁴⁾。

2. VEC 療法：VCR+VP-16+ CBDCA

最も多数例の治療報告がある。6 コース施行群と 6 コース未満群を無作為割付のない比較試験で検討した研究では、局所治療を 93 %で必要とした。6 コース未満群では網膜腫瘍再発が 2 %、硝子体播種再発が 24 %、網膜下播種再発が 31 %であったが、6 コース群ではそれぞれ 1 %、0 %、0 %であり、再発率が有意に低いことから 6 コースの治療及び後療法を組み合わせが最良であると結論された⁵⁾。

同一施設で、6 コース行った症例の予後は、眼球摘出率が Reese-Ellsworth 分類Ⅰ～Ⅳ群 15 %、Ⅴ群 53 %、放射線を回避できたのはⅠ～Ⅳ群 10 %、Ⅴ群 47 %である⁶⁾。その後、国際分類に基づく予後が提示されており、放射線および眼球摘出を回避できるのは A 群 100 %、B 群 93 %、C 群 90 %、D 群 44 %、E 群 0 %と報告されている⁷⁾。

副作用に関しては、いずれも軽度であるが、血球減少が 89 %、発熱が 28 %、消化管症状・脱水・VCR による神経障害が 40 %に生じたが、二次がんの発症は報告されていない⁸⁾。その後同グループからの報告では二次がん発症が報告されている (CQ17 参照)。

3. EC 療法：VP-16+ CBDCA

24 例を対象に、CBDCA と VP-16 を 3 日間投与、3～4 週ごとに腫瘍の反応をみながら 2～5 コース行い、各回に局所治療を行った場合、21 例で完全寛解 (CR) が報告されている。Reese-Ellsworth 分類Ⅰ～Ⅲ群では 71 %が放射線を用いずに CR を達成したがⅣ～Ⅴ群は全例が放射線もしくは眼球摘出を要した⁹⁾。

4. VC 療法：VCR+ CBDCA

43 眼に化学療法のみ 8 コースを行い、腫瘍の増大がある場合に局所治療を行った場合、一部症例では化学療法中に腫瘍増大があり、大部分の症例で局所治療を要した。眼球摘出と放射線治療を事象とした無イベント生存率 (EFS) は Reese-Ellsworth 分類Ⅰ～Ⅲ群で 59.2 %、Ⅳ～Ⅴ群で 26.3 %であり、眼球保存率は同様に 83.3 %と 52.6 %であり、非進行例での VP-16 を除く治療法の可能性を示唆している。

5. シクロスポリン A との併用療法

抗がん剤の多剤耐性 (multi-drug resistance : MDR) に関与すると考えられる P 糖蛋白 (P-glycoprotein) を阻害するシクロスポリン A を併用する治療法が報告されている。

併用により眼球内 CBDCA 濃度が上昇することが確認されているが、実際の治療効果に関する比較はなされていない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間： ～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|---|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,371 件 |
| 2. 1 × “chemotherapy” OR “chemoreduction” | 2,279 件 |
| 3. 2 × “conservative treatment” | 108 件 |

この中で重要と思われる文献を引用した。

また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care を参考にした。

【参考文献】

- 1) Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:643-8.
- 2) Abramson DH, Frank CM, Chantada GL, et al. Intraocular carboplatin concentrations following intravenous administration for human intraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 1999;20:31-6.
- 3) Lumbroso L, Doz F, Urbieta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002;109:1130-6.
- 4) Dunkel IJ, Chantada GL, Fandiño AC, et al. Lack of activity of oral etoposide for relapsed intraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 2004;25:25-9.
- 5) Shields CL, Shields JA, Needle M, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104:2101-11.
- 6) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002;133:657-64.
- 7) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006;113:2276-80.
- 8) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:12-7.
- 9) Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2881-7.

- 10) Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003;21:2019-25.
- 11) Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, et al. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res* 1996;2:1499-508.



CQ8 局所化学療法は有効か

【背景】

眼球内に限局している腫瘍の場合、温存治療を選択する場合、全身副作用を軽減するためには初期治療として局所化学療法が有効であれば望ましい。初期治療として全身化学療法が行われる場合も、単独で治癒にいたる場合は少なく、局所化学療法が根治的治療として有効であれば。治療法とその有用性について検索を行った。

【推奨】

抗がん剤の結膜下注射，選択的眼動脈注入，硝子体注入が一部の施設で行われている。いずれも単独治療としての効果は未確立であり，他の治療と併用して行われている。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

眼球内に限局した腫瘍では、いくつかの局所化学療法が試みられている。米国を中心に、結膜下カルボプラチン注入が行われている。第Ⅰ／Ⅱ相試験では、硝子体播種のある5眼中3眼，網膜限局腫瘍の5眼中2眼で有効，網膜下播種には無効であり，有害事象として一過性の眼球周囲の浮腫と視神経萎縮が報告された¹⁾。その後の追試で眼窩蜂窩織炎様の炎症や癒痕化が問題として報告されている²⁾。国際分類C/Dの患者を対象に，全身化学療法と本治療を併用した治療の有用性を検討する臨床試験が北南米の臨床試験として行われている（<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/COG-ARET0231>）。

わが国で行われている局所治療には，選択的眼動脈注入，硝子体注入がある³⁾。いずれも特定の施設のみで行われている。

眼動脈注入は Seldinger 法およびバルーンカテーテルを用いて眼動脈へ選択的に抗がん剤を注入する方法であり，全身副作用を軽減しつつ局所の治療効果を達成することが目的である。単独治療としての効果は未評価である³⁾。

その後，バルーンカテーテルを用いない方法で，直接眼動脈に注入する眼動脈注入単独の第Ⅰ／Ⅱ相試験を行い，9例中7例で眼球摘出を回避できたと米国から報告された⁴⁾。欧米では，この方法を用いた眼動注の採用する施設が増え，さらにアジア，中近東でも採用されるようになっている。初発例で初期治療として用いた場合の有用性，全身化学療法後の用いた場合の有用性，再発時の有用性の報告が相次ぎ，その後も報告が続いている⁵⁻⁹⁾。NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatment では，片眼性，両眼性のそれぞれの標準的治療選択肢(standard treatment options)として，温存治療方法として他の局所療法とともに並記されており，北米では臨床試験が始まっている。長期的な有用性と合併症について確証するために，さらに臨床試験が計画されている。

網膜芽細胞腫では，診断時，温存治療の最中，あるいは再発時に腫瘍が播種することがあり，全身化学療法，眼動注ともに抗がん剤の薬剤到達性の問題から制御困難である。動注硝子体注入は，静脈投与では硝子体濃度を十分高めることが困難であることから直接注

入する術式であり、約 50 %の眼球温存が達成されているが、種々の治療法を組み合わせた結果であり、単独治療としての効果は未確立である¹⁰⁾。この硝子体注入も、その後世界的に採用されるようになり効果についての報告が続き^{11, 12)}、NCI-PDQ®: Retinoblastoma Treatment の治療選択肢にも記載されるようになった。合併症についてのメタ解析の報告までなされているが¹³⁾、眼動注と同様、今後世界的規模で、長期的な有用性と合併症についての解析が行われていくと考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間： 年 月 日～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|---|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,371 件 |
| 2. 1 × “intraarterial” OR “ophthalmic artery” | 16 件 |
| 3. 1 × “subconjunctival” OR “subtenon” | 44 件 |
| 4. 1 × “local chemotherapy” | 1 件 |
| 5. 1 × “intravitreal” OR “intravitreal” | 51 件 |
| 6. 1 × “conservative treatment” | 63 件 |

この中から重要と思われる文献を引用した。

また、NCI-PDQ®: Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care を参考にした。

【参考文献】

- 1) Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999;106:1947-50.
- 2) Mulvihill A, Budning A, Jay V, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1120-4.
- 3) Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol* 2004;9:1-6.
- 4) Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115:1398-404.
- 5) Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 2010;117:1623-9.
- 6) Peterson EC, Elhamady MS, Quintero-Wolfe S, et al. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *J Neurosurg* 2011;114:1603-8.
- 7) Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Bilateral superselective ophthalmic

artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: tandem therapy. *Arch Ophthalmol* 2010;128:370-2.

- 8) Palioura S, Gobin YP, Brodie SE, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for the management of retinoblastoma in eyes with extensive (>50%) retinal detachment. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:859-64.
- 9) Schaiquevich P, Ceciliano A, Millan N, et al. Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:766-70.
- 10) Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:601-7.
- 11) Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130 :1268-71.
- 12) Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PLoS One* 2012;7:e44322.
- 13) Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2014;98:292-7.

CQ9 眼球摘出後の化学療法は必要か

【背景】

腫瘍が眼球内にとどまる場合には、転移の危険性は低い。眼球摘出を行った場合には、転移や再発の可能性があるため、予防的な化学療法の必要性が問題となる。転移・再発のリスクの評価方法と、後療法の適応が問題になるため、検討する。

【推奨】

摘出された眼球の病理学的検索により、視神経切除断端陽性、強膜外浸潤があれば局所放射線を併用した全身化学療法、脈絡膜全層の浸潤を伴う視神経浸潤があれば全身化学療法が後療法として推奨される（2B）。断端陰性で視神経浸潤を伴っていても他の危険因子がなければ後療法は不要である（2B）。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

眼球摘出を行った後は、再発や転移のリスクが問題となり、腫瘍の進展度を評価し、これらのリスクを評価する必要がある。また後療法の必要性と、治療方法、有用性が問題となる。病理組織学的診断に基づき転移予防のための後療法の必要性が判断され、後療法として、その進展度に従い全身化学療法、放射線治療が行われる。摘出眼球の視神経切除断端陽性であった場合の追加切除もしくは眼窩内容除去の有効性は未確立である。

MRIによる術前の画像検査は、これらのリスク評価のためには、感度、特異度ともに低いことが明らかにされており、リスク評価のためには、摘出された眼球の病理学的検索を行い、腫瘍の進展度を評価する必要があるとされる¹⁾。

病理学的に再発・転移の危険因子である可能性がある病態としては、視神経浸潤の有無（断端陽性、陰性）、強膜浸潤および強膜外浸潤、脈絡膜浸潤、前房浸潤、腫瘍の分化程度などが報告されている。Chantadaらは、眼球内限局例と、視神経浸潤があっても断端陰性で脈絡膜浸潤もない場合は後療法なしで5年生存率98%、強膜浸潤・脈絡膜全層浸潤を伴う視神経浸潤・視神経断端陽性では後療法を行っても再発・転移が多く、後療法は必要であるものの現在の治療方針では不足がある可能性を示唆している²⁾。

眼球保存治療を行った後に眼球摘出を要した場合、強膜浸潤と両眼摘出を要したことが予後の危険因子であったが、5年無再発生存率（RFS）は96%であり、前房浸潤、脈絡膜浸潤、篩状板を越える視神経浸潤、クモ膜下腔浸潤は有意な因子ではなかった。このため摘出の判断を誤らなければ眼球保存治療自体の危険性は高くないと推定される³⁾。

病理学的検討では、MarbackらはCD34抗体を用いて評価した腫瘍の血管新生の定量がその後の播種の危険性をよく表すと報告している⁴⁾。

眼球摘出後の後療法は、腫瘍の浸潤範囲に基づいて判断される。摘出眼球の標本作成法、脈絡膜浸潤の評価方法、視神経浸潤の評価方法などのガイドラインが2009年に策定され⁴⁾、これに基づく国際共同研究が検討されている。

視神経断端陽性, 眼球外浸潤の存在がある場合に, 切除断端が陰性になるまで切除する, すなわち眼窩内容除去術を行うべきであるか, これまで検討されていない。これまではこのような場合, 放射線外照射を併用した全身化学療法が行われ, 再発を生じるのは半数に満たない²⁾。積極的な追加切除は整容的な不利を伴うことになり, 症例も少ないことから多施設での検討が望まれる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索式：

“retinoblastoma” AND “adjuvant”

また, NCI-PDQ[®] : Retinoblastoma Treatment を参考にした。

【参考文献】

- 1) Chawla B, Sharma S, Sen S, et al. Correlation between clinical features, magnetic resonance imaging, and histopathologic findings in retinoblastoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2012;119:850-6.
- 2) Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004;100:834-42.
- 3) Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CB, et al. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:256-60.
- 4) Marback EF, Arias VE, Paranhos A Jr, et al. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1224-8.
- 5) Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1199-202.

CQ10 遠隔転移など眼球外進展例に対する最適な治療法はどのようなものか

【背景】

網膜芽細胞腫は眼球外に進展した場合は予後不良であり、救命のために集学的治療を行うことが多い。生命予後はその進展度に依存している。

【推奨】

標準的治療は行われておらず、種々の治療が行われている。眼窩内進展例は全身化学療法と放射線治療の併用、眼窩を越えた遠隔転移例では、大量化学療法と放射線治療の併用による救命例の報告が多い。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

網膜芽細胞腫の5年生存率は90%以上であるが、これは殆どの例が眼球内腫瘍の状態です。診断されるためです。眼球外に浸潤、転移した場合の予後は不良です。症例数が少ないことから、治療法は確立していませんが、集学的治療により予後の向上を認めています。中枢神経系転移例は、これらの集学的治療に関わらず救命例の報告が殆どありません。治療後には、治療による合併症、二次がん発症など、長期的な経過観察が必要である。

1. 眼窩進展例・所属リンパ節転移例

進展は、導出血管を介するか強膜浸潤により生じる。腫瘍摘出後に多剤併用化学療法、放射線治療が併用され、生命予後が向上し60～85%の生存率が報告されている。治療後の再発は、中枢神経系に起きることが多いため、中枢神経到達性の良好な薬剤を選択する。

エトポシド（VP-16）、カルボプラチン（CBDCA）を5日間投与、2コースの第Ⅱ相試験では、20例のうち9例で完全奏効、8例で部分奏効を認め、生存期間の延長を認めた報告がある¹⁾。ビンクリスチン（VCR）、シクロホスファミド（CPA）をweekly 1 year²⁾もしくは3 weekly 1 year³⁾、ドキシソルビシン（DXR）を8回と髄注を併用した治療法の成績では、weekly 投与群で無病生存率（DFS）46%、3 weekly 投与群で83%であり、治療効果が向上しているが治療毒性に注意を要する¹⁾。

2. 骨髄転移、軟部組織浸潤のある例

上記と同様の治療法で、10例中6例で完全奏効と良好な奏効率が報告されている¹⁾。長期予後に関する記載はない。VP-16、プラチナ誘導体に加えDXRを加えることにより良好な奏効率が得られるとの報告がなされている⁴⁾。

イダルビシンの第Ⅱ相試験⁵⁾では、骨髄病変は全例消失したものの、中枢神経病変は進行し、また副作用として全例にGrade 4の骨髄抑制、30%でGrade 2の嘔気を生じた。

骨髄転移、眼窩浸潤を認める症例に自家末梢血細胞移植を併用したチオテパ、VP-16、CBDCA併用大量化学療法を行い、4例全例で完全寛解を維持している報告がある⁶⁾。また、眼窩内再発と骨髄転移を有する4例にVCR、CPA、VP-16とシスプラチンもしくはCBDCAを投与、その後大量化学療法と細胞救援を行い、腫瘍部に放射線治療を行うこと

で、全例の 46 カ月以上の生存が報告されている⁷⁾。CARBOPEC 療法 (CBDCA+VP-16 + CPA) と自家骨髄移植を行うことで、3 年生存率 67 %が報告されている⁸⁾。その後も同様の有用性を示唆する報告がされている⁹⁻¹²⁾。

3. 中枢神経浸潤・転移例

中枢神経転移のある症例では、全身化学療法、大量化学療法、放射線治療を併用した集学的治療が行われているが長期生存例の報告がほとんどない³⁾。上記の CARBOPEC 療法と自家骨髄移植を行うことで、中枢転移系 4 例のうち 1 例のみ 63 カ月の無再発生存が報告されている⁸⁾。Dunkel らは、化学療法および大量化学療法を受けた 7 例中、2 例が 1 例は、治療後放射線治療を受けて、40 カ月、101 カ月無再発生存していると報告している¹³⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014 年 3 月 31 日

検索式：

- | | |
|--|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,371 件 |
| 2. 1 × “extraocular” OR “advanced” OR “metastatic” | 1,658 件 |
| 3. 2 × “chemotherapy” | 537 件 |

この中で重要と思われる文献 12 件を引用した。

また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care を参考にした。

【参考文献】

- 1) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995;13:902-9.
- 2) Zelter M, Damel A, Gonzalez G, et al. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991;68:1685-90.
- 3) Schwartzman E, Chantada G, Fandiño A, et al. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1532-6.
- 4) Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P, et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr hematol Oncol* 1994;11:301-9.
- 5) Chantada GL, Fandiño A, Mato G, et al. Phase II window of idarubicin in children with extraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1847-50.
- 6) Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:281-4.

- 7) Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89:2117-21.
- 8) Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997;33:2368-75.
- 9) Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:281-4.
- 10) Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:763-6.
- 11) Palma J, Sasso DF, Dufort G, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:522-7.
- 12) Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:55-9.
- 13) Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:149-52.

CQ11 全身化学療法で三側性網膜芽細胞腫，眼球内新生腫瘍は予防できるか

【背景】

1. 三側性網膜芽細胞腫：三側性網膜芽細胞腫は，RB1 遺伝子の生殖細胞系列変異をもつ遺伝性例で，正中部に発症する脳腫瘍であり，松果体に最も多く認める。致死的な疾患であり，早期診断が予後の改善につながる可能性が示唆されている。眼球温存目的で放射線治療にかえ初期治療として全身化学療法を行った多数例の報告で，三側性網膜芽細胞腫が1例も生じなかったという報告が単一施設から報告されている。致死的な疾患であり予防治療が可能であれば行うべきである。

2. 網膜芽細胞腫の新生腫瘍：網膜芽細胞腫は，同一眼球内，あるいは対側の眼球内に多発する可能性のある疾患であり，初期治療によって新生腫瘍の出現を予防できるのであれば，予後改善の可能性があり，治療後の経過観察の頻度を減らすことが可能になる。

【推奨】

全身化学療法の導入によって，三側性網膜芽細胞腫の頻度が低下したとの報告があり，その可能性が示唆されているが，確証されていない（2D）。

化学療法を行っても，遺伝性症例では10～48%に新生腫瘍を発症するため，慎重な経過観察が必要である。若年発症，家族歴があること，発見時に非進行期であることがその後の腫瘍新生の危険因子である（2D）。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

【解説】

1. 三側性網膜芽細胞腫

網膜芽細胞腫患者の松果体など大脳正中部位付近に生じる続発腫瘍であり，転移とは異なる。同部位に存在する網膜類似細胞由来と考えられ，両眼性網膜芽細胞腫の5%程度に発症し致死的な疾患である。

三側性網膜芽細胞腫の頻度と化学療法の関係は，これまで1施設の報告のみで続報がない。Shieldsら¹⁾は，1995～1999年に治療した214例の検討で，66%が化学療法を受けたが47カ月の経過で1例も頭蓋内腫瘍を発症せず，既報から推定される5～15例より有意に少なかった。一方，化学療法を行わなかった群からは頭蓋内腫瘍が1例発症し，推定値と有意差がないことから，化学療法により三側性網膜芽細胞腫の発症を予防できる可能性を示唆した。その後，上記論文の施設を含めた2施設で1993～2008年に初期治療としてビンクリスチン，エトポシド，カルボプラチンの全身化学療法を初期治療として受けた245例（遺伝性例187例，非遺伝性例58例）の後方視的検討では，遺伝子例で1例に松果体芽細胞腫のあったことが報告され，なお従来の発症率より低いと主張されている²⁾。

他施設からの報告がなく追試がないことから，現時点での判断はできない。またShieldsらの報告は後方視的研究であり，症例のバイアスの可能性を排除できない。少なくとも現

時点では、三側性網膜芽細胞腫の予防効果を期待して全身化学療法を行うことはエビデンスがない。

2. 網膜芽細胞腫の新生腫瘍

Shields ら³⁾は、106 例 162 眼を 6 コースの化学療法で治療し、片眼性の場合には孤発例の 9 %、家族性の 80 %に、両眼性の場合には孤発例の 19 %、家族性の 38 %に治療後の新生腫瘍を発症したと報告している。全体では新生腫瘍の発生頻度は 1 年後で 23 %、5 年後で 24 %であり、若年であることと家族歴のあることが危険因子であった。

Schueler ら⁴⁾は化学療法を行った後、48 %に新生腫瘍が生じ、3.2 歳より後には生じなかった。新生腫瘍を生じた眼球はより若年であり、腫瘍数が少なかったが、最終的な眼球あたりの腫瘍数は同等であったことから、腫瘍の発症予防効果は否定的である。

Wilson ら⁵⁾は、遺伝性症例 58 例の検討で、12%の症例に化学療法開始後新生腫瘍が生じ、発症までの期間の中央値は 3 カ月、2 年後の新生腫瘍発生率は 10±3%と報告した。診断時年齢 6 カ月以下、家族歴があること、Reese-Ellsworth 分類 I～III 群であることが新生腫瘍の危険因子であった。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. retinoblastoma 18,371 件
2. 1 × “trilateral” 108 件
3. 1 × “chemotherapy” AND “new tumor” 4 件

この中から重要と思われる文献 5 件を引用した。

また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care を参考にした。

【参考文献】

- 1) Shields CL, Shields JA, Meadows AT. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent trilateral retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:236-7.
- 2) Turaka K, Shields CL, Meadows AT, et al. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:121-5.
- 3) Shields CL, Shelil A, Cater J, et al. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1571-6.
- 4) Schueler AO, Anastassiou G, Jurklies C, et al. De novo intraocular retinoblastoma development after chemotherapy in patients with hereditary retinoblastoma. *Retina* 2006;26:425-31.

- 5) Wilson MW, Haik BG, Billups CA, et al. Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect? *Ophthalmology* 2007 ;114:2077-82.



CQ12 眼球温存のための放射線外照射の適応およびその照射方法はどのようなものか

【背景】

網膜芽細胞腫の温存治療では、かつては放射線外照射が標準的治療であったが、二次がんや照射による顔面骨障害のリスクから、回避して温存することが目標とされるようになってきている。このような状況下にあつて、なお眼球温存の放射線治療を採用する適応と、用いられる照射方法について明らかにする。

【推奨】

初期治療として化学療法を選択することが多く、放射線外照射を行うことはまれである。化学療法後の不応例、眼球内再発例で視機能の期待される場合に、照射に伴う骨障害、二次がんのリスクを考慮し、放射線治療の適応を判断する。海外では強度変調放射線治療や陽子線治療が臨床に導入されている。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

網膜芽細胞腫は放射線感受性が高く、1990年代前半までは眼球温存治療の主体をなしてきたが、1990年代半ばから比較試験がなされないまま初期治療として全身化学療法が導入され¹⁾、眼球温存治療の主流になった。これは放射線治療による骨障害、二次がんの危険性が認識されたことが大きな理由である。しかし化学療法および局所治療で制御困難な場合に、放射線治療は依然として有効な治療法の一つであり、有害事象を減らすための新たな照射方法も行われている。

骨障害に関して、照射時期が早いほど骨が未熟であり放射線感受性が高く、将来的な変形を生じやすい。化学療法の有害事象が許容されるのであれば、放射線治療を回避する、もしくは照射時期を遅らせる目的で化学療法を行うことは妥当と考えられるが、これについて検証されていない。

二次がんに関しては、米国の遺伝性症例に関する疫学調査により、50年後の発症率が照射群、非照射群でそれぞれ38.2%、21.0%であり²⁾、照射野内の二次がん発症率が3.1倍になることが報告されていて、放射線治療は二次がんの明らかな危険因子である。ただし、現在の化学療法主体の治療法による二次がん発症率は10数年の予後しか判明しておらず、今後長期予後が判明することにより化学療法を行うことの妥当性は再評価されるべきである。

上記背景を理解した上で、現時点では放射線治療に伴う有害事象が明らかであるため、可能であれば放射線治療は回避し、化学療法主体の眼球温存治療が推奨される。化学療法主体の治療法では制御困難な眼内腫瘍の場合、眼球温存に伴う利益が考えられる有害事象を上回ると判断される場合、放射線外照射が選択される。

放射線治療の方法は、リニアックを用いたX線照射が一般的に行われる。水晶体遮蔽を

併用して前方照射を行う方法と、水晶体を回避して側方照射を行う方法があり、眼球温存率は同等であり、前者のほうが局所治療を必要とする例が少なく、白内障の頻度も低い結果が報告されている³⁾。初期治療として放射線治療を行った場合、腫瘍の再発は7%に生じ、再発期間は中央値12カ月、全例40カ月までに生じる⁴⁾。照射線量を減らすため、化学療法と26Gyの低線量照射を併用し、少数例であるが80%の眼球温存が報告されている⁵⁾。

強度変調放射線治療は、鋸状縁と硝子体の線量を維持しつつ眼窩および涙腺の線量を減らすことが可能である⁶⁾。化学療法と低線量強度変調放射線治療の併用により、5年で68%の眼球温存が報告されている⁷⁾。骨障害および二次がんに対して、強度変調放射線照射を行うことの利点は確立していない。

陽子線治療は、眼窩骨および眼窩内の被曝線量を減らしつつ均一な線量分布を作ることが可能である⁸⁾。治療効果は少数例の報告のみであり、有効性の評価は困難である。10年後の照射野内二次がん発症率は、陽子線で0%、光子線で14%であり、有意に陽子線で少ない⁹⁾。

強度変調放射線治療、陽子線治療とも、小児の場合、照射野を正確に設定するためには全身麻酔（もしくは深い鎮静）の上、更に眼球を固定することが必要になる。現在の日本の医療事情ではこれに対応できる施設はなく、実現困難である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PebMed

検索式：

- | | |
|--|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,465 件 |
| 2. “intraocular surgery” OR vitrectomy OR lensectomy | 43,151 件 |
| 3. 1 × 2 in English | 254 件 |

この中から本テーマに関連する21文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Arch Ophthalmol 1996;114:1321-8.
- 2) Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. J Clin Oncol 2005;23:2272-9.
- 3) Scott IU, Murray TG, Feuer WJ, et al. External beam radiotherapy in retinoblastoma: tumor control and comparison of 2 techniques. Arch Ophthalmol 1999;117:766-70.
- 4) Singh AD, Garway-Heath D, Love S, et al. Relationship of regression pattern to recurrence in retinoblastoma. Br J Ophthalmol 1993;77:12-6.
- 5) Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, et al. Chemoreduction for group

E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes. *Ophthalmology* 2009;116:544-51.

- 6) Reisner ML, Viégas CM, Grazziotin RZ, et al. Retinoblastoma--comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:933-41.
- 7) Berry JL, Jubran R, Kim JW, et al. Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:688-93.
- 8) Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:362-72.
- 9) Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014;120:126-33.

CQ13 遠隔転移再発例への治療はどうしたらよいか

【背景】

網膜芽細胞腫の再発例に予後は、再発腫瘍の進展度に依存する。眼球内に認める場合には、予後良好であり、温存治療の対象となる。眼球外に再発した場合には、生命予後は不良であり¹⁾、救命のために集学的治療が行われる。特に予後不良な遠隔転移再発の治療について検討した。

【推奨】

遠隔転移再発例は、予後不良であり、初発時に遠隔転移を認める場合と同様に、腫瘍の進展状況に応じて、全身化学療法あるいは大量化学療法、放射線治療を併用した集学的治療を極力行う必要がある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

初期治療として眼球温存治療が行われ、遺伝性例で新たに眼球内腫瘍を認める場合には、再発ではなく新生腫瘍として、局所療法により治療される場合が多い²⁾。再発腫瘍が、眼球内に限局する場合には、生命予後は良好である。腫瘍が小さな場合、局所化学療法も含めた局所療法により、視機能あるいは眼球の温存が達成可能である。腫瘍が大きい場合には、局所療法を併用した温存治療が行われ、これらの効果が期待できない場合に、放射線治療や眼球摘出の採用が検討される³⁾。

再発腫瘍が眼球外に認められる場合には、生命予後は不良であり¹⁾、初発時に眼球外進展を認める場合とほぼ同様の治療方針がとられる(CQ10 参照)。

眼球摘出後の再発など、再発腫瘍が眼窩内に限局する場合には、遠隔転移の危険もあるため、全身化学療法と放射線治療を併用した治療が行われる⁴⁾。

再発腫瘍が眼窩を越えて認められる場合には、全身化学療法と造血細胞移植を併用した大量化学療法と放射線治療の併用により、生命予後は向上しているが⁵⁾、初発例と同様、中枢神経浸潤あるいは転移を認める場合には、救命の報告がほとんどない(CQ10 参照)。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

1. retinoblastoma 18,371 件
2. 1 × “recurrent” OR “recurrence” 655 件
3. 2 × “treatment” 325 件

この中から重要と思われる文献 5 件を引用した。

また、NCI-PDQ®：Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy

Canadian Guidelines for Care を参考にした。

【参考文献】

- 1) Broaddus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol* 2009;93:24-7.
- 2) Wilson MW, Haik BG, Billups CA, et al. Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect? *Ophthalmology* 2007;114:2077-82.
- 3) Chan MP, Hungerford JL, Kingston JE, et al. Salvage external beam radiotherapy after failed primary chemotherapy for bilateral retinoblastoma: rate of eye and vision preservation. *Br J Ophthalmol* 2009;93:891-4.
- 4) Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, et al. Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. *Br J Ophthalmol* 2009;93:463-7.
- 5) Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997;33:2368-75.

CQ14 眼球摘出後の経過観察はどのように行うべきか

【背景】

眼球摘出後には、再発・転移の可能性があることから、経過観察が必要である。摘出後には、多くは義眼を装着するため、義眼装用による問題に対応する必要がある。これらふたつの観点から、どのような経過観察が推奨されるか、明らかにする。

【推奨】

3歳までは頻回の診察、それ以後も長期間の診察が推奨される。摘出眼球の眼窩内再発の有無、義眼の装用状況の確認を行う。初診時片眼性であっても生後44カ月までは他眼の診察を行うことが推奨される。定期的画像検査、血液検査の意義は確立していない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

眼球摘出後の眼窩内再発¹⁾および遠隔転移²⁾は大部分が1年以内に生じる。5年間再発がなければ治癒したと判断してよい²⁾。摘出時に片眼性であってもその後残存眼に新生腫瘍を生じる可能性があり、生後44カ月までは慎重な経過観察が望ましい³⁾。この間の定期検査の最適なスケジュールは確立していない。カナダでは原則として、3歳までは3~4週ごとに全身麻酔下の眼底検査、3~9歳までは6カ月ごとの外来診察、15歳までは年1回の診察、以後2~3年ごとの診察を推奨している⁴⁾。わが国の医療事情では欧米諸国のような全身麻酔下の眼底検査を定期的に行うことは困難である⁵⁾。

摘出眼球で眼球外浸潤などの危険因子がなかった場合、眼窩内再発の早期発見のための画像検査は有効性が確立していない。眼部の突出などの症状を伴う場合はMRIを用いた画像検査が必須である。遠隔転移の早期発見に有効な方法は確立していないため、血液検査を含めスクリーニング検査は通常行われぬ。転移の疑われる所見があれば画像検査、病理組織学的検査は必須である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：NCI PDQ®

Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy, Canadian Guidelines for Care

検索式：

“retinoblastoma” AND “recurrence OR recurrent” 365件

この中から21件を選択した。

【参考文献】

- 1) Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, et al. Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation. Br J Ophthalmol 2009;93:463-7.

- 2) Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987;94: 371-7.
- 3) Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? *Arch Ophthalmol Scand* 1998;76:334-8.
- 4) Canadian Retinoblastoma Society. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol* 2009;44 Suppl 2: S1-88.
- 5) Saito T, Endo M, Hiraga K, et al. Clinical trial of fundoscopy under general anesthesia for pediatric outpatients with retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9:36-41.



CQ15 眼球温存治療を行った場合の経過観察はどのように行うべきか

【背景】

眼球温存の治療後には、再発や新生腫瘍の可能性があり、腫瘍そのものや治療による合併症の可能性もある。これらの観点から、どのような経過観察が推奨されるか明らかにする。

【推奨】

腫瘍瘢痕からの再発、新生腫瘍、眼球合併症に関して定期的に眼底検査を行う。最終治療から1年間は1~3カ月ごと、その後も間隔を延ばしながら長期間診察を行うことが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

眼球温存治療後の経過観察は、眼球内の腫瘍再発と、続発合併症の診察が必要になる。

眼球温存治療後の眼合併症について、Anagnosteらは冷凍凝固と化学療法併用で生じた裂孔原性網膜剥離を報告し、局所治療併用時の眼合併症の危険性を述べている¹⁾。放射線治療を併用した場合、白内障、網膜症の危険性があり、これらは治療直後から、比較的時間をあけて生じる場合もある。

腫瘍の再発は、多くが治療終了後1年以内に生じる。また、生殖細胞系列の遺伝子変異を有する場合、新生腫瘍が生じる可能性があり、月齢6カ月以下では71%、6カ月以降では25%と報告されている²⁾。早期発見により局所治療で腫瘍制御を行うことが目的であり、通常1年間は1~3カ月ごと、その後は間隔を開けながら診察を継続することが推奨されている³⁾。

経過観察は、全身麻酔下に眼底検査を行うことが海外では推奨されている³⁾。カナダのガイドラインでは、最終治療から12カ月、生殖細胞系列の変異を有する場合は3歳まで、全身麻酔下に眼底検査を行うことを推奨している⁴⁾。現在の日本では小児医療体制が不十分であり、外来覚醒下、鎮静下の眼底検査を行わざるを得ない施設が多い。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：NCI PDQ®

Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy, Canadian Guidelines for Care

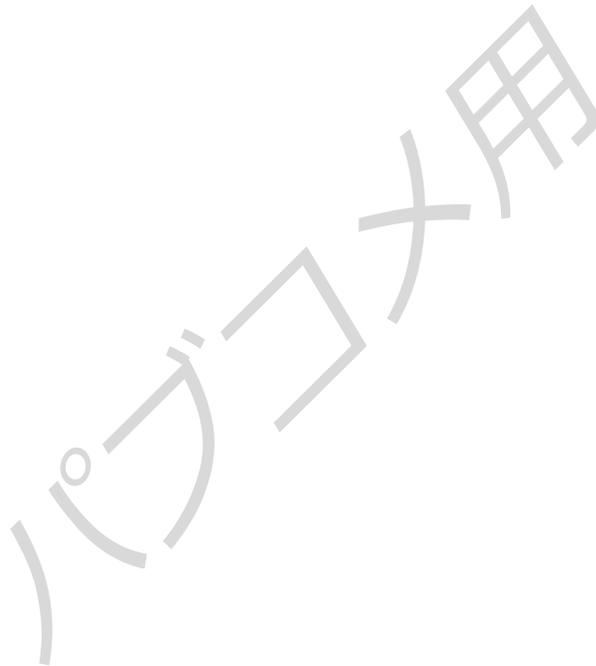
検索式：

“retinoblastoma” AND “recurrence OR recurrent” 365件

この中から21件を選択した。

【参考文献】

- 1) Anagnoste SR, Scott IU, Murray TG, et al. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:817-9.
- 2) Lee TC, Hayashi NI, Dunkel IJ, et al. New retinoblastoma tumor formation in children initially treated with systemic carboplatin. *Ophthalmology* 2003; 110:1989-94.
- 3) Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:334-8.
- 4) Canadian Retinoblastoma Society. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol* 2009;44 Suppl 2: S1-88.



CQ16 家族歴のある場合の経過観察はどのようにすべきか

【背景】

網膜芽細胞腫は、網膜芽細胞腫遺伝子（RB1）の異常によって起こる疾患であり、特にRB1 遺伝子の生殖細胞系列変異をもつ場合、常染色体劣性遺伝で、次世代に発症する。家族歴のある場合、患者同胞の発症の可能性を考え、どのような経過観察が必要か明らかにする。

【推奨】

家族歴のある未発病者の検査は、出生直後から 3～4 歳までは 3～4 カ月ごと、5～6 歳までは 6 カ月ごとに行うことが推奨される。可能であれば全身麻酔下で行うことが望ましい。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

オランダの全例調査の結果、家族性発症の場合は生後 48 カ月までに全例発症していることから、患者同胞の検査は 4 歳まで行うことが推奨される¹⁾。

National Cancer Institute の PDQ[®]では、3～5 歳まで、もしくは遺伝子変異のないことが確認されるまでのスクリーニング眼底検査が推奨されている。一方、カナダのガイドラインでは遺伝子検査による保因者診断を行うことを推奨していて、遺伝子検査を行わないスクリーニング眼底検査は言及していない（遺伝子検査については CQ2 参照）。

家族歴のある網膜芽細胞腫の発見時期と発見時進行度を比較すると、スクリーニングを行った群のほうが、行わなかった群より若年で発見され、非進行例が多く、眼球温存率もよい結果が報告されている^{3,4)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：NCI PDQ[®]

Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy, Canadian Guidelines for Care

検索式：

“retinoblastoma” AND “screening” AND “familial”

【参考文献】

- 1) Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, et al. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. Br J Ophthalmol 2000; 84:1170-2.
- 2) Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? Acta Ophthalmol Scand 1998;76:334-8.

- 3) Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112:1248-55.
- 4) Rothschild PR, Lévy D, Savignoni A, et al. Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye* 2011; 25:1555-61.
- 5) Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, et al. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1996;59:301-7.



CQ17 二次がんのスクリーニング検査は必要か

【背景】

網膜芽細胞腫では、がん抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子(RB1)の生殖細胞系列変異をもつ遺伝性例では、二次がんのリスクが高いことがよく知られており、発症の有無が生命予後を左右する。早期診断ができれば、救命の可能性も高くなるが、スクリーニング方法は施設により異なる。二次がんスクリーニングの有用性について検討する。

【推奨】

有効な二次がんのスクリーニング方法はない。放射線治療を行った場合には、照射野のMRI画像は早期発見に有効である可能性があるが、定期的な検査を継続していくことは現実的ではなく、有用性も示されていない。全身化学療法を行った場合には、血液検査が白血病の早期発見につながる可能性がある。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル) : 5C

【解説】

網膜芽細胞腫の患児は、二次がんを発症するリスクが高い。二次がん発症のリスク因子として遺伝子例であること、放射線治療歴、放射線治療時の年齢、すでに二次がんを発症していること、があげられる。網膜芽細胞腫遺伝子の生殖細胞系列変異をもつ遺伝性例では、放射線治療歴の有無に関わらず、二次がん発症のリスクが高い。診断後50年の時点で放射線治療群の38.2%、非照射群の21.0%に二次がんを生じると報告されている¹⁾。照射計画と照射技術の進歩によって、放射線治療の影響の軽減が期待されるが、最近の報告では、放射線治療群30.4%、非照射群9.4%となっている²⁾。

放射線治療は、照射野内の二次がんの確率を高くするため、眼窩や頭部のMRI検査は早期発見に有効である可能性があるが、実際の効果に関する報告はない。

二次がんは放射線治療を受けていない遺伝性例患児にも生じることから、放射線治療の照射野内のみスクリーニングでは不十分である。しかし、二次がんスクリーニングのために全身MRIの検査を繰り返すことは実際的ではないと考えられ、カナダのガイドラインでは、リスクの高い患者へのカウンセリングが有用であるとしている。血液検査は、臓器障害の検索、骨髄浸潤の検索に有効である可能性はあるが、その有用性は確立していない。遺伝性例で、全身化学療法を受けた場合に、二次性の急性骨髄性白血病の発症が増加することが危惧されているが、確証にはいたっていない^{3,4)}。報告例は少ないが長期的に経過観察することが望ましい。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|--|----------|
| 1. retinoblastoma | 18,371 件 |
| 2. 1 × (“second” OR “secondary”) AND (“malignancy” OR “neoplasm” OR “tumor”) | 1,003 件 |
| 3. 2 × screening | 541 件 |
| 4. 2 × leukemia | 105 件 |

この中で 4 件を引用した。

また、NCI-PDQ[®] : Retinoblastoma Treatment, National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care, Children’s Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Version 4.0 を参考にした。

【参考文献】

- 1) Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1771-9.
- 2) Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al. Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:950-7.
- 3) Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology* 2007;114:1378-83.
- 4) Turaka K, Shields CL, Meadows AT, et al. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:121-5.

6章

神経芽腫

診療ガイドライン

【はじめに】

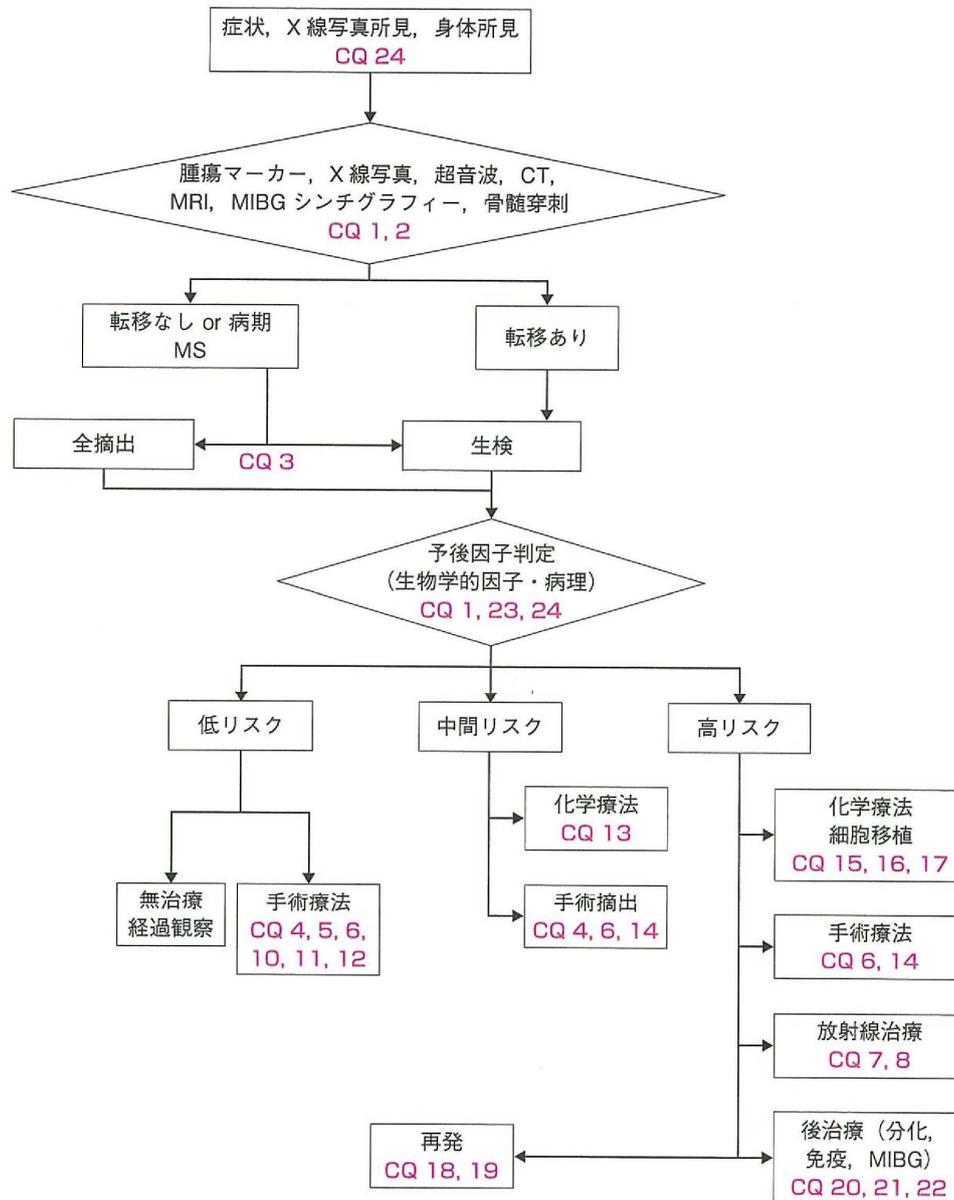
神経芽腫は、胎生期の神経堤細胞を起源とする細胞が癌化したものであり、体幹の交感神経節、副腎髄質に多く発生する。約 65%が腹部であり、その半数が副腎髄質、それ以外には頸部、胸部、骨盤部などから発生する。悪性度の高いものや、自然退縮を生じるものなど、様々な腫瘍動態を示す。

発症頻度は米国の報告で、15歳未満の小児腫瘍の8～10%を占め、7,000人に対して1人の発生割合である。小児がんの中では白血病・脳腫瘍に次いで多くみられる腫瘍である。小児慢性特定疾患研究事業の登録によると、わが国では年間320例前後の新規患児が発生している。年齢分布では0歳で最も高いピークがあり、3歳に第2の低いピークをもつ2峰性のパターンを示す。1歳未満は51%、1～3歳が28%、4歳以上は21%であった。

神経芽腫患者の約70%は診断時に転移巣がみられるが、予後は診断時年齢、臨床病期、生物学的因子と強く関連する。年長児の進行期にある神経芽腫では、強力な治療を行っても長期生存の可能性は明らかに低いが、1歳未満の乳児では、進行期にあっても長期生存の可能性が高く、限局例の一部では自然退縮することも知られている。

神経芽腫

I 診療アルゴリズム



CQ は対応する臨床的クエスチョンの番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

診断と病期分類, リスク分類

- ▶ CQ1 神経芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ2 PET 検査は有意義か

外科治療

- ▶ CQ3 局所性神経芽腫の生検と一期的切除の適応についての指標は何か
- ▶ CQ4 ダンベル腫瘍への椎弓切除の有効性は
- ▶ CQ5 神経芽腫の内視鏡手術による腫瘍摘出の是非は
- ▶ CQ6 腹部神経芽腫の手術における腎合併切除の意義は

放射線治療

- ▶ CQ7 放射線治療の有効性とその適応は
- ▶ CQ8 術中照射は有効か

低リスク群の治療

- ▶ CQ9 無治療経過観察の適応と安全性は
- ▶ CQ10 外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は
- ▶ CQ11 外科的全摘不能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は
- ▶ CQ12 病期 MS 腫瘍への放射線治療, 化学療法の意義と適応は

中間リスク群の治療

- ▶ CQ13 中間リスク群腫瘍に対する標準治療は

高リスク群の治療

- ▶ CQ14 神経芽腫の病期 4 に対する外科治療の原則は
- ▶ CQ15 高リスク群に対する寛解導入療法は
- ▶ CQ16 高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法の有用性は
- ▶ CQ17 高リスク群における同種移植の有効性は

セカンドライン治療

- ▶ CQ18 再発腫瘍に対する救済療法は
- ▶ CQ19 中枢神経系再発への対応は
- ▶ CQ20 神経芽腫への分化誘導療法は有効か
- ▶ CQ21 神経芽腫への免疫療法は有効か
- ▶ CQ22 神経芽腫への MIBG 治療は有効か, その適応は

その他

- ▶ CQ23 治療効果判定の方法は
- ▶ CQ24 眼球クロロノス/ミオクロノス症候群への対応は

III 推 奨

CQ1 神経芽腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

神経芽腫の初診時に治療方針決定のために必要なリスク分類と必要な検査について検討した。

【推奨】

神経芽腫の国際標準のリスク分類は International Neuroblastoma Risk Group Risk (INRGR) であり，画像診断，病理診断とともに分子生物学的な診断が必須である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

神経芽腫は多様性を示すがんとして知られ，その治療は，リスク分類に従って選択されるのが一般的である¹⁾。治療方針決定に必要なリスクは，一般的には低，中，高の3群に分類され，診断時年齢，病期，組織分類などの臨床的因子に，*MYCN* 遺伝子増幅，腫瘍細胞の染色体数 (ploidy)，11番染色体長腕 (11q) の欠失などの分子生物学的因子を組み合わせ判定する²⁾。各国の治療グループごとにリスク分類が作成されていたが，2009年に国際的標準でのリスク分類として，International Neuroblastoma Risk Group Risk (INRGR) が提唱された³⁾。本リスク分類では，超低，低，中，高の4群に分類され，年齢因子は18カ月が採用された⁴⁾。病期分類は国際的に最も多く用いられている神経芽腫国際病期分類 INSS (International Neuroblastoma Staging System) が改訂され，INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) が提言された。INRGSS では診断時の画像検査をもとに L1, L2, M, MS に判定される⁵⁾。

国際的な診断基準は以下のいずれかを満たす場合である。

- ① 光学顕微鏡検査による腫瘍組織の明確な病理診断が得られていること。その際に免疫組織検査，電子顕微鏡所見，尿中または血清バニルルマンデル酸 (VMA)，ホモバニリン酸 (HVA) などカテコラミン代謝産物の上昇が認められることを参考とする。
- ② 骨髄吸引や外科生検組織により明確な腫瘍細胞（例えば免疫組織学的に陽性の細胞集塊）が認められ，かつ上述の尿中または血清カテコラミン代謝産物値が高値を示していること。骨髄病変の確認のためには 両側後腸骨稜からの骨髄穿刺吸引と生検が推奨される。

さらに，リスク因子の検索のための検査は治療前に行うことが必要である。

- ① 病期分類のために，原発巣の CT もしくは MRI が必要である。遠隔転移巣の診断の

ための ^{123}I -MIBG シンチグラフィが必要である。MIBG スキャンが陰性であれば、テクネシウム 99 を用いた骨シンチグラフィを実施する。骨転移の確認のため X 線写真撮影が推奨される。

- ② 病理診断と分子生物学的診断のためには、組織生検が必要である。生検で得られた組織はすべてをホルマリン固定せずに、分子生物学的検査のために凍結検体、未固定生検体を採取しておくことが必須である⁶⁾。病理分類は、国際神経芽腫病理分類 International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)に従って分類することが推奨される⁷⁾。
- ③ *MYCN* 遺伝子増幅は、神経芽腫における強力な予後不良因子である¹⁾。臨床研究の発展につれて、*MYCN* 遺伝子以外の生物学的因子が、治療や臨床的に重要な予後因子として有用であることが明らかとなってきた。腫瘍細胞の染色体数 (ploidy) では diploidy が hyperdiploidy に比べて予後不良であるとされている。また、1 番染色体短腕 (1p) の欠失および 11 番染色体長腕 (11q) の欠失が予後不良と相関するとの報告がなされている⁸⁾。他にも、17 番染色体長腕 (17q) の増幅や *TrkA* 遺伝子の発現、遺伝子発現プロファイリングは予後の予測に有用であるとされているがリスク分類因子としての実用化には至っていない⁹⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. neuroblastoma | 5,392 件 |
| 2. × diagnosis | 3,123 件 |
| 3. × risk classification | 55 件 |

この中から本テーマに関連する 9 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3:203-16.
- 2) Mueller S, Matthay KK. Neuroblastoma: biology and staging. *Curr Oncol Rep* 2009;11:431-8.
- 3) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. INRG Task Force : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-97.
- 4) Moroz V, Machin D, Faldum A, et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2011;47:561-71.

- 5) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. International Neuroblastoma Risk Group Project : Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243-57.
- 6) Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 2009;100:1471-82.
- 7) Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001;92:2451-61.
- 8) Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al. Children's Oncology Group : Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005;353:2243-53.
- 9) Vermeulen J, De Preter K, Naranjo A, et al. Predicting outcomes for children with neuroblastoma using a multigene-expression signature: a retrospective SIOPEN/COG/GPOH study. *Lancet Oncol* 2009;10:663-71.

CQ2 PET 検査は有意義か

【背景】

近年の画像診断の進歩により、2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET (PET) が多くの腫瘍性疾患の診断に応用されるようになった。PET 検査の神経芽腫診断への応用を検討した報告を検索し、有用性を検証した。

【推奨】

神経芽腫診断において PET 検査の有用性は限定的である。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

神経芽腫診断において、MIBG シンチグラフィー (MIBG) の方が PET 検査よりも鋭敏であるという報告が多い。113 例の神経芽腫症例での PET 検査 と MIBG の比較検討で、stage 1 ないし stage 2 では、PET 検査の優位性があったものの、進行神経芽腫 stage 4 症例においては、MIBG が有意に有用であった¹⁾。また、PET/CT を用いた場合も同様の傾向があり、28 例の再発・難治の高リスク神経芽腫の検討では、全例で MIBG 陽性であったが、PET/CT では 24 例 (86%) で陽性であった²⁾。この報告では、PET/CT では、MIBG と比較して、5 例の骨・骨髄転移と 4 例の軟部組織、6 例の頭蓋骨転移を検出できなかった。一般的に PET では骨、骨髄転移の描出が悪いため、高リスクの患者において、MIBG と PET の一致率は、40~50%と報告されている^{3,4)}。

しかしながら、PET はカテコラミン産生能に関連しないので、MIBG 集積不良例、すなわちカテコラミン非産生性腫瘍の診断に有効な可能性がある。特に、軟部組織の評価に対しては、PET は補完的な役割を持つ可能性がある³⁾。

なお、治療反応性の評価法としては、MIBG 陽性の部位は、MIBG でのフォローアップが適切であるが、MIBG 陰性かつ PET 陽性の部位に関しては、PET でのフォローアップが有効である³⁾。また、PET で陰性化したとしても、MIBG では残存することが多く、臨床的な意義に関しては明らかになっていない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 2000 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 3 月 31 日

検索式 :

1. neuroblastoma 16,094 件
2. × PET 100 件

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. ^{123}I -MIBG scintigraphy and ^{18}F -FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med* 2009;50:1237-43.
- 2) Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, et al. ^{18}F -FDG PET/CT and ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med* 2011;52:519-25.
- 3) Taggart DR, Han MM, Quach A, et al : Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine- ^{131}I MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5343-9.
- 4) Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol* 2001;19:3397-405.

CQ3 局所性神経芽腫の生検と一次的切除の適応についての指標は何か

【背景】

遠隔転移のない神経芽腫について、診断時の画像所見から、一次的に切除するか、生検を行って化学療法後に二次的切除術を行うべきかを定める指標について検討した。

【推奨】

局所性神経芽腫において、外科的リスク因子のある症例は、生検を先行させることが推奨されるが、判断の指標となるものとして IDRf (image defined risk factor) が推奨されている。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

【解説】

2005年に外科的リスク因子 (surgical risk factors : SRFs) という概念を導入し、診断時の画像所見においてこれらが認められる症例と認められない症例について、後方視的に検討した報告¹⁾がある。ヨーロッパの共同研究で、外科的リスク因子を有する症例では完全切除率が低下し、外科関連合併症が増加することが明らかになった。外科的リスク因子を設定し、その有用性を検討した初めての報告で、症例数も多く有用な解析である。さらに、これらに改定が加えられ、IDRF (image defined risk factors) という概念が提唱され、INRGに取り入れられた²⁾。IDRFは、局所性神経芽腫の症例に対し、画像所見から手術のリスクを推定し、初期手術として摘出を試みるのか生検のみで留めるのかを判定するための評価項目である。従来のINSS分類は術後の分類であったが、IDRFは画像診断から術前に病期分類を行うことができ、今後の治療法選択に有用な指針になると考えられる。なお、2011年に詳細なIDRF判定のガイドラインが発表されており³⁾、血管と腫瘍との関係についてより客観的な判定が可能となった。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 2000年1月1日～2014年3月31日

検索式 :

- | | |
|--------------------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 15,404 件 |
| 2. × localized OR locolesional | 513 件 |
| 3. × risk factor OR risk group | 55 件 |

この中から本テーマに関連する3文献を選択した。

またPDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary

surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8483-9.

- 2) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. INRG Task Force : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:298-303.
- 3) Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243-57.



CQ4 ダンベル腫瘍への椎弓切除の有効性は

【背景】

椎管内浸潤（ダンベル）腫瘍に対する有効な治療法を検討する。

【推奨】

神経芽腫の脊髄圧迫症状で緊急の対処を要する緊急手術(72時間以内)以外は、椎弓切除の有効性は明らかでない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

13例のダンベル型神経芽腫で神経症状のあるものに対し、全例で化学療法が行われ、3例が回復、4例改善、6例不変で、不変6例中2例が緊急椎弓切除をうけて回復したことより、化学療法不応性の症例では椎弓切除が有効であるとの報告がある¹⁾。

イタリア AIEOP からの 34 例の後方視的検討では、いったん麻痺が生じると、神経症状の改善を目的とした手術及び化学療法と化学療法のみを受けた症例の比較では、神経症状の改善に差はなく、満足いく神経症状の改善はみられなかった²⁾。一方、これらの腫瘍の 5 年全生存率は 100% と生命予後は極めて良かった。米国 POG からの 83 例の後方視的検討では、急性期の椎弓切除例と化学療法のみでの症例との比較では、神経症状の改善率が 83% と 92% で差はなかった³⁾。わが国の 94/98 乳児プロトコールでは 33 例のダンベル症例に対して、低用量のビンクリスチン、シクロホスファミド、テラルビシンの治療を行うことで、椎弓切除を行わず、神経症状の改善が 33% でみられ、神経症状の増悪例はなかった⁴⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. neuroblastoma 5,392 件
2. × spinal cord compression 43 件

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Yiin JJ, Chang CS, Jan YJ, et al. Treatment of neuroblastoma with intraspinal extensions. J Clin Neurosci 2003;10:579-83.
- 2) De Bernardi B, Quaglietta L, Haupt R, et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant: the AIEOP experience. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1369-75.

- 3) Katzenstein HM, Kent PM, London WB, et al. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 2001;19:1047-55.
- 4) De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett* 2005;228: 283-99.



CQ5 神経芽腫の内視鏡手術による腫瘍摘出の是非は

【背景】

内視鏡手術による腫瘍摘出の治療効果判定への有効性を検証した。

【推奨】

内視鏡手術による腫瘍摘出についての是非は明らかでない。腫瘍の部位、大きさ、血管浸潤の有無によって適応を決定すべきである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

血管侵襲のない5cm以下の副腎原発腫瘍に対して、腹腔鏡下手術と開腹術による腫瘍摘出とは合併症に差がないことが、76例の検討で示されている¹⁾。12施設の過去10年間の小児腹腔鏡下副腎摘出の後方視的検討では、140例中、開腹に移行したのは13例で、2例に輸血を要し、1例（褐色細胞腫）に再発を認め、輸血や合併症は有意に高いという結果には至っていない²⁾。胸腔内腫瘍に対する胸腔鏡下手術に対しても、有用性が示されているが、施設レベルの検討にとどまっている³⁾。よって、内視鏡下での腫瘍切除の有効性は示されているがエビデンスレベルは低い。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年8月31日

検索式：

- | | |
|------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 33,793 件 |
| 2. 1 × resection | 779 件 |
| 3. 2 × endoscopy | 76 件 |
| 4. not olfactory | 27 件 |

この中から本テーマに関連する3文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Kelleher CM, Smithson L, Nguyen LL, et al. Clinical outcomes in children with adrenal neuroblastoma undergoing open versus laparoscopic adrenalectomy. *J Pediatr Surg* 2013;48:1727-32.
- 2) St Peter SD, Valusek PA, Hill S, et al. Laparoscopic adrenalectomy in children: a multicenter experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21:647-9.
- 3) Fraga JC, Rothenberg S, Kiely E, et al. Video-assisted thoracic surgery resection for pediatric mediastinal neurogenic tumors. *J Pediatr Surg* 2012;47:1349-53.

CQ6 腹部神経芽腫の手術における腎合併切除の意義は

【背景】

腹部神経芽腫症例，特に広範なリンパ節転移のあるような症例では，片側の腎を合併切除することで，根治度を上げることが可能となる。こうした局所療法の強化のために腎合併切除の適応と有効性を検討した。

【推奨】

神経芽腫の手術における腎臓摘出は行わないことを推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

腹部原発神経芽腫の手術について検討された報告¹⁾では，一次的切除例で腎摘が2倍の頻度となっていたが，予後には関連がなく，むしろこうした症例は **second look** 手術を行うことが推奨された。大量化学療法による腎合併症のことも考えると，腎臓摘出まで行って一次的切除を行うことは，利益が少なく，推奨されない。このような患者の治療成績は，外科的な根治性よりも腫瘍の生物学的特性の方に左右されており，腫瘍の生物学的特性そのものによって予後が規定される。ただし，腎動静脈，下大静脈に浸潤した腫瘍に関しては腎合併切除による腫瘍摘出が施行される場合があるが，腎臓摘出による治療成績の向上は期待できない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年8月31日

検索式：

1. neuroblastoma 33,793 件
2. × resection 779 件
3. × nephrectomy 16 件

この中から本テーマに関連する1文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1998;33:161-4.
- 2) Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surg Today* 2010; 40:526-32.

CQ7 放射線治療の有効性とその適応は

【背景】

神経芽腫の治療法として、放射線治療の適応と有効性を検討した。

【推奨 1】

進行神経芽腫に対して、術後の原発腫瘍の制御および骨転移部への局所療法として、放射線治療を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説 1】

神経芽腫において放射線治療の有効性を検証したランダムマイズスタディはないが、さまざまな介入試験でその有用性が検証されている。

高リスク群に対する後方視的研究では、大量療法後の 21Gy の局所放射線治療によって、21 例中 1 例のみ照射部位に再発したと報告されている¹⁾。10Gy の局所照射のみでは、局所再発は 52% に認められたのに対して、さらに 10Gy の全身照射（TBI）を追加した場合の局所再発は 22% に減少したとの報告もあり²⁾、20Gy 以上の局所放射線治療が局所再発制御に有効であると考えられる。

原発部位に関する照射については、Kushner らは 21Gy の照射で、3 年で 10.1% の原発部位での再発率であったと報告している³⁾。また、Gatcombe らは高リスク神経芽腫 34 例の報告で、中央値 22Gy の照射で原発部位は 3 年 94% の制御率であったとしている⁴⁾。

【推奨 2】

低中間リスクの場合でも、肝転移による呼吸不全、化学療法に反応しないダンベル型の場合に、放射線治療を行う場合がある。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説 2】

低中間リスクの場合、できる限り放射線治療を避けることが望ましいが、MS の乳児例において肝転移のため呼吸不全が認められる症例や、化学療法に反応しないダンベル型で神経障害が進行する症例に、放射線治療を行う場合がある⁶⁾。

しかしながら、いずれの場合においても、放射線治療による長期的な合併症を十分考慮して治療にあたる必要がある^{5,7)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. neuroblastoma 16,094 件
2. × radiation therapy 68 件

この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2004;100:1268-75.
- 2) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:28-39.
- 3) Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol* 2001;19:2821-8.
- 4) Gatcombe HG, Marcus RB Jr, Katzenstein HM, et al. Excellent local control from radiation therapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1549-54.
- 5) Gillis AM, Sutton E, Dewitt KD, et al. Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:858-64.
- 6) De Bernardi B, Balwierz W, Bejent J, et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett* 2005;228:283-99.
- 7) Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: high incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:502-8.

CQ8 術中照射は有効か

【背景】

進行神経芽腫の局所療法として、術中照射の適応と有効性を検討した。

【推奨】

進行神経芽腫の局所療法としての、術中照射 (IORT) の有効性については明らかでない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

術中照射の放射線治療としての有効性を検証した報告は少なく、少数例での解析が行われているのみである。進行神経芽腫の局所制御療法としての術中照射の有効性を示したもののや^{1,2)}、明らかに全摘できた症例では有効であるが、亜全摘以下の症例では有効性が不十分であるとの報告がある^{3,4)}。さらに照射野外からの再発を指摘している報告もある³⁻⁵⁾。一方、局所再発した症例に対し、再切除時に術中照射を行って 50.4%の症例で局所コントロールが可能であったという報告が出ている⁶⁾。

合併症として、大動脈、腎動脈や腸間膜動脈狭窄などが報告されており^{1,2,7)}、今後の検証が必要な治療法であると考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 2000年1月1日～2014年3月31日

検索式 :

- | | |
|---------------------------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 15,404 件 |
| 2. × intraoperative radiation therapy | 15 件 |

この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan (<http://cancerinfo.tri-kobe.org/>)を参考とした。

【参考文献】

- 1) Gillis AM, Sutton E, Dewitt KD, et al. Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:858-64.
- 2) Zachariou Z, Sieverts H, Eble MJ, et al. IORT (intraoperative radiotherapy) in neuroblastoma: experience and first results. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:251-4.
- 3) Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:985-92.
- 4) Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? *J*

Pediatr Surg 2003;38:1735-8.

- 5) Kunieda E, Hirobe S, Kaneko T, et al. Patterns of local recurrence after intraoperative radiotherapy for advanced neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:562-6.
- 6) Rich BS, McEvoy MP, LaQuaglia MP, et al. Local control, survival, and operative morbidity and mortality after re-resection, and intraoperative radiation therapy for recurrent or persistent primary high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2011;46:97-102.
- 7) Sutton EJ, Tong RT, Gillis AM, et al. Decreased aortic growth and middle aortic syndrome in patients with neuroblastoma after radiation therapy. *Pediatr Radiol* 2009;39:1194-202.



CQ9 無治療経過観察の適応と安全性は

【背景】

マススクリーニング発見神経芽腫を中心に、無治療経過観察を行った報告がみられることから、無治療経過観察の適応と安全性を検討した。

【推奨】

低リスク群に分類される神経芽腫には、自然退縮や分化傾向をもつものがあり、これらを適応とすれば、安全に無治療経過観察を行うことができる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

無治療経過観察の適応として最も多く報告されているのは、わが国で行われた生後6カ月時のマススクリーニングによって発見された限局例で、一定の条件（腫瘍径5cm以下、Evans病期分類IまたはII、摘出にリスクを伴わない、重篤な症状を呈していないなど）を満たせば60～70%の症例で無治療経過観察可能としている¹⁻⁴。さらにドイツから乳児のMYCN増幅のない限局例に対し前方視的観察研究が行われ、無治療経過観察が行われた93例中44例が自然退縮、10例が変化なしという結果が報告されている⁵。また、出生前診断から出生後3カ月までの副腎神経芽腫⁶やCOGから乳児期早期（生後6カ月未満の副腎腫瘍を対象）に対しても無治療経過観察が可能である⁷という報告がある。

以上より、少なくとも1歳未満発症の限局性神経芽腫に対し、無治療経過観察は適応となる。しかしながら、いずれの報告にも少数例ではあるが、増大例や遠隔転移を生じた症例が報告されている。無治療経過観察可能な症例を厳密に予測することは不可能で、慎重な経過観察が求められる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. neuroblastoma OR neuroblastomas OR neuroblastic tumor 15,209件
2. × wait and see OR observation OR spontaneous regression 195件

この中から本テーマに関連する5文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. Pediatrics 1997;99:139-41.

- 2) Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, et al. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1993;28:1168-74.
- 3) Granata C, Fagnani AM, Gambini C, et al. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg* 2000;35:88-91.
- 4) Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer* 2002;94:2474-80.
- 5) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:477-86.



CQ10 外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は

【背景】

外科的全摘可能な低リスク群腫瘍に対する適切な治療法を検討した。

【推奨】

低リスクに分類された患者の治療では、外科的に全摘できた症例は、外科的摘出術のみにて経過観察する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

低リスク群の治癒率は90%以上であることから¹⁻⁶⁾、外科的摘出術のみにて経過観察する^{1, 2, 5, 6)}。2000年以降にヨーロッパ⁷⁾、北米⁸⁾、日本⁹⁾からそれぞれ多施設共同の観察研究結果が報告され、低リスク症例においては、手術による摘出後化学療法の有無により予後に差がないことが明らかとなった。ただし、LDH高値かつINPC unfavorable⁷⁾、INSS 2BかつINPC unfavorableまたはdiploid、INSS 2Bかつ18カ月以上⁸⁾などの条件を満たす場合は予後不良と報告されている。なお、複数の研究は、スクリーニングなどにより乳児に発見された神経芽腫が疑われる一部の症例は、外科的介入および病理診断なしに安全に経過観察できることを示唆している¹⁰⁻¹²⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 15,409 件 |
| 2. × low risk | 276 件 |
| 3. × therapy | 110 件 |

この中から本テーマに関連する3文献を選択し、さらに第1版ガイドラインのCQ14に採用された文献を追加した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japanを参考とした。

【参考文献】

- 1) Alvarado CS, London WB, Look AT, et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:197-205.
- 2) Evans AR, Brand W, de Lorimier A, et al. Results in children with local and regional neuroblastoma managed with and without vincristine, cyclophosphamide, and imidazolecarboxamide. A report from the Children's Cancer Study Group. Am J

Clin Oncol 1984;7:3-7.

- 3) Hayes FA, Green A, Hustu HO, et al. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastases. *J Pediatr* 1983;102:59-62.
- 4) Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1256-64.
- 5) Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989;7:236-44.
- 6) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 2000;18:18-26.
- 7) De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer* 2008; 99:1027-33.
- 8) Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012;30:1842-8.
- 9) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol* 2013;18:389-95.
- 10) Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008;26:1504-10.
- 11) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: s 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol* 2000;18:3012-7.
- 12) Tanaka M, Kigasawa H, Kato K, et al : A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:573-8.

CQ11 外科的全摘不能な低リスク群腫瘍に対する標準治療は

【背景】

低リスク腫瘍の外科的全摘出術が不能な患者に対する標準治療法を検討した。

【推奨】

外科的全摘出術が不能な患者には低用量の化学療法を試行する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

低リスク群では、手術摘出のみを原則とするが、脊髄圧迫症状を呈する症例や、MS 期で肝腫大の著明な症例には化学療法を用いる¹⁾。化学療法による後遺障害を最小限にとどめるため、各薬物の総投与量を低く抑えるべきである。COG9641 研究では、外科的切除不能で症状を有した一部の限られた症例に、カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド、ドキソルビシンを組み合わせた化学療法を 2～4 コース施行し、5 年無病生存率（DFS）は 91%と良好であった²⁾。フランスの SFOP ではカルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンの組み合わせによる化学療法を 2～4 コース施行しており、62%の症例でドキソルビシンが投与されないレジメンであったが、5 年 DFS は 90%と良好であり、低用量の化学療法は有効であるとしている^{3,4)}。わが国の研究では、外科的摘出不能な低リスク症例に低用量のシクロホスファミド、ビンクリスチンもしくはシクロホスファミド、ピラルビシン、ビンクリスチンの化学療法を 6 コース試行し、5 年 DFS は 95%と良好であり、手術後の化学療法も不要であった⁵⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. neuroblastoma 5,392 件
2. × low risk 26 件

この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Strother DR, Children's Oncology Group. Phase III Study of Primary Surgical Therapy in Children With Low-Risk Neuroblastoma, COG-P9641, Clinical trial, Completed. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:384.
- 2) Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012;30:1842-8.

- 3) Leclair MD, Hartmann O, Heloury Y, et al. Localized pelvic neuroblastoma: excellent survival and low morbidity with tailored therapy--the 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2004;22:1689-95.
- 4) Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 2011;29:449-55.
- 5) Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol* 2013;18:389-95.



CQ12 病期 MS 腫瘍への放射線治療，化学療法の意義と適応は

【背景】

病期 MS 腫瘍への放射線治療，化学療法を試行する場合とその意義を検討した。

【推奨】

神経芽腫病期 MS 症例への放射線治療，化学療法は予後不良因子をもつ場合や重篤な症状を有する場合に施行される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

腫瘍の分化や自然退縮は，特に乳児の病期 MS 腫瘍にみられるため，本群の治療法は，臨床症状によって異なる¹⁾。このタイプの腫瘍は重篤な症状が無い場合は，無治療で観察が可能である。生後2カ月未満に多い巨大な肝腫大による圧迫症状，呼吸不全などの合併症は治療の対象となる。米国 COG の研究では，80 例の病期 MS 症例について，保存的治療 44 例が 5 年全生存率（OS）100%であったのに対し，低用量シクロホスファミドの化学療法と放射線治療 4.5Gy/3 日間を受けた 36 症例は 81%であった。本報告では，予後良好因子をもつ症例は最小限の治療で良好な成績が得られ，2 カ月未満の重篤な症例は化学療法や放射線治療が有効であるとしている²⁾。フランス SFOP からの 94 例の後方視的報告では，無症状の症例は対症療法のみで，重篤な症状を有する症例は放射線治療やシクロホスファミド，ビンクリスチンからなる初期治療を受け，3 年 OS はそれぞれ 100%と 80%であった。治療を要する症例はさらに治療を強化する必要性を示唆しているが，治療群は悪性度の高い腫瘍が選択されている可能性もあり，治療法の有効性は腫瘍の生物学的特性に依存している可能性もある。したがって，病期 MS 腫瘍への化学療法，放射線治療は個々の症例に応じて判断する必要がある³⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

- | | |
|------------------|---------|
| 1. neuroblastoma | 5,392 件 |
| 2. × stage MS | 16 件 |

この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 2012;256:573-80.

- 2) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:477-86.
- 3) Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma--report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 2003;89:470-6.



CQ13 中間リスク群腫瘍に対する標準治療は

【背景】

中間リスク群における有効な標準的治療法を検討した。

【推奨】

中間リスク群に対する標準的治療法は確立していないが、生検後に4～8コースの中等度の化学療法を試行し、二期的に原発腫瘍の摘出術を行う治療法が一般的である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

中間リスク群は多様な病態を示し、一般的に *MYCN* 非増幅かつ病理診断が予後良好な INSS 病期 3 の腫瘍と、生後 365 日以内の *MYCN* 非増幅の遠隔転移をもつ症例、主に INSS 病期 4 が含まれる。これらの腫瘍において、原発腫瘍は一期的切除が不能であり、初回手術は生検に留め、化学療法後に二期的に摘出術が行われる。中間リスク群の過去の治癒率は 75～80%であったが、近年の報告では化学療法の減量によっても 90%前後の良好な成績を示している¹⁾。

米国 COG(COG-A3961 研究)では、先行研究より化学療法薬の減量を計り 3 年全生存率 (OS) が 98%と良好な成績を示している。この研究では、カルボプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシンおよびエトポシドの薬剤の組み合わせの化学療法を 4 コース、反応不良例や予後不良因子をもつ症例には 8 コース実施する²⁾。

ヨーロッパのグループは、生後 365 日以内の *MYCN* 非増幅の病期 4、4S 群に対してカルボプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシンおよびエトポシドの薬剤の組み合わせの化学療法を 2 から最大 8 コース行い、2 年 OS が 95.6%と良好な成績を示している³⁾。

同じくヨーロッパの SIOPEX 研究では、1 歳以上の *MYCN* 非増幅の病期 3 症例にカルボプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシンおよびエトポシドの薬剤の組み合わせの化学療法を 2～8 コース行い、5 年 OS が 87.6%と報告している⁴⁾。

放射線治療は標準的治療としては使用されないが、乳児の病期 4 症例において、骨転移無しが 5 年無イベント生存率 (EFS) で 90±5.5%、骨転移有りが 27±10.6% ($P<0.0001$) と、骨転移を有する症例はその予後が不良であることがフランス SFOP から報告されており⁵⁾、一部の残存腫瘍に対して行われていたが、中間リスク群に対する放射線治療の適応は意見の分かれるところである。先述の COG-A3961 研究では残存腫瘍への照射例は 0.6%と非常にまれであった²⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. neuroblastoma 5,392 件
2. × intermediate risk 66 件

この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Bagatell R, Rumcheva P, London WB, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *J Clin Oncol* 2005;23:8819-27.
- 2) Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1313-23.
- 3) De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 2009;27:1034-40.
- 4) Kohler JA, Rubie H, Castel V, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer* 2013;49:3671-9.
- 5) Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, et al. Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions: results of the French society of pediatric oncology. *Br J Cancer* 2000;83:973-9.

CQ14 神経芽腫の病期 4 に対する外科治療の原則は

【背景】

遠隔転移のある神経芽腫病期 4 の症例について、外科治療の結果が予後に寄与するかを検討した。

【推奨】

神経芽腫の病期 4 原発の完全切除を行う手術療法は予後の改善につながらない。したがって、将来の治療のために臓器切除をできるだけ回避して機能温存に努めることが肝要である。

推奨グレード（推奨度，エビデンスレベル）：2C

【解説】

遠隔転移を有する神経芽腫において、外科的切除に関する検討は多方面から行われているが、前方視的なランダム化比較研究の報告はない。

手術療法について、肉眼的全摘が全生存率に寄与しているとの報告がある^{1,2)}。また、大量化学療法で完全寛解が得られた症例では局所の完全切除が予後に関連するとの検討もみられる^{3,4)}。一方、完全切除は生存率向上には影響が小さく、術中照射の追加による局所コントロールや転移巣のコントロールの方がより予後改善に重要であるとの報告もある⁵⁻⁷⁾。これらの報告では、遠隔転移をもつ患者の治療成績は、外科的な切除範囲よりも腫瘍の生物学的特性の方に左右されていると論じている。つまり、手術による全摘を推奨する報告においては、術前化学療法に対する反応が良好な腫瘍ほど切除率が向上するといったバイアスがかかっている可能性もあり、その結果は慎重に検討されるべきである。

2011 年刊行の第 1 版ガイドライン以降、後方視的臨床研究の報告が 2 報出ている。ドイツの臨床試験 NB97 における、診断時 18 カ月以上 Stage 4 の 278 例の外科治療の検討では、手術の程度（画像上残存腫瘍のない場合、90%以上切除できている場合、50~90%切除の場合、50%未満または生検のみの場合）は生命予後、局所再発いずれにおいても 5 年全生存率（OS）、無イベント生存率（EFS）のいずれの延長にも寄与していないと結論している⁸⁾。中国からも同様の 18 カ月以上 Stage 4 の 64 例の検討では 95%以上切除とそれ以外を比較し、3 年 EFS において有意差はなく、限定的な改善のみであったと報告している⁹⁾。これら 2 報とも切除率が高い症例において外科的合併症が多くなると指摘しており、総合的に判断すると外科的拡大切除が病期 4 の症例に対し、“益”となっているデータはみられない。

また、2011 年に発表された review paper¹⁰⁾では、肉眼的に腫瘍及び周囲リンパ節切除を行った complete resection (CR)と肉眼的に 95%以上の腫瘍を切除した gross total resection (GTR)とを比較した報告は 4 報あり、CR が有意に予後の改善に寄与している¹¹⁾、有意ではないが寄与している傾向あり³⁾、予後の改善に寄与しない^{5, 12)}という結論であった。

全体的にみると、積極的な外科療法を肯定する報告は何れも 2000 年台前半までで、時代とともに化学療法や免疫療法が強化されていくにつれ、外科切除率を高めても予後改善に寄与しないという報告が増えている。

したがって、拡大切除による外科的合併症を考慮すると、重要な周囲臓器温存を心がけ、外科治療による合併症を回避することに留意して行うことが肝要と考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

- | | |
|--|----------|
| 1. neuroblastoma | 15,409 件 |
| 2. × stage 4 | 667 件 |
| 3. × surgical resection OR surgery OR operation OR operative | 267 件 |
| 4. × neuroblastoma[Title] | 201 件 |

この中から本テーマに関連する 2 文献を選択し、さらに本ガイドライン 2011 年版の CQ に採用した 12 文献も検討に加えた。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Haase GM, Wong KY, deLorimier AA, et al. Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989;24:194-200.
- 2) La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004;39:412-7;discussion 412-7.
- 3) Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg* 2004;39:931-6.
- 4) von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 2005;40:936-41;discussion 941.
- 5) Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002;37:1574-8.
- 6) Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 1997;32:1616-9.
- 7) Kiely E: A technique for excision of abdominal and pelvic neuroblastomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:342-8.
- 8) Simon T, Häberle B, Hero B, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol* 2013;31:752-8.

- 9) Du L, Liu L, Zhang C, et al. Role of surgery in the treatment of patients with high-risk neuroblastoma who have a poor response to induction chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2014;49:528-33.
- 10) Zwaveling S, Tytgat GA, van der Zee DC, et al. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice? *Pediatr Surg Int* 2012;28:953-9.
- 11) Koh CC, Sheu JC, Liang DC, et al. Complete surgical resection plus chemotherapy prolongs survival in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2005;21:69-72.
- 12) Shorter NA, Davidoff AM, Evans AE, et al. The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma: a single institution study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:287-91.

CQ15 高リスク群に対する寛解導入療法は

【背景】

高リスク神経芽腫に対する寛解導入療法の有効性について検証した。なお、神経芽腫に対する寛解導入療法とは、大量化学療法を行うまでの化学療法を指す。

【推奨】

高リスク神経芽腫に対する寛解導入療法は、シスプラチン，エトポシド，ドキソルビシン，シクロホスファミド，トポテカンなどからなる多剤併用療法が一般的である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

米国 COG3881 研究では、5 コースのシスプラチン(CDDP)，エトポシド(VP-16)，ドキソルビシン(DXR)，シクロホスファミド(CPA)からなる高用量の多剤併用の寛解導入療法を行い、寛解導入率は 78 %との成績を得ている^{1, 2)}。さらに、COG では、トポテカン(TOPO)，CPA を従来の寛解導入療法に加えて、84%に反応が認められたと報告している³⁾。

HR-NBL1/ SIOOPEN 研究では、Rapid COJEC 療法という、CDDP、ビンクリスチン(VCR)、カルボプラチン(CBDCA)、VP-16、CY を 10 日サイクルの短期間で繰り返す寛解導入療法を用いている⁴⁾。Rapid COJEC 療法では、G-CSF を用いた方が発熱性好中球減少症の少ないことが示されている。DXR を用いない寛解導入療法で、COG と同等の寛解導入率とされている。

わが国の進行神経芽腫研究では、CDDP、VCR、ピラルビシン、CPA からなる高用量の多剤併用の寛解導入療法を 28 日ごとに 5～6 コース行い、寛解導入率は 93 %と良好な成績であった⁵⁾。

各国の臨床試験では、CDDP と CPA は次第に高用量になる傾向があり、それに伴って、腎障害や骨髄抑制の副作用が重篤となっていることが問題である^{2) 6)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

- | | |
|------------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 16,094 件 |
| 2. × high risk | 889 件 |
| 3. × induction therapy | 128 件 |

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

また、1999 年に報告された 2 文献も重要と考えられたため採択した。

【参考文献】

- 1) 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* 1999;341:1165-73.
- 2) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1007-13.
- 3) Park JR, Scott JR, Stewart CF, et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29:4351-7.
- 4) Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2010;28:3516-24.
- 5) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:190-7.
- 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* 2005;6:649-58.

CQ16 高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法の有用性は

【背景】

高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法の有用性を検証した。

【推奨】

無イベント生存率（EFS）では、大量化学療法群は比較対照群に比べ統計学的に有意に優れていることが示されているため、その観点からは、高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法は有用であると言える。しかしながら全生存率（OS）では統計学的に有意な差が証明されなかった。有害事象については、二次がんと治療関連死亡については2群間で有意差がなかった。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

現在、世界的な高リスク群神経芽腫に対する標準的治療戦略は、化学療法・外科療法・放射線治療を総合した集学的治療が採用されている。これに加えて欧米では免疫療法が新たに採用され、これまで停滞していた高リスク群に対する治療成績が向上し始めている。化学療法は寛解導入療法と地固め療法からなり、地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法（単回か複数回）かあるいは通常量の化学療法（複数回あるいは地固めなし）が採用されている。これらは複数の異なる治療形態を組み合わせた一連の総合的な治療であり、その中のどこかを取り出してその治療形態のみの有効性を評価することは慎重さが必要である。

その条件のもとに、骨髄破壊的大量化学療法を評価すると、2013年に Yalçın は Cochrane 系統的レビュー評価を行い¹⁾、3つのランダム化比較試験を選択し²⁻⁴⁾、高リスク群に対する自家造血細胞併用大量化学療法の有用性は、高リスク群を1歳以上とした研究で、地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法を行った群の方が、通常化学療法群あるいは地固め療法を行わない群に比べ、EFSでは、統計学的に有意に優れていると評価した。しかし、OSでは、両群に統計学的に有意な差はなかった。有害事象については断定的な結論は得られなかった。多変量解析では二次がんと治療関連死亡については、両群で差はなかった。腎障害・間質性肺炎・肝中心静脈閉塞症などは骨髄破壊的大量化学療法群で有意に高頻度にみられるとする報告もあるが、重症感染症や敗血症には有意差はなかった。

PDQ[®]上では上記と同じ3つの無作為割り付け比較試験の結果から、3年EFSは通常化学療法群で22～31%に対し、大量化学療法群で31～47%と報告している²⁻⁴⁾。

大量化学療法としては、以前は全身照射を併用する治療法が多く採用されていたが、短期および晩期障害から近年では非全身照射が採用されることが多い。しかし全身照射と非全身照射の比較試験は行われていない。大量化学療法薬剤にはCEM（カルボプラチン/エトポシド/メルファラン）かBUMEL（ブスルファン/メルファラン）のいずれかが用いら

れ、どちらが優れているかの検討が行われている⁵⁾。また大量化学療法を複数回行う地固め療法 (tandem regimen) も検討されている⁶⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. neuroblastoma 16,090 件
2. × high risk 889 件
3. × high dose therapy 200 件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。

また、PDQ[®]Physician Data Queryに記載されている Neuroblastoma Treatment(PDQ[®])の中の Treatment of High-Risk Neuroblastoma を参照し、本テーマに関連する文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD006301.
- 2) 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 1999;341:1165-73.
- 3) 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 2005;6:649-58.
- 4) Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. Pediatr Blood Cancer 2005;44:348-57.
- 5) Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, et al. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. Bone Marrow Transplant 2008;41:S118-27.
- 6) 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 2013;48:947-52.

CQ17 高リスク群における同種移植の有効性は

【背景】

高リスク群における同種移植の有効性を検証した。

【推奨】

現時点では、同種移植は、高リスク神経芽腫のような生命予後の非常に不良な群に対して、その予後改善のために臨床試験の枠組みの中で取り組むべき治療法であると考えられている。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：なし

【解説】

これまで高リスク群神経芽腫に対する同種移植は自家移植よりも優れているとは言えないと結論されていた。しかし同種移植が有効であったとする個々の症例報告は散見され、また最近では移植前処置の選択肢やドナーの選択肢が広がり、有害事象を減らし有効率を増す試みがされている。また生存割合も決して低すぎない成績が報告されている。

高リスク群神経芽腫に対する同種移植についてのまとまった報告は、1994年にMatthay¹⁾やLadenstein²⁾により行われたのが初めである。それらはともに後方視的検討であったが、全生存率（OS）と無増悪生存率（PFS）は同種移植と自家移植で有意差がなく、同種移植の方が優れているとは言えないと結論されていた。2008年のLadenstein³⁾により行われたEBMTへの神経芽腫移植例4,098例の登録例の検討による報告でも、5年OSは同種移植59例で25%であるのに比し、自家移植3,350例では37%であり、有意に自家移植が優れていた。Ladensteinは多変量解析の結果により神経芽腫の予後は、診断時年齢2歳未満で、自家移植を行い、末梢血細胞を使用し、ブスルファン/メルファランの前処置を行い、移植前に完全寛解である群で予後が優れているとしている³⁾。しかし同種移植が有効であったとする個々の症例報告は散見され^{4,5)}、また近年では、先述のLadenstein³⁾が5年OSを25%と報告し、2013年にHale⁵⁾はIBMTRに登録された143例の神経芽腫の同種移植の後方視的検討で、前治療に自家移植を行っていない群46例では5年OSは29%と報告、同年Palliard⁶⁾はフランスで前方視的に行ったreduced intensity conditioningによる同種移植で3年無イベント生存率（EFS）を28.6%と報告するなど、満足な成績ではないが決して低くない生存割合が報告されている。現在では、同種移植については、ドナー・移植前処置・移植時期の選択など様々な解決すべき課題があり、これらの課題を解くためにも高リスク神経芽腫のような生命予後の非常に不良な群に対しては、その予後改善を目的に臨床試験の枠組みの中で取り組むべき治療法であると考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. neuroblastoma 16,090 件
2. × allogeneic 71 件

この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

また 2000 年以前の期間で代表的と考えられる 2 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12:2382-9.
- 2) 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* 1994;14:37-46.
- 3) Ladenstein R, Pötschger U, Hartman O, et al. EBMT Paediatric Working Party : 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S118-27.
- 4) Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:47-66.
- 5) Kanold J, Paillard C, Tchirkov A, et al: Allogeneic or haploidentical HSCT for refractory or relapsed solid tumors in children: toward a neuroblastoma model. *Bone Marrow Transplant* 2008.; 42 Suppl 2: S25-30.
- 6) Hale GA, Arora M, Ahn KW, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1056-64.
- 7) 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* 2013;48:1401-8.

CQ18 再発腫瘍に対する救済療法は

【背景】

再発神経芽腫に対する救済療法を検証した。

【推奨 1】

診断時低リスク群または中間リスク群の再発

この群に対する救済療法は、局所再発か転移性再発か、診断時の腫瘍の生物学的特性が良好か不良か、再発した時期がいつか、現在の年齢などにより異なる。米国 COG の経験ではそれぞれの再発様式に見合った治療を行うことにより予後は良好である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【推奨 2】

診断時高リスク群の再発

この場合では、確立した救済療法はなく、予後は不良である。この群に対しては臨床試験に基づく試験的治療を検討しても良い。あるいは緩和ケアの考慮も除外すべきではない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

診断時低リスク群あるいは中間リスク群の再発では、局所再発か転移性再発か、診断時の腫瘍の生物学的特性が良好か不良か、再発した時期がいつか、現在の年齢がいくつかなどにより異なる。COG の経験^{1,2)}ではそれぞれの再発様式に見合った治療を行うことにより予後は良好である。

診断時高リスク群の神経芽腫の再発は予後不良である。2011年に International Neuroblastoma Risk Group Project からなされた報告では、初回の再発を認めた全ての神経芽腫 2,260 人の予後は、全生存率 (OS) で $20 \pm 1\%$ であった³⁾。2011年のドイツ GPOH からの後方視的研究で報告された診断時高リスク群で自家造血細胞移植を施行された後の再発の集団で、再発後無治療群 (74 人) の 3 年 OS は $4.0 \pm 2.6\%$ に過ぎなかった⁴⁾。同じ報告から、再発後に化学療法だけを行った群 (135 人) では 3 年 OS は $9.6 \pm 2.8\%$ であったが、化学療法に加えて自家造血細胞移植を併用できた群 (23 人) では $43.0 \pm 10.9\%$ と上昇がみられた。このことは、高リスク群の再発では自家造血細胞移植まで施行可能となれば、予後が改善できる可能性を示唆している⁴⁾。

再発後の化学療法についてはノギテカン、イリノテカン、テモゾロミドなどを含む多剤併用化学療法が複数報告されている。2007年ドイツ GPOH からは、多施設・前方視的研究として、ノギテカン+シクロホスファミド+エトポシドの併用療法で、再発後の有効率 (CR+PR) を 61% と報告した⁵⁾。2011年米国 COG から、多施設・前方視的研究として、イリノテカン+テモゾロミドの併用療法で、計量的腫瘍がみられる再発群で

は有効率(CR+PR)を11%,骨髄やMIBGシンチで確認される再発群では有効率(CR+PR)を20%と報告した。また両群を合わせての2年無増悪生存割合(PFS)は13±9%,2年OSは30±10%であった⁶⁾。2010年米国COGから,多施設・前方視的・ランダム化比較研究としてノギテカン+シクロホスファミド群とノギテカン単独群を比較した結果が報告され,併用群(57人)では有効率(CR+PR)を32%,単独群(59人)では19%と報告し,併用群の方が単独群よりも有効であるとした。しかし両群を合わせての3年PFSは4±2%,3年OSは15±4%に過ぎない⁷⁾。

また,2013年にMSKCCから,単独施設・後方視的研究として,イホスファミド+カルボプラチン+エトポシドの併用療法で,新規再発群の有効率(major response+minor response)を82%と報告している⁸⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド:PubMed

検索期間:2000年1月1日~2014年3月31日

検索式:

- | | |
|------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 16,090 件 |
| 2. × relapse | 1,465 件 |
| 3. × therapy | 1,132 件 |

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。

また,PDQ[®]Physician Data Queryに記載されているNeuroblastoma Treatment(PDQ[®])の中のRecurrent Neuroblastomaを参照し,本テーマに関連する文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group Study P9641. J Clin Oncol 2012;30:1842-8.
- 2) Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med 2010; 363:1313-23.
- 3) London WB, Castel V, Monclair T, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. J Clin Oncol 2011;29:3286-92.
- 4) 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 2011;56:578-83.
- 5) Simon T, Längler A, Harnischmacher U, et al.: Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. J Cancer Res Clin Oncol 2007;133:653-61.
- 6) Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and

- temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29:208-13.
- 7) London WB, Frantz CN, Campbell LA, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010;28:3808-15.
- 8) 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* 2013;119:665-71.



CQ19 中枢神経系再発への対応は

【背景】

神経芽腫の中枢神経系再発への対応について検証した。

【推奨】

神経芽腫の中枢神経系再発には、確立した救済療法はなく、予後は非常に不良である。この群に対しては世界的にみても臨床試験に基づく試験的治療は十分に行われていない。緩和ケアも考慮すべきである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

神経芽腫の中枢神経系転移は初発時にはほとんどみられない。しかし、再発時には5～10%に中枢神経系再発がみられ、その予後は極めて不良であり、生存期間中央値は6カ月と報告されている¹⁾。中枢神経系再発は、診断時の腰椎穿刺やMYCN増幅が危険因子としてあげられている^{1,2)}。脳外科療法による手術は、浮腫の軽減や出血の抑制あるいは腫瘍の切除のために行われる。放射線療法としてはmedian 21.6Gyの全脳全脊髄照射(CSI)にOmmayaチューブ内への放射線免疫療法併用16例と局所放射線照射(RT)13例を後方視的に検討したMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの報告では、CSI群では中央値28カ月の追跡で75%の患者が生存していたのに比べ、RT群では13例全ての患者が中央値8.8カ月で死亡していた³⁾。また同じくMSKCCからの報告で、GD2またはB7H3を標的とするモノクローナル抗体にI-131を付着させたものをOmmayaチューブから注入する放射線免疫療法に、CSIと経口temozolomide療法と13cis retinoic acidを併用した集学的治療を21人に行い、17人がmedian 33カ月生存していると報告している⁴⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 16,090 件 |
| 2. × relapse | 1,465 件 |
| 3. × CNS relapse | 48 件 |

この中から本テーマに関連する4文献を選択した。

また、PDQ[®]Physician Data Queryに記載されているNeuroblastoma Treatment(PDQ[®])の中のRecurrent Neuroblastomaを参照し、本テーマに関連する文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Kramer K, Kushner B, Heller G, et al. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer* 2001;91:1510-9.
- 2) Matthay KK, Brisse H, Couanet D, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer* 2003;98:155-65.
- 3) Croog VJ, Kramer K, Cheung NK, et al. Whole neuraxis irradiation to address central nervous system relapse in high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:849-54.
- 4) Kramer K, Kushner BH, Modak S, et al. Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *J Neurooncol* 2010;97:409-18.

CQ20 神経芽腫への分化誘導療法は有効か

【背景】

進行神経芽腫に対する、骨髄破壊的大量化学療法後の分化誘導療法の有効性について検討した。

【推奨】

進行神経芽腫に対する、骨髄破壊的大量治療後の非進行例へ 13-cis retinoic acid (13-cis RA) の有効性が示唆されている。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

434 例の病期 4 症例のうち、骨髄破壊的大量化学療法後 13-cis RA（イソトレチノイン）投与例 130 例と非投与例 128 例で、無病生存率（DFS）が 46%と 29%、（ $P=0.027$ ）と有意に、13-cis RA 投与例の予後が良好であった骨髄破壊的大量化学療法後に存在する微小残存腫瘍を治療するには、13-cis-retinoic acid による分化誘導療法が用いられる。13-cis RA を投与された患者の 5 年無イベント生存率（EFS）は、維持療法を受けなかった患者よりも高かった（42% vs. 31%）が、有意差は認められなかった。両ランダム割り付けに参加した患者について、自家骨髄移植と 13-cis RA に割り付けられた患者の 2 回目のランダム化時からの 5 年全生存率（OS）は 59%で、13-cis RA を投与しない自家骨髄移植に割り付けられた患者では 41%であった。地固め化学療法と 13-cis RA に割り付けられた患者と投与しない地固め化学療法患者の 5 年 OS は 38%と 36%であった²⁾。また、最近では骨髄破壊的大量化学療法後の分化誘導療法レジメンとともに免疫療法が実施される^{3,4)}。

わが国では 13-cis RA の使用が認可されていないので、使用することは現在困難である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990 年 1 月 1 日～2014 年 8 月 31 日

検索式：

- | | |
|----------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 33,793 件 |
| 2. × therapy | 9,876 件 |
| 3. × differentiation | 679 件 |
| 4. × clinical trial | 30 件 |

この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) 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* 1999;341:1165-73.

- 2) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27:1007-13.
- 3) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1324-34.
- 4) Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol* 2012;30:3264-70.

CQ21 神経芽腫への免疫療法は有効か

【背景】

神経芽腫への免疫療法について検証した。

【推奨】

大量化学療法後の非進行病変の高リスク群神経芽腫に対し、抗 GD2 抗体の有効性が示されている。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

米国 COG は 2001～2009 年の期間で、寛解導入化学療法・外科療法・放射線治療・大量化学療法と自家造血細胞移植療法を施行した後に進行病変がない状態の患者を対象とし、キメラ抗 GD2 抗体 ch14.18 と GM-CSF およびインターロイキン-2・イソトレチノインを併用投与する群と、イソトレチノインだけを投与する群にランダム化比較試験第Ⅲ相試験を行った。226 例がランダム化比較試験に登録され、免疫療法群 113 例と対照群 113 例で試験が開始された。その結果、2 年無イベント生存率（EFS）は免疫療法群で 66±5%，対照群で 46±5%（ $P=0.01$ ），2 年全生存率（OS）では免疫療法群で 86±4%，対照群で 75±5%（ $P=0.02$ ）と報告し、抗 GD2 抗体を含む免疫療法の有効性を示した¹⁾。

抗 GD2 抗体以外の免疫療法は、新たな治療選択肢として多くの研究者が新規治療法の開発を目指しているが、まだ少数の薬剤でしか臨床的検討が行われていない。多くの候補療法はその有効性が確立していない。Ganglioside を標的とするワクチン療法や Chimeric Antigen Receptor を使用する免疫療法、あるいは MYCN や ALK を標的とする治療法などが模索されているが、いずれも研究段階である²⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. neuroblastoma 16,090 件
2. × immunotherapy 418 件
3. × high risk 99 件

この中から本テーマに関連する 2 文献を選択した。

また、PDQ[®] Physician Data Query に記載されている Neuroblastoma Treatment (PDQ[®]) 中の Treatment of High-Risk Neuroblastoma を参照し、本テーマに関連する文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1324-34.
- 2) Mackall CL, Merchant MS, Fry TJ. Immune-based therapies for childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:693-703.

医学博士

CQ22 神経芽腫への MIBG 治療は有効か，その適応は

【背景】

MIBG 治療は，高リスク神経芽腫の治療の一部として，治療プロトコールの様々なタイミングで施行されている。MIBG 治療の有用性と適応について検討した。

【推奨】

MIBG 治療の有効性は再発・難治例で示されているが，初発例に対する有効性は明らかでない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

MIBG 治療は，再発・難治神経芽腫症例に使用され，10～50%の有効性が報告されている。1998年に報告された単剤投与の phase I スタディでは，再発・難治症例 30 例の 37% に有効であった¹⁾。また，164 例の再発・難治症例に対する phase II スタディでは，18 mCi/kg を使用し，自家造血細胞の救援を併用し，36%の有効性（CR+PR）が得られている²⁾。

最近では初発症例に対しても，臨床試験として施行されている³⁾。COG-ANBL09P1 では，新規診断の高リスク神経芽腫に対して¹³¹I-MIBG 治療を含むパイロット試験を行っている。このパイロット研究では 5 サイクルの多剤化学療法および¹³¹I-MIBG の投与を含む寛解導入化学療法レジメンを行い，ブスルファン/メルファランによる自家末梢血細胞移植および外照射療法を行うもので，その耐容性と実行可能性が評価される。

MIBG 治療は，ラジオアイソトープを用いるため，被曝の問題から 2～7 日間の隔離が必要となる。そのため，低年齢の患者では適応しにくい治療法といえる。

主な副作用は，血液学的毒性であり，非血液毒性としては，粘膜障害，下痢，腎機能障害などがある³⁾。造血細胞の救援を行わない場合の最大耐用量は 12 mCi/kg とされ，18 mCi/kg 使用する場合は，自家末梢血細胞移植などの併用が行われている。移植前処置に組み合わせた場合，合併症による死亡例も報告されている。

ヨウ化カリウムで甲状腺被曝を予防するものの，短期的には甲状腺機能障害は 52% の患者に発症すると報告されている。長期的には，15 年の観察期間で，甲状腺機能障害は 80% を超える頻度で発症するという報告があり⁴⁾，長期フォローアップが重要である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. neuroblastoma 16,094 件
2. × MIBG therapy 225 件

この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。

また、特に重要であると考えられた 1998 年の 1 文献を加えた。

【参考文献】

- 1) Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16:229-36.
- 2) Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1054-60.
- 3) Bleeker G, Schoot RA, Caron HN, et al. Toxicity of upfront ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) therapy in newly diagnosed neuroblastoma patients: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1711-7.
- 4) Clement SC, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, et al. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with ^{131}I -Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1833-8.

CQ23 治療効果判定の方法は

【背景】

神経芽腫による治療効果判定方法の有効性を検証した。

【推奨】

治療反応性は予後に関連している。高リスク患者では、MIBGなどで治療効果判定を行うことを推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

治療導入後に骨髄中に腫瘍細胞が残存していることは予後不良であるので、MRD（微小残存病変）検出の感度に依存する¹⁻³⁾。高リスク患者では、腫瘍体積の減少率、分裂細胞数の減少と組織学的分化度の亢進も予後と相関する^{4,5)}。同様に、寛解導入療法終了後のMIBG陽性細胞の残存は予後不良マーカーとなる⁶⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年8月31日

検索式：

- | | |
|----------------------|----------|
| 1. neuroblastoma | 33,793 件 |
| 2. × treatment | 14,096 件 |
| 3. × response marker | 205 件 |
| 4. × clinical trial | 30 件 |

PDQ[®] Physician Data Query に記載されている Neuroblastoma の中の Treatment に記載されている Response to treatment を参照し、本テーマに関連する 6 文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Burchill SA, Lewis IJ, Abrams KR, et al. Circulating neuroblastoma cells detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction for tyrosine hydroxylase mRNA are an independent poor prognostic indicator in stage 4 neuroblastoma in children over 1 year. *J Clin Oncol* 2001;19:1795-801.
- 2) Seeger RC, Reynolds CP, Gallego R, et al. Quantitative tumor cell content of bone marrow and blood as a predictor of outcome in stage IV neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:4067-76.
- 3) Bochennek K, Esser R, Lehrnbecher T, et al. Impact of minimal residual disease detection prior to autologous stem cell transplantation for post-transplant outcome in high risk neuroblastoma. *Klin Padiatr* 2012;224:139-42.

- 4) Yoo SY, Kim JS, Sung KW, et al. The degree of tumor volume reduction during the early phase of induction chemotherapy is an independent prognostic factor in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2013; 119:656-64.
- 5) George RE, Perez-Atayde AR, Yao X, et al. Tumor histology during induction therapy in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:506-10.
- 6) Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med* 2013;54:541-8.



CQ24 眼球クローヌス/ミオクローヌス症候群への対応は

【背景】

神経芽腫の患児ではまれに、腫瘍に随伴した神経所見として、小脳性運動失調、眼球クローヌス/ミオクローヌス症候群 (opsoclonus-myoclonus syndrome : OMS) が認められる。その対処法について検討した。

【推奨】

眼球クローヌス/ミオクローヌス症候群を伴う症例の生命予後は良好であるが、神経症状に関する有効な治療法は確立されていない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

OMS の発症頻度は、全神経芽腫の 1~3%と報告されており、逆に OMS を認める症例の 40~50%以上に神経芽腫が発見されるという^{1,2)}。発症原因に関しては、免疫学的な機序が考えられているが、未だ十分に解明されていない。

原発腫瘍には典型的には、リンパ球が散在性に浸潤し、組織学的にも分化している腫瘍が多い³⁾。MYCN非増幅など、生物学的特性も良好な腫瘍である場合が多く、腫瘍の性状からは、良好な生命予後であることが多い。

治療としては、原発巣の摘出によって臨床症状が改善する場合もあるが、多くの場合は対症療法が必要となる⁴⁾。副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)やデキサメタゾンなどのステロイド療法が奏効することが多いが、減量とともに症状が再燃する例も認められる。その他、血漿交換、 γ -グロブリン、リツキシマブなどを用いて効果が得られる症例もある^{1,2,5)}。

しかし、治療によっても神経学的に長期の合併症を残す症例があり、精神運動遅滞などの広汎性後遺神経障害および認知障害を来す^{1,2,4,6)}。POGからの報告では、神経学的合併症を残さなかった 9 例中 6 例が化学療法を行っていたとされるが、少数例の報告であり、大規模な調査が必要である⁶⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 2000 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 3 月 31 日

検索式 :

1. neuroblastoma 16,094 件
2. × opsoclonus 128 件

この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

また、重要と考えられた 1997 年の 1 文献を加えた。

【参考文献】

- 1) Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:612-22.
- 2) Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, et al. Investigating neuroblastoma in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Dis Child* 2012;97:461-3.
- 3) Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett* 2005;228:275-82.
- 4) Cooper R, Khakoo Y, Matthay KK, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:623-9.
- 5) Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109:86-98.
- 6) Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:585-93.
- 7) Russo C, Cohn SL, Petruzzi MJ, et al. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:284-8.

7章

横紋筋肉腫

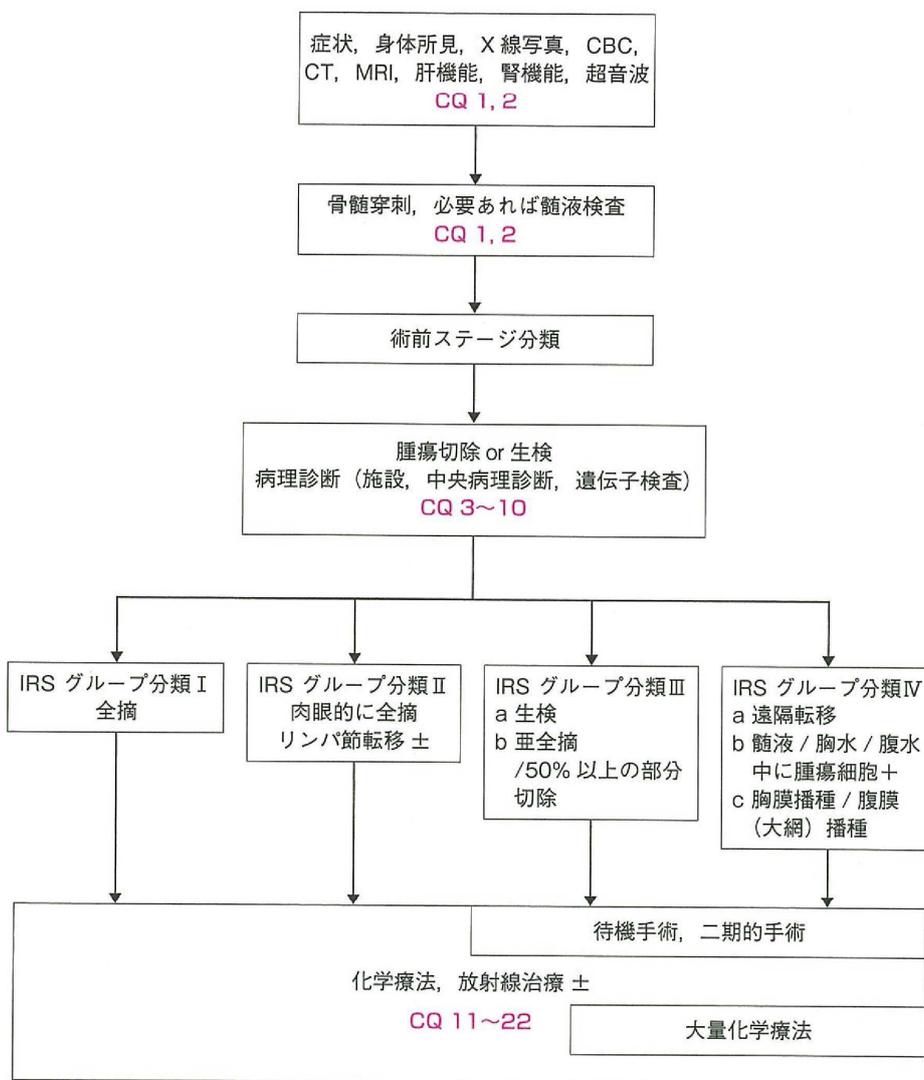
診療ガイドライン

【はじめに】

将来骨格筋を形成する，あるいは，悪性転化後に骨格筋分化能を発現した胎児の中胚葉または間葉組織に由来する，骨格筋の形質を有する悪性腫瘍である。軟部悪性腫瘍としては小児で最も多い。わが国では，年間 50～100 例の小児例が発症している。全身のあらゆる部位から発生するが，泌尿生殖器，傍髄膜・眼窩を含む頭頸部，四肢が好発部位である。局所の腫脹，疼痛，腫瘍による圧迫症状を呈する。病理組織学的亜型（胞巣型あるいは胎児型），治療前ステージ分類と手術後グループ分類により，リスク分類され，層別化された治療が行われる。手術，放射線治療，化学療法の組み合わせが標準治療である。手術については，初発時は，全摘除により機能や整容面が著しく損なわれる手術は推奨されない。一方で，局所再発の治療においては，可能な限り外科的切除を行うことにより予後の改善が期待される。放射線感受性の高い腫瘍であるので，胎児型の Group I 症例を除いて，全症例に放射線治療が必要である。化学療法については，ビンクリスチン，アクチノマイシン D，シクロホスファミドの三剤併用を行う VAC 療法が長期成績の判明している標準療法である。欧米や日本の横紋筋肉腫スタディグループの成績では，3 年無増悪生存率が，低リスク群で 80～100%，中間リスクで 50～80%，高リスクで 30～50%となっている。長期生存した症例では，長期合併症として，男性では総投与量 8～9g/m² 以上の高用量のシクロホスファミド投与を受けた場合は不妊について，また，放射線治療を受けた場合は局所の成長障害，二次がん，について留意する必要がある。

横紋筋肉腫

I 診療アルゴリズム



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 横紋筋肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ2 PETは転移巣や腫瘍生存 (viability) の診断に有用か
- ▶ CQ3 生検と一期的手術の適応
- ▶ CQ4 傍精巣腫瘍の場合の病期を決定するための同側後腹膜リンパ節切除 (SIRPLND)は再発を減少させるか
- ▶ CQ5 リンパ節郭清の範囲, 方法と意義は
- ▶ CQ6 化学療法前腫瘍再切除 (PRE) の適応は
- ▶ CQ7 頭頸部原発腫瘍に対する手術方針はどのようなものか
- ▶ CQ8 四肢原発腫瘍に対する手術方針は
- ▶ CQ9 膀胱・前立腺原発腫瘍に対する切除方針は
- ▶ CQ10 遠隔転移巣に対する局所治療の方針は
- ▶ CQ11 放射線治療の至適開始時期, 基本方針は
- ▶ CQ12 頭頸部, 眼窩, 傍髄膜原発腫瘍に対する放射線治療を化学療法と同時に開始する適応は
- ▶ CQ13 強度変調放射線治療 (IMRT), 陽子線治療の適応は
- ▶ CQ14 低リスクに対する標準的化学療法は
- ▶ CQ15 中間リスクに対する標準的化学療法は
- ▶ CQ16 高リスク群に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ17 高リスク群に対する自家造血細胞救援併用大量化学療法は有効か
- ▶ CQ18 再発後治療の化学療法レジメンにはどのようなものがあるか
- ▶ CQ19 再発腫瘍に対する局所治療の役割は
- ▶ CQ20 有効な分子標的治療は
- ▶ CQ21 肝静脈閉塞症 (VOD) の診断基準にはどのようなものがあるか
- ▶ CQ22 標準治療による長期合併症や再発の経過観察はどのように行うか

III 推 奨

CQ1 横紋筋肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

【背景】

横紋筋肉腫においては、治療前ステージ分類（表 1）、術後グループ分類（表 2）、組織型によりリスク分類（表 3）を決定し層別化治療を行う。表 3-a に、世界的に最も歴史が古く、大規模な横紋筋肉腫治療研究グループである米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) の第 5 世代臨床研究 (IRS-V: 1997～2004 年) のリスク分類を示す。病理組織亜型、治療前ステージ分類 (Stage)、術後グループ分類 (Group) と年齢により、低リスク A 群、低リスク B 群、中間リスク群、高リスク群の 4 つのリスク群に分類され、層別化治療研究が行われた^{1,2)}。IRS-V の高リスク群では新規治療の探索としての臨床試験が行われたため、高リスク群の中では予後良好で、これまでの標準治療でも予後が期待できる 10 歳未満の胎児型 Group IV 症例は中間リスク群に組み込まれた。わが国では、日本横紋筋肉腫研究グループ (Japan Rhabdomyosarcoma Study group : JRSG) を設立し、事前に行った後方視的調査結果³⁾をもとに、成績の不良な胞巢型 Stage 2,3, Group III を高リスク群に組み込み、表 3-b のように改変したリスク分類を用い、2004 年より、わが国で最初の横紋筋肉腫の全国共同治療研究を行った。IRSG はその後、米国 Children Oncology Group (COG) に組み込まれ、Soft Tissue Sarcoma committee (STS) として、第 6 世代以降のスタディを続けている。表 3-c に最近の STS のリスク分類を示す^{2,4)}。IRS-V では低リスク B 群であった集団の一部の治療成績が良好であるため低リスク A 群に相当する Low subset 1 に含まれ、IRS-V では中間リスク群であった 10 歳未満の胎児型 Group IV が高リスク群に分類されている⁵⁾。

表 1 IRS-V TNM ステージ分類

Stage	原発部位 (Sites)	T	Size	N	M
1	眼窩、頭頸部 (傍髄膜を除く)、 泌尿生殖器 (膀胱、前立腺を除く)、 胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、 他 (体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、 腹腔内、消化管、胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、 他 (体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、 腹腔内、消化管、胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N1	M0
			b	N1 or N0 or Nx	M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

- | | |
|---------------|---|
| 1. 原発腫瘍 (T) | T1: 原発部位に限局
T2: 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着 |
| 2. 大きさ (Size) | a: 最大径で 5 cm 以下
b: 最大径で 5 cm を超える |
| 3. 領域リンパ節 (N) | N0: リンパ節転移なし
N1: 領域リンパ節に転移あり (画像または理学所見上)
Nx: 転移の有無は不明 (特に領域リンパ節転移の評価困難な部位) |
| 4. 遠隔転移 | M0: なし
M1: あり |

表2 IRS グループ分類

グループ分類	
I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて（筋膜を越えて）周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も、意図せず偶発的に採取したリンパ節も含め、いかなる領域リンパ節にも組織学的に転移を認めないこと
II	肉眼的に全摘除された領域内進展（evidence of regional spread）腫瘍（組織学的残存腫瘍） a. 原発巣の切除断端に顕微鏡的腫瘍残存があるが、領域リンパ節に転移を認めない（N0） b. 組織学的に原発巣の完全切除を行ったが、郭清した領域リンパ節に組織学的に転移を認め（N1）、かつ最も遠位の郭清領域リンパ節には転移のないことを組織学的に確認 c. 領域リンパ節に転移を認め、かつ原発巣切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認める、または、原発巣切除断端の顕微鏡的腫瘍遺残の有無に関わらず、郭清した最も遠位の領域リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分摘除を施行
IV	a. 遠隔転移（肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など）を認める b. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 c. 胸膜播種、腹膜（大網）播種を伴う

表3-a IRS-V リスク分類

胎児型	I	II			III				IV	
		a	b	c	眼窩		眼窩以外		10歳未満 Inter	10歳以上 High
		N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1		
1（予後良好部位）	Low A						Low B			
2（不良部位）							Intermediate			
3（不良部位）	Low B									
4（遠隔転移）										

胞巣型	I	II			III				IV	
		a	b	c	眼窩		眼窩以外		10歳未満 Inter	10歳以上 High
		N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1		
1（予後良好部位）	Intermediate									
2（不良部位）										
3（不良部位）										
4（遠隔転移）										High

表 3-b JRS-I リスク分類

胎児型	I	II			III				IV
		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
		NO NX	N1	N1	NO NX	N1	NO NX	N1	
1 (予後良好部位)	Low A				Low B				
2 (不良部位)					Intermediate				
3 (不良部位)	Low B								
4 (遠隔転移)									High

胞巣型	I	II			III				IV
		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
		NO NX	N1	N1	NO NX	N1	NO NX	N1	
1 (予後良好部位)	Intermediate								
2 (不良部位)				High					
3 (不良部位)									
4 (遠隔転移)									High

表 3-c ARST 0331, 0431, 0531 (IRS-VI) リスク分類

胎児型	I	II			III				IV
		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
		NO NX	N1	N1	NO NX	N1	NO NX	N1	
1 (予後良好部位)	Low subset 1			Low subset 2					
2 (不良部位)				Intermediate					
3 (不良部位)	Low subset 2								
4 (遠隔転移)									High

胞巣型	I	II			III				IV
		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
		NO NX	N1	N1	NO NX	N1	NO NX	N1	
1 (予後良好部位)	Intermediate								
2 (不良部位)				High					
3 (不良部位)									
4 (遠隔転移)									High

【推奨】

治療前ステージ分類と術後グループ分類，組織型によりリスク分類を決定し層別化治療を行う。その決定のために画像検査（CT，MRI，核医学検査），骨髓検査，髄液検査（傍髄膜症例）を施行後，腫瘍切除または生検を行い，融合遺伝子検索も含めた病理学的検索を行うことが強く推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

背景に記した組織型，Stage，Group，リスク分類の決定のため，横紋筋肉腫が疑われた場合，生検を行う前に，血液検査，尿検査，画像検査（CT，MRI，PET-CT，タリウムシンチ，骨シンチ），骨髓検査，髄液検査（傍髄膜症例）を行い，全身検索を行う。腫瘍切除，生検前にカンサーボードを行い，組織採取法（針生検は診断に十分な組織が採取できな

い可能性が高く、開放生検が原則である)、検体処理(全てをホルマリン処理せず、融合遺伝子検索のために、一部を凍結検体として保存する)、その後の治療について決定しておく。四肢原発腫瘍においては、領域リンパ節への転移が多く、原発腫瘍以外に領域リンパ節の生検を行うことが望ましい⁶⁾。また、10歳以上の傍精巣原発腫瘍においては、後腹膜リンパ節郭清を必要とする⁷⁾。生検後に横紋筋肉腫と判明し化学療法開始前に再切除が可能な場合、化学療法前腫瘍再切除(pretreatment reexcision: PRE)が推奨される。

病理組織学的には胎児型と胞巣型に分類され、胞巣型はさらに *PAX3-FOXO1 (FKHR)*, *PAX7-FOXO1*, *PAX3-NCOA1* などの融合遺伝子陽性例と陰性例に分類される。胞巣型は胎児型と比べて予後不良であり、中でも *PAX3-FOXO1* 融合遺伝子を有する、転移をきたした進行症例の予後は極めて不良である⁸⁾。*PAX-FOXO1* 融合遺伝子陰性胞巣型横紋筋肉腫と胎児型横紋筋肉腫は分子生物学的に類似しており、また、融合遺伝子陽性例と比較して予後良好である⁹⁾。現状では、胞巣型と胎児型に分けた分類が行われているが、将来的に、予後と関連した分類として、*PAX-FOXO1* 融合遺伝子の有無により分類されるようになる可能性がある^{2,10)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド: PubMed

検索期間: 1985年1月1日~2014年7月31日

検索式:

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. × stage | 521 件 |
| 3. × group | 1,116 件 |
| 4. × risk stratification | 30 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. *Sarcoma* 2001;5:9-15.
- 2) Arndt CA. Risk stratification of rhabdomyosarcoma: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013:415-9.
- 3) Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, et al. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol* 2007; 12:137-45.
- 4) Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60: 1001-8.

- 5) Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:5-10.
- 6) La TH, Wolden SL, Rodeberg DA, et al. Regional nodal involvement and patterns of spread along in-transit pathways in children with rhabdomyosarcoma of the extremity: a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1151-7.
- 7) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg* 2001;10:146-52.
- 8) Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002;20:2672-9.
- 9) Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010;28:2151-8.
- 10) Skapek SX, Anderson J, Barr FG, et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1411-7.

CQ2 PETは転移巣や腫瘍生存（viability）の診断に有用か

【背景】

PETは、成人がんの転移巣の診断や腫瘍生存（vaibility）の評価に有用とされ、実施されている検査である。横紋筋肉腫においても検討され、その有用性と注意点が報告されつつある。

【推奨 1】

PETは転移巣の診断に有用か？（病期診断に有用か？）

PET-CTは、転移巣の検出に有用であり、治療開始前の病期診断のために実施することを推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説 1】

FDG-PET-CTと従来の検査（全身CT、MRI、^{99m}Tcによる骨シンチグラフィ、胸部X線など）の後方視的な比較検討により、転移病変の検索において、従来の検査に比べ、PET-CTは、感度、特異度とも概ね高いと報告されている¹⁻⁴。肺転移については、従来のthin-sliceのCTに比べ、PET-CTの感度が低いと報告されており、注意が必要である^{1,2}。2011年版より、後方視的な解析や症例報告は増加したが、前方視的な検討の報告がない。

【推奨 2】

PETは治療後の腫瘍生存（viability）の診断に有用か？

PETの治療後の腫瘍生存の診断については、造影CT、MRIなどの従来の検査より有効性が高く、実施すること推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説 2】

小児、AYA(adolescents and young adults)の13例の横紋筋肉腫におけるPETと通常の画像検査（MRI of the primary site, whole-body CT, and bone scintigraphy）による、化学療法3コース後の治療早期反応性の評価では、RECISTと画像解析による治療評価を行い、PET-CTでは92%の明確な反応が評価できたのに対し、従来の検査では84%である。CRの評価はPET-CTで69%が可能であったのに対し、従来の検査では8%と腫瘍のviabilityについてPETによる評価の有用性が報告されている³。一方で、治療開始早期のPET-CTの評価94例の横紋筋肉腫において、第15週の化学療法後の放射線治療前と放射線治療後のPETによる原発腫瘍の局所無再発率について検討された。局所無再発率は、RT前のPET陰性例97%、陽性例81%、RT後のPET陰性例94%、陽性例75%であり、放射線治療前後でのPET陰性例での局所無再発率は高いが、RT前後のPET陽性例においても81%、75%が局所再発しないため、すぐに治療介入せず、注意深く観察することが

提案されるなど，治療開始早期の PET-CT での腫瘍生存の評価による局所再発の推定には十分な注意が必要である⁵⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. × pet 77 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, et al. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1128-34.
- 2) Ricard F, Cimarelli S, Deshayes E, et al. Additional Benefit of F-18 FDG PET/CT in the staging and follow-up of pediatric rhabdomyosarcoma. *Clin Nucl Med* 2011;36:672-7.
- 3) Eugene T, Corradini N, Carlier T, et al. 18F-FDG-PET/CT in initial staging and assessment of early response to chemotherapy of pediatric rhabdomyosarcomas. *Nucl Med Commun* 2012;33:1089-95.
- 4) Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009;23:155-61.
- 5) Dharmarajan KV, Wexler LH, Gavane S, et al. Positron emission tomography (PET) evaluation after initial chemotherapy and radiation therapy predicts local control in rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84: 996-1002.

CQ3 生検と一期的手術の適応は

【背景】

横紋筋肉腫に対する外科療法としては生検と一期的手術があるが、診断を目的とするものと治療を目的とするものに応じて、また腫瘍の部位などを考慮して適応を決定する必要がある。

【推奨】

一期的に腫瘍の完全切除が可能で機能障害が許容範囲である場合には腫瘍摘出が強く推奨されるが、完全切除が不能な場合などでは生検が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

CT, MRI などの画像検査により完全摘出が可能であると判断される局所性の腫瘍に対しては一期的手術による完全摘出が推奨されるが、機能温存あるいは整容的な障害が許容しうることが原則である¹⁾。腫瘍が大きく手術侵襲が大きい場合や部位的に摘出不能（例：眼窩、傍髄膜部など）の場合など、腫瘍生検にとどめる。生検後、化学療法を行い腫瘍縮小後に待機手術を行うことにより切除率の向上を図る。また手術時に明らかな腫瘍遺残がある場合にはチタニウムの clip でマーキングを行うことも推奨される。

以下の場合、腫瘍生検が推奨される。

- 1) 完全摘出不能
 - 2) 腫瘍発生部位
 - a) 眼窩
 - b) 傍髄膜
 - c) 腔
 - d) 胆道系, 傍脊椎
- などで、外科的摘出が不能の場合

生検方法としては開創による 1cm 角程度の腫瘍組織採取が望ましく、針生検は正確な診断が難しい場合があるので推奨されない。組織診断用の検体と同時に、キメラ遺伝子の検索などの分子生物学的診断用の凍結検体採取を行うことが推奨される。また staging のための所属リンパ節生検は特に四肢や 10 歳以上の傍精巣原発では重要である²⁾。しかし CT や PET などの画像検査所見と病理所見との一致率に関しては現時点で行われているスタディでは高いとは言えない³⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. 1 × biopsy 4,892 件
3. 1 × surgery 2,780 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Okcu MF, Hicks J, Horowitz M. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in childhood and adolescence: Clinical presentation, diagnostic evaluation, and staging. UptoDate 18.2 June, 11, 2009
- 2) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg 2001;10:146-52.
- 3) Alcorn KM, Deans KJ, Congeni A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in pediatric soft tissue sarcoma patients: Utility and concordance with imaging. J Pediatr Surg 2013;48:1903-6.

CQ4 傍精巣腫瘍の場合の病期を決定するための同側後腹膜リンパ節切除 (SIRPLND)は再発を減少させるか

【背景】

傍精巣原発の横紋筋肉腫の病期を決定するために、腫瘍側の精巣動静脈ならびに腎静脈レベルまでの範囲でリンパ節を含む組織を郭清することを staging ipsilateral retroperitoneal lymph node dissection(SIRPLND)という。術後グループ分類のために SIRPLND を行う必要性について考慮しなければならない。

【推奨】

10歳以上の傍精巣原発症例では SIRPLND を行うことが推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

10歳未満の症例では CT 上領域リンパ節腫大がない、あるいはグループ I である場合には SIRPLND は必要としないが、CT 上リンパ節腫大を認める例では SIRPLND を行う。IRS-III と IV 研究における傍精巣原発横紋筋肉腫では、10歳以上の症例では SIRPLND を実施しないことにより再発率が上昇するため、SIRPLND を行うべきとされた。これは SIRPLND を行った IRS-III 研究のグループ I, II の 10歳以上の症例では 3年無病生存率が 92%であったのに比べ、行わなかった IRS-IV では 86%であったことによるものである¹⁾。

一方 1973~2009年までの 255例を検討した SEER データベースの解析では、初発年齢 10歳以上の患者の場合、所属リンパ節の転移(N1)は 13%で、それ以下の年齢の 4%に比し約 3.2倍と高頻度であり、retroperitoneal lymph node dissection(RPLND)にて 10歳未満では郭清群と非郭清群の 5年全生存率はそれぞれ 100%と 97%と有意差は認められなかったが($P=0.37$)、10歳以上では非郭清群 64%に対して郭清群では 86%と有意差($P=0.019$)を認めたとしている²⁾。

SIRPLND を行う際は射精機能に配慮して操作範囲の交感神経の温存に努める。

十分経験のある外科医であれば腹腔鏡下の SIRPLND も許容される。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 1985年1月1日~2014年7月31日

検索式 :

1. rhabdomyosarcoma 8,667件
2. × lymph node dissection 115件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg* 2001;10:146-52.
- 2) Dang ND, Dang PT, Samuelian J, et al. Lymph node management in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma: a population-based analysis. *Cancer* 2013; 119:3228-33.

医学博士

CQ5 リンパ節郭清の範囲，方法と意義は

【背景】

初回手術において術後グループ分類は治療方針の決定の上で極めて重要であるため，原則的に所属リンパ節転移の有無についてサンプリングを行う。

【推奨】

臨床的あるいは画像診断上で腫大したリンパ節がなければ，必ずしも郭清が必要とは限らないが，画像上あるいは術中所見により腫大が認められる場合には積極的にサンプリングを行い¹⁾，切除可能なリンパ節は摘除を行うことを推奨する。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル)：2B

【解説】

郭清については傍精巣原発では SIRPLND を行った IRS-III のスタディに比べて行わなかった IRS-IV の生存率が悪化したため，現在では SIRPLND を推奨している。SIRPLND を行った IRS-III 研究のグループ I, II の 10 歳以上の症例では 3 年無病生存率が 92%であったのに比べ，行わなかった IRS-IV では 86%であった²⁾。また初発年齢 10 歳以上の患者の場合，所属リンパ節の転移(N1)は 13%でそれ以下の年齢の 4%に比し，約 3.2 倍と高頻度である³⁾。

会陰部，肛門部の原発の症例では 46%に鼠径リンパ節への転移がみられ予後不良である。さらに，初診年齢が 10 歳以上では転移率が 64%であり，IRS-IV では 5 年全生存率 33%と予後不良である。リンパ節郭清も考慮する⁴⁾が，有効性については明らかではない。

膀胱，前立腺原発の場合は初回生検の際に総腸骨動脈周囲リンパ節と傍大動脈リンパ節のサンプリングも行い，また他に臨床的に転移を疑うリンパ節があればこれも生検することが望ましい。有効性については明らかではない。

四肢では病期分類には所属リンパ節の評価は欠かせない因子であるため原則的に領域リンパ節の転移の有無をサンプリングする^{5,6)}。IRS-V 外科治療ガイドラインでは臨床的にリンパ節転移が考えられれば，所属リンパ節郭清をする前に，臨床的転移部位のより近位でリンパ節生検を行うこと，すなわち上肢の場合には同側の鎖骨上窩（斜角筋）リンパ節の生検，下肢の場合は腸骨と傍大動脈リンパ節の双方，もしくはどちらかのリンパ節の生検を行うことが推奨されている。これらのリンパ節に転移があれば，所属リンパ節転移ではなく。遠隔転移とみなす。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件

2. × lymph node dissection 115 件

この中からテーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Alcorn KM, Deans KJ, Congeni A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in pediatric soft tissue sarcoma patients: Utility and concordance with imaging. *J Pediatr Surg* 2013;48:1903-6.
- 2) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg* 2001;10:146-52.
- 3) Dang ND, Dang PT, Samuelian J, et al. Lymph node management in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma: a population-based analysis. *Cancer* 2013; 119:3228-33.
- 4) Blakely ML, Andrassy RJ, Raney RB, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV : Prognostic factors and surgical treatment guidelines for children with rhabdomyosarcoma of the perineum or anus: a report of Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV, 1972 through 1997. *J Pediatr Surg* 2003; 38:347-53.
- 5) McMulkin HM, Yanchar NL, Fernandez CV, et al. Sentinel lymph node mapping and biopsy: a potentially valuable tool in the management of childhood extremity rhabdomyosarcoma. *Pediatr Surg Int* 2003;19:453-6.
- 6) De Corti F, Dall'Igna P, Bisogno G, et al. Sentinel node biopsy in pediatric soft tissue sarcomas of extremities. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:51-4.

CQ6 化学療法前腫瘍再切除（PRE）の適応は

【背景】

初回手術において明らかな腫瘍遺残があり、再切除で腫瘍全摘が可能と考えられる場合、および切除断端が組織学的に陽性の場合には、術後化学療法や放射線治療を行う前に再手術による完全切除を行うことが望ましい。これを化学療法前腫瘍再切除(pretreatment reexcision : PRE)という¹⁾。

【推奨】

初回手術が生検のみ、あるいは腫瘍遺残がみられ、再切除で腫瘍全摘が可能と考えられる場合、および切除断端が組織学的に陽性の場合には PRE を行うことが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

PRE により完全切除となった場合には術後グループ分類が変更となり術後治療も軽減される。四肢、体幹、傍精巣原発の腫瘍に関しては PRE の適応が言及されている²⁾。ただし、四肢については化学療法後広範切除による全摘が可能であるなら初回手術における PRE としての切断は回避が望ましい。また傍精巣の場合は経陰囊的に腫瘍が横紋筋肉腫と想定されずに切除され、術後の病理診断で横紋筋肉腫と診断されたような場合に、陰囊皮膚などの切除を治療前の再切除として施行することは積極的に行われるべきである³⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. × excision | 345 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Hays DM, Lawrence W Jr, Wharam M, et al. Primary reexcision for patients with 'microscopic residual' tumor following initial excision of sarcomas of trunk and extremity sites. J Pediatr Surg 1989;24:5-10.
- 2) Andrassy RJ, Corpron CA, Hays D, et al. Extremity sarcomas: an analysis of prognostic factors from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. J Pediatr Surg 1996;31:191-6.
- 3) Cecchetto G, De Corti F, Rogers T, et al. Surgical compliance with guidelines for

paratesticular rhabdomyosarcoma (RMS). Data from the European Study on non-metastatic RMS. J Pediatr Surg 2012;47:2161-2.



CQ7 頭頸部原発腫瘍に対する手術方針はどのようなものか

【背景】

頭頸部原発横紋筋肉腫の手術については可能であれば広範囲切除が適切である。しかし、広い切除縁を取るとは傍髄膜などでは一般的に不可能であり、傍髄膜以外の頭頸部でも頭頸部の浅い部位に発生した患者を除いて一般的には難しい。

【推奨】

頭頸部原発横紋筋肉腫の手術は広範囲切除を行うことが難しい場合は、可能であれば化学療法、放射線治療などにより腫瘍の縮小を図った後の二次的切除が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

いずれの部位もまず生検を行う。化学療法、放射線治療などにより腫瘍の縮小を図った後に、経験のある専門チームにより整容的、機能的に許容範囲内での切除が推奨される。切除縁を十分にとることができなかった場合には周囲の正常組織より複数個所の生検を行い、病理所見を確認することも推奨される。また頭頸部原発腫瘍においてリンパ節転移はまれであり、臨床的にリンパ節の腫脹が認められなければ郭清は必ずしも必要ではない。腫脹している場合には生検を行う。

前・中頭蓋底（鼻部，副鼻腔，側頭下窩とその隣接部位）の腫瘍に対する頭蓋顔面外科手術は、経験ある専門チームにより行うことができるが、手術により整容性や機能が損なわれる可能性は十分に考慮する。

眼窩原発腫瘍は他部位原発のものより予後良好であり、眼球温存を優先し、まず生検を行う。局所再発した場合、転移巣が制御されていれば眼球も含めた眼窩内容の全摘術が推奨される。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|----------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × surgery | 2,780 件 |
| 3. 2 × head and neck | 308 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Merks JHM, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in

pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol* 2014;25:231-6.

- 2) Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. International Society of Paediatric Oncology Sarcoma Committee, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group, German Collaborative Soft Tissue Sarcoma Group : Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol* 2001;19:197-204.
- 3) Raney B, Huh W, Hawkins D, et al. Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group, Arcadia, CA : Outcome of patients with localized orbital sarcoma who relapsed following treatment on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols-III and -IV, 1984-1997: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:371-6.

CQ8 四肢原発腫瘍に対する手術方針は

【背景】

四肢原発の横紋筋肉腫はリンパ節転移や遠隔転移の頻度が比較的高く、組織型も予後不良型（胞巣型）の頻度が高い。リンパ節転移の頻度は約 50%ともいわれる^{1,2)}。四肢では一般的に軟部組織を大きく合併切除するか、筋の一区画を全摘除することによって、局所制御に必要な広範なマージンを得ることが可能であるが、腫瘍の大きさや浸潤の程度に応じて、筋肉を起始部から付着部まで全て切除することを回避するように努める。

【推奨】

可能である限り、機能を温存するよう配慮した手術を行うことが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

軟部肉腫に対するサージカルマージンに関しては Association of Directors of Anatomic and Surgical pathology guideline(1999)³⁾では 2cm 以上とることが推奨されているが、European Society for Medical Oncology(2010 年)⁴⁾では 1cm（anatomic barrier がある部位ではさらに小さくすることが可能）とされている。主要な血管に腫瘍が浸潤している場合でも、患肢切断を回避する必要があるときには、血管移植片を用いて患肢温存を図ることも可能である。他にも患肢温存が可能となる方法があれば適用してよい。

四肢発生の中でも再発や死亡率が高いのは、初回手術で肉眼的に腫瘍が残存した術後グループ分類 III である。生検のみ、あるいは極めて小さい範囲での切除のみにとどまった場合、機能などを大きく損なうことが無ければ、術後グループ分類 I あるいは II の状態にするために追加切除（PRE）を施行すべきである。

領域リンパ節の評価は病期分類を行う上で重要となるので、臨床的にリンパ節転移がないものでも下肢原発であれば大腿三角のリンパ節、上肢原発であれば腋窩リンパ節のサンプリングを行う。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. × extremity 423 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Paulino AC, Pappo A. Alveolar rhabdomyosarcoma of the extremity and nodal metastasis: Is the in-transit lymphatic system at risk? *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1332-3.
- 2) Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 2000;35:317-21.
- 3) Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Virchows Arch* 1999;434:187-91.
- 4) Casali PG, Blay JY. ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts : Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 suppl 5: v198-203.



CQ9 膀胱・前立腺原発腫瘍に対する切除方針は

【背景】

膀胱・前立腺腫瘍に対しては根治を目指した侵襲的切除と機能を考慮した非侵襲的切除があり，それらの治療成績について多くの報告がなされている。

【推奨】

可能な限り，機能温存的に手術を行うことが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

IRS-IV, SIOP(MMT-84 と 89), ICG(RMS-79 と 88), CWS-91 の膀胱・前立腺原発症例をメタ分析した報告では，この部位では 379 例中胎児型の限局した症例が 322 例(85%)と多く，5 年無病生存率は 75%，全生存率は 84%であった¹⁾。根治を目指した侵襲的切除と機能を考慮した非侵襲的切除の間には治療成績に差はないとする報告が多くあり，同部位原発腫瘍の切除の基本方針は機能温存である²⁾。

IRS-I~III では 171 人の膀胱原発腫瘍のうち，40 例が膀胱部分切除を受け，うち，33 例(82.5%)は一期的手術として行われた³⁾。7 例(17.5%)は腫瘍縮小を待って 10~57 週で待機手術の形で行われた。31 例(31/40 例：78.5%)が 2~16 年無病生存であった。診断時に腫瘍径 5cm 以上であるものが多く，初回手術で膀胱尿道機能を温存したまま腫瘍を全摘除できることはまれであり，多くの例では生検にとどまる（内視鏡を用いた経尿道的操作，経会陰的，経恥骨上の，あるいは開腹）。開腹にて生検を行う場合には総腸骨動脈周囲リンパ節と傍大動脈リンパ節のサンプリングも行う。すべての保存的治療が終了した後も臨床的寛解に至らず生検により確認される腫瘍が遺残する場合や，化学療法や放射線治療の施行にもかかわらず早期に治療抵抗性や腫瘍の増悪がみられる場合には，根治的外科手術を考慮するが，膀胱部分切除，前立腺部分切除にとどめ，極力機能温存に努める。また小線源治療を併用することで侵襲的根治術の回避が可能であるとする報告もある。

前立腺腫瘍の場合，IRS-III 研究⁴⁾では，全症例中約 5%で平均年齢は 5.3 歳，一般的に組織型は胎児型で腫瘍径 5cm を超える大きな腫瘍が多く，97.7%が全摘出困難で生検のみがほとんどである。待機的手術が行われ(38/44 例：86.3%)，予後は 81.8%(36/44 例，経過観察中央値 6 年)が無病生存である⁵⁾。部分切除などの手法が適応できず，また保存的治療に対する反応が不十分な場合には，尿路変更を伴う骨盤内臓器全摘術や膀胱全摘術を行う。この場合でも特に化学療法や放射線治療が先行した症例では腫瘍の完全摘除に際して直腸を温存できることが多い⁶⁾。

一方，SIOP による MMT84,89,95 の治療成績の比較分析においても，MMT84 では no significant surgery とされる手術（膀胱部分切除または前立腺部分切除にとどまるもの）が 31%(4/13)であったものが，MMT95 では 61%(38/62)に増加しており，機能温存手術の傾向が認められる⁷⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × surgery | 2,780 件 |
| 3. 2 × urinary bladder | 163 件 |
| 4. 2 × prostate | 123 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Rodeberg DA, Anderson JR, Arndt CA, et al. Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate: combined results from the Children's Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group, and International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Committee. *Int J Cancer* 2011;128:1232-9.
- 2) Alexander N, Lane S, Hitchcock R. What is the evidence for radical surgery in the management of localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma? *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:833-5.
- 3) Hays, DM, Lawrence, W Jr, Crist, WM, et al. Partial cystectomy in the management of rhabdomyosarcoma of the bladder: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Pediatr Surg* 1990;25:719-723.
- 4) Hays DM, Raney RB, Wharam MD, et al. Children with vesical rhabdomyosarcoma (RMS) treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:46-52.
- 5) Lobe TE, Wiener E, Andrassy RJ, et al. The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 1996;31:1084-7.
- 6) Filipas D, Fisch M, Stein R, et al. Rhabdomyosarcoma of the bladder, prostate or vagina: the role of surgery. *BJU Int* 2004;93:125-9.
- 7) Jenney M, Oberlin O, Audry G, et al. Conservative approach in localised rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate: results from International Society of Paediatric Oncology (SIOP) studies: malignant mesenchymal tumour (MMT) 84, 89 and 95. *Pediatr Blood Cancer* *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:217-22.

CQ10 遠隔転移巣に対する局所治療の方針は

【背景】

遠隔転移巣に対する局所治療としては外科治療、放射線治療などが考慮されるが、転移巣の部位、数、大きさなどにより方針を考慮する必要がある。

【推奨】

転移巣に対する外科治療は、孤立性病変で切除可能な場合のみ推奨される。放射線治療は神経圧迫やその他局所症状の緩和に有効である場合が多く推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

手術による切除が可能で、かつ、転移巣が他にない場合には外科手術による切除が行われる場合もあり得るが、転移巣の全身的検索が重要である。それ以外は化学療法＋原発腫瘍床および転移巣への放射線治療が一般的である。

肺転移のみでかつ、転移巣が1つのみで手術切除可能である場合は切除を行う。

肺転移は米国ヨーロッパ cooperative groups²⁾では各種転移の中で最も頻度が高い。具体的な頻度は47% (370/788, 胸腔を含む)とされ、このうち145例が肺単独転移である。肺転移が切除可能で原発部位も切除可能あるいは既に全摘出されている場合は、外科的摘出も考慮しうる。全身的に2箇所の手術に耐えうる状況であれば摘出が1つの方法であり、それ以外は放射線治療が選択肢である。全肺野に多数の転移巣がみられる場合の全肺照射14.4Gyの有効性は不明である³⁾。

骨髄転移については横紋筋肉腫で2番目に多い転移部位で遠隔転移例の38%を占める。骨転移も併発していることが多く、26%が骨転移を合併する。時に原発巣が不明で白血病と見誤られることがある⁴⁾。しかも、しばしば、DICを治療開始以前あるいは治療開始後から発症し、従来のDIC治療には抵抗性である。骨髄 and/or 骨転移は最も強い予後不良因子である。骨転移数が5箇所以内で少なく、照射可能であれば放射線治療が局所での有効性が高い^{3,4)}。その他はビスホスホネート⁵⁾、骨転移部位に対するストロンチウム内照射などを含めてエビデンスがない⁶⁾。

遠隔リンパ節転移は横紋筋肉腫の遠隔転移の中で4番目を占める。可能であれば放射線治療、改善しない場合は二期的手術切除も考慮する。わが国の大量化学療法に対する後方視的解析では、遠隔転移症例で有望な可能性のある治療法である。しかし、海外ではまだ通常の化学療法に比べて有用性を示すエビデンスは無い。今後、前方視的な臨床研究が行われる必要がある。

放射線治療は通常、転移部位に対しては50.4Gyが推奨されているが、眼窩には45Gyである。マージンは原則では2cmであるが、リスク臓器の線量制約によって、それ以下のマージンでも許容される。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|---------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × distant metastasis | 94 件 |
| 3. 2 × treatment | 73 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Temecka BK, Wexler LH, Steinberg SM, et al. Metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1385-9.
- 2) Oberlin O, Rey A, Lynden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 2008;26:2384-9.
- 3) Okcu MF, Hicks J, Horowitz M. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in childhood and adolescence: Clinical presentation, diagnostic evaluation, and staging. *UptoDate* 18.2 June, 11, 2009
- 4) Ruymann FB, Newton WA Jr, Ragab AH, et al. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study. *Cancer* 1984;53:368-73.
- 5) Corapçioğlu F, Mutlu H, Deveci M. Use of bisphosphonates for hypercalcemia in a child with alveolar rhabdomyosarcoma *Turk J Pediatr* 2008; 50:305.
- 6) Lin A, Ray ME. Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:669-75.

CQ11 放射線治療の至適開始時期，基本方針は

【背景】

横紋筋肉腫に対する治療は，手術，放射線治療，化学療法による集学的治療が重要であるが，局所の腫瘍制御のためには手術または放射線治療，あるいはその両方が不可欠である。機能温存あるいは整容的な障害が許容しうる場合には，初回手術での完全摘除が推奨されるが，顕微鏡的または肉眼的な残存病変が認められる場合には，局所制御を得るために放射線治療が実施される。

【推奨】

発生部位，治療前ステージ分類などの要因に応じて第 1～19 週の間放射線治療を開始することを推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

生検や手術後の顕微鏡的もしくは肉眼的残存がある場合には，放射線治療の適応になる。胎児型で完全切除された症例は放射線治療を行わなくても予後良好であるが，胞巣型の場合には放射線治療は有益である^{1,2)}。開始時期については，局所制御や生存に関わる報告は限られている。これまでの米国 IRS(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)研究では，発生部位，治療前ステージ分類などの要因に応じて第 1～19 週の間放射線治療を開始してきた。頭蓋内進展を伴う Group III の肉眼的腫瘍残存のある傍髄膜原発横紋筋肉腫においては化学療法と同時に開始（第 1 週から開始）することが強く勧められる³⁾。それ以外の場合には，放射線治療の開始時期は，化学療法を第 3～13 週から開始するのが一般的である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × radiation therapy | 1,634 件 |
| 3. 2 × timing | 22 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 1999;17:1027-38.
- 2) Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II Rhabdomyosarcoma and

Rhabdomyosarcoma like Tumors: Is Radiotherapy Necessary? *J Clin Oncol* 2004;22:143-9.

- 3) Spalding AC, Hawkins DS, Michalski JM, et al. The effect of radiation timing on patients with high-risk features of parameningeal rhabdomyosarcoma: an analysis of IRS-IV and D9803. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87:512-6.



CQ12 頭頸部，眼窩，傍髄膜原発腫瘍に対する放射線治療を化学療法と同時に開始する適応は

【背景】

傍髄膜原発横紋筋肉腫は髄膜に浸潤しやすく，化学療法や放射線治療後であっても髄膜浸潤をきたし，致命的となる。頭蓋内進展〔intracranial extension : ICE（腫瘍が脳または脊髄の硬膜に接着，置換，浸潤，破壊することなどにより，造影 MRI 上の硬膜に異常信号を認めた場合）〕，脳神経麻痺や頭蓋底骨溶骨といった髄膜浸潤の徴候を認める場合の予後は不良である¹⁻⁵⁾。放射線治療を化学療法と同時に開始することで，局所制御の成績を改善できる場合がある。

【推奨 1】

傍髄膜原発横紋筋肉腫において，ICEのある場合には，化学療法と同時に放射線治療を開始することが勧められる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

【推奨 2】

傍髄膜以外の頭頸部，眼窩原発横紋筋肉腫に対しては，脊髄圧迫や視力消失，その他の機能障害の危険が差し迫った場合には緊急照射を行う。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

傍髄膜原発横紋筋肉腫に対する放射線治療の時期については，IRS-II～IVにおける後方視的検討によると，ICEの有無に関わらず，脳神経麻痺や頭蓋底骨溶骨といった髄膜浸潤の徴候が認められる患者に対しては，診断から2週間以内に放射線治療を開始することで，局所制御の改善が認められ，一方で髄膜浸潤の徴候が認められない場合は，放射線治療の開始が10週間を超えても局所制御に影響はないと報告された¹⁾。しかし，その後のIRS-V(D9803)の後方視的検討では，脳神経麻痺，頭蓋底骨溶骨所見があってもICEのない症例は化学療法と同時に放射線治療を開始しなくても，IRS-IVとD9803の5年の局所制御率やFFS，OSに差を認めなかった²⁾。

以上より，GroupⅢ肉眼的腫瘍残存のある傍髄膜原発横紋筋肉腫において，ICEのある場合には化学療法と同時に開始（第1週から開始）することが強く勧められる。このため，治療開始前には頭蓋底への浸潤の存在と硬膜上またはそれを越える進展を確認するために，造影剤を用いた原発部位および脳の磁気共鳴画像法（MRI）スキャンを実施すべきである。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × radiation therapy | 1,634 件 |
| 3. 2 × head and neck | 272 件 |
| 4. 2 × parameningeal | 93 件 |
| 5. 4 × timing | 3 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1027-38.
- 2) Spalding AC, Hawkins DS, Donaldson SS, et al. The effect of radiation timing on patients with high-risk features of parameningeal rhabdomyosarcoma: an analysis of IRS-IV and D9803. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:512-6.
- 3) Raney B, Anderson J, Breneman J, et al. Soft-Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group : Results in patients with cranial parameningeal sarcoma and metastases (Stage 4) treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols II-IV, 1978-1997: report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:17-22.
- 4) Yang JC, Wexler LH, Meyers PA, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma: outcomes and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e61-6.
- 5) Merks JH, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol* 2014;25:231-6.

CQ13 強度変調放射線治療(IMRT), 陽子線治療の適応は

【背景】

放射線治療は局所制御として重要な役割を果たすが、一方で成長発達途上にある小児に対する放射線治療は、成長障害、変形、二次がんといった晩期有害事象という大きな問題をあわせもつ。したがって、可能な限り正常組織を避け、腫瘍のみに放射線を照射する技法が開発され、実施されるようになってきた。たとえば、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy : IMRT), 陽子線治療, 横紋筋肉腫の治療にも実施されつつある。

【推奨 1】

強度変調放射線療法 (IMRT) の適応は

頭頸部や膀胱・前立腺に発生した横紋筋肉腫では推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説 1】

COG D9803 では、375 例の RMS 患者に IMRT または 3D-CRT を施行する。179 例からデータを解析し、5 年の局所領域再発率には有意差なし (3D-CRT vs. IMRT; OS 18% vs. 15%, EFS 72% vs. 76%)。多変量解析でも部位による差なし¹⁾。IMRT では、3D-CRT に比べ、近接危険臓器への線量を減量し、標的臓器への線量の均質化と高線量照射が可能であった¹⁻³⁾。晩期有害事象の軽減については今後の評価が待たれる。

【推奨 2】

陽子線治療の適応は

陽子線治療では、近接危険臓器への線量を IMRT よりさらに減量できるため推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説 2】

陽子線治療については、傍髄膜 17 例、膀胱・前立腺 7 例など単施設での治療計画での標的臓器、近接危険臓器の線量の比較において、陽子線は 3D-CRT, IMRT より近接危険臓器の線量を減量可能であった⁴⁻⁶⁾。臨床的な晩期有害事象の評価については、傍髄膜 17 例で、成長障害 (身長増加率低下) 3 例、内分泌障害 2 例、軽度の顔面萎縮 7 例、永久歯萌出障害 3 例、齲歯 5 例、慢性鼻腔副鼻腔通過障害 2 例とこれまでの 3D-CRT, IMRT に比べて軽度であったが、観察期間平均 5 年と短く、長期間の観察が必要である⁴⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 1985 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|--|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × radiation therapy | 1,634 件 |
| 3. 2 × intensive modulated radiation therapy | 36 件 |
| 4. 2 × proton | 45 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Lin C, Donaldson SS, Meza JL, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803--a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1764-70.
- 2) Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, et al. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: an IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1540-8.
- 3) Wolden SL, Wexler LH, Bellerive MR, et al. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue: an IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1432-8.
- 4) Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:635-42.
- 5) Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:1367-73.
- 6) Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:179-86.

CQ14 低リスクに対する標準的化学療法は

【背景】

横紋筋肉腫の低リスク群は高率に治癒が期待される一群であり、治療成績を保ちながら治療関連毒性を軽減することが目標となる。

低リスク群は長期の生存率が 85～95%の患者群である。

① 低リスク A 群, low subset 1 群

低リスク A 群を, CQ1 表 1a に示す。米国の COG-STS (Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma) committee では, 従来低リスク B 群の一部であった Stage 1/Group IIb, c または Stage 2/Group II の胎児型横紋筋肉腫も IRS-IV スタディでは低リスク A 群に劣らぬ好成績であったことから, IRS-VI に相当する ARST0331 試験からは, 上記も低リスク A 群 (low subset 1) として分類して試験治療を行っている (CQ1 表 1b) ¹⁻³⁾。

② 低リスク B 群, low subset 2 群

低リスク B 群を CQ1 表 1a に示す。ARST0331 以降は Stage 1/Group IIb, c または Stage 2/Group II は低リスク B 群から除外して, low subset 2 群として臨床試験を行っていることは上記に述べた通りである。

【推奨 1】

低リスク A 群, low subset 1 群

低リスク A 群に対しては 48 週の VA 療法が長期成績の確立した治療として推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 2B

【解説 1】

米国の COG の行った長期的な成績が確立している治療としては, D9602 試験 ⁴⁾ の VA 療法が挙げられ, 5 年無増悪生存率 (PFS) は 89%であった。後継の ARST0331 試験は, 低リスク群を対象として, VAC1.2 療法 4 サイクルと VA 療法 4 サイクルからなる臨床試験を行った ⁵⁾。Low subset 1 群では, 2 年推定 PFS 88%, 全生存率 (OS) 97%と良好な成績であった。シクロホスファミド 4.8g/m² の投与量は, これまでの臨床試験と比較して, 投与量が格段に少なく, かつ治療期間も短いため, 医療経済的に D9602 で行われた一年間の VA 療法より好ましいと考えられ, 米国では低リスク A 群に対する標準療法として確立する可能性がある ⁶⁾。

【推奨 2】

低リスク B 群, low subset 2 群

低リスク B 群に対しては 42 週の VAC2.2 療法 (シクロホスファミド 2.2g/m²/サイクル) が長期成績の確立した治療として推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 2B

【解説 2】

米国 COG の行った長期的な成績が確立している治療としては、IRS-IV 試験の VAC2.2 療法（シクロホスファミド 2.2g/m²/サイクル）が挙げられ、5 年 PFS は 84%、OS は 95% であった²⁾。しかし、肝中心静脈閉塞症（chemotherapy-induced hepatopathy）の急性毒性⁷⁾や不妊の長期合併症が問題となった。

ARST0331 試験は、低リスク B 群も対象として行われ、シクロホスファミドが 4.8g/m² まで減量されたが治療成績の低下をきたし、特に腫原発の症例で局所再発が相次ぎ、3 年 PFS が 63%であった⁸⁾。シクロホスファミドの増量とイリノテカンの導入により、治療成績改善と長期合併症の軽減が期待される。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. × low risk | 98 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-30.
- 2) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091-102.
- 3) Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:5-10.
- 4) Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1312-8.
- 5) Walterhouse D, Pappo AS, Meza JL, et al. Shorter duration therapy that includes vincristine (V), dactinomycin(A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 9516.
- 6) Russell H, Swint JM, Lal L, et al. Cost minimization analysis of two treatment

regimens for low-risk rhabdomyosarcoma in children: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:970-6.

- 7) Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22:1894-901.
- 8) Walterhouse D, Pappo AS, Meza JL, et al. Vincristine (V), dactinomycin (A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 9509.



CQ15 中間リスクに対する標準的化学療法は

【背景】

横紋筋肉腫の中間リスク群は 55～80%の生存率の一群である。治療成績の向上を必要とする群と治療関連毒性の軽減が可能である群が混在しており、これらを目標として臨床試験が行われている。

中間リスク群は、予後不良部位に発生し(Stage 2, 3), 初回手術で肉眼的残存腫瘍のある(Group III)胎児型横紋筋肉腫, および遠隔転移のないすべての胞巣型横紋筋肉腫である。JRSG では, 胞巣型の Group III, Stage 2, 3 症例は予後が不良である^{1,2)}ことより, 高リスク群に組み込んで治療を行っている。

【推奨】

42 週の VAC2.2 療法 (シクロホスファミド 2.2g/m²/サイクル) が推奨される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

中間リスク群における長期成績の判明している治療は 2.2g/m²のシクロホスファミドを用いた VAC2.2 療法である。D9803 試験¹⁾では, VAC2.2 療法 14 サイクルの治療により 4.3 年無増悪生存率 (PFS) が 73%と良好な成績であった。このうち, 胞巣型の Stage 2, 3, Group II, III 症例の治療成績は 55～60%であり, 中間リスク群の中では不良であった。治療関連毒性として, 肝中心静脈閉塞症(chemotherapy-induced hepatopathy)の急性毒性³⁾や不妊の長期合併症に留意が必要である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド : PubMed

検索期間 : 1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式 :

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. × intermediate risk 42 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. J Clin Oncol 2009;27:5182-8.
- 2) Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al. Analysis of prognostic factors in patients

with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3844-51.

- 3) Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004;22:1894-901.



CQ16 高リスク群に対する標準的化学療法は

【背景】

横紋筋肉腫の高リスク群は予後不良の一群であり、集学的治療によって治療成績を向上させることが目標となる。

COG-STS では、高リスク群は初診時遠隔転移のある(Stage 4/Group IV)横紋筋肉腫と定義されている。

【推奨】

確立された標準療法は定まっていない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

高リスク群では、長期治療成績の明らかになっている治療は VAC2.2 療法（シクロホスファミド 2.2g/m²/サイクル）であるが、治療成績は不良である。これまでの臨床試験で、イホスファミド、エトポシド、ドキシソルビシン、トポテカン、イリノテカン、メルファランなど様々な治療薬剤の組み合わせが試験されたが、VAC2.2 療法を凌駕する治療は確認されていない¹⁻⁴⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. × high risk 281 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Sandler E, Lyden E, Ruymann F, et al. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II "window" in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:442-8.
- 2) Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB, et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:225-33.
- 3) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of

irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:362-9.

- 4) Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:1398-403.



CQ17 高リスク群に対する自家造血細胞救援併用大量化学療法は有効か

【背景】

高リスク群の横紋筋肉腫においては、長期成績の判明している VAC2.2 療法（シクロホスファミド 2.2g/m²/サイクル）による治療を行っても、極めて予後不良であるため、新規治療の開発が必須である。新規治療開発の一つとして大量化学療法による予後改善の試みがなされている。

【推奨】

横紋筋肉腫においては大量療法の有効性を示す根拠はない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

高リスク症例数は限られており、大量化学療法に関するランダム化比較試験による検証はこれまでに行われていない。以下に、多数例での検討を示す。

SIOP の MMT4-91 試験では、転移性の横紋筋肉腫 42 症例に対して、メルファランによる大量療法が試験され、3 年無増悪生存率 **PFS** は 29.7%であった¹⁾。この試験では、同じ先行化学療法を受けた 44 症例に対して、維持療法を施行しており、3 年 PFS は 19.2%であり有意差を認めなかった。

イタリアの RMS4.99 試験では、70 例の高リスク症例に対して、シクロホスファミド、エトポシド、メルファラン、チオテパによる sequential な大量療法が行われた²⁾。62 例に対して大量療法が行われ、3 年 PFS は 42.3%であり、大量療法の優位性を示すことはできなかつたと結論付けている。

SIOP の MMT-98 試験では、101 例の高リスク症例に対して、シクロホスファミド、エトポシド、カルボプラチンのそれぞれの単剤による sequential な大量療法が行われた。3 年 PFS は 16.17%であり、大量療法の優位性を示すことはできなかつた³⁾。

また、ドイツの HD CWS-96 試験では、治療担当医の判断により、大量療法と経口維持療法のいずれかが施行された。96 例中 45 例に対して、チオテパとシクロホスファミド、メルファランとエトポシドによるタンデムの大量療法が行われた⁴⁾。大量療法群の OS は 24.4%で、経口維持療法の OS は 57.8%であった。ランダム化比較試験でなかったためバイアスが存在するが、両群の予後因子の分布に関して有意差は認めていない。この試験においても大量療法の優位性を示すことはできなかつた。

システマティックレビューにおいても、現時点では、横紋筋肉腫に対する超大量化学療法の優位性は示されていない^{5,6)}。評価対象となった試験ではバイアスの存在のために大量療法の有効性を過小評価、または、過大評価している可能性があり、今後の臨床試験で検証するにはランダム化比較試験での検証が望まれる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × high dose chemotherapy | 244 件 |
| 3. 1 × PBSCT | 13 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2796-803.
- 2) Bisogno G, Ferrari A, Prete A, et al. Sequential high-dose chemotherapy for children with metastatic rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer* 2009;45:3035-41.
- 3) McDowell HP, Foot AB, Ellershaw C, et al. Outcomes in paediatric metastatic rhabdomyosarcoma: results of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study MMT-98. *Eur J Cancer* 2010;46:1588-95.
- 4) Klingebiel T, Boos J, Beske F, et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:739-45.
- 5) 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* 12:CD006669, 2010.
- 6) Peinemann F, Kroger N, Bartel C, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma--a systematic review. *PLoS One* 2011;6:e17127.

CQ18 再発後治療の化学療法レジメンにはどのようなものがあるか

【背景】

再発横紋筋肉腫の生存率は非常に低く、IRS III, IV, V 研究での 5 年生存率は 20%以下である。組織型による再発後 5 年全生存率(OS)は、ブドウ状型 64%であるが、胎児型 26%、胞巣型 5%と報告されている^{1,2)}。再発後治療の予後に対して最も重要と考えられる治療は、肉眼的全切除以上の腫瘍全摘除術とされている^{1,2)}。

【推奨】

強く推奨される化学療法レジメンはない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

ICE 療法 : 再発後治療の化学療法レジメンとして比較的エビデンスの高いものは、小児固形腫瘍の再発後治療としてカルボプラチンとエトポシド併用療法およびイホスファミドを加えた ICE 療法の第 I/II 相試験が行われ、胎児型横紋筋肉腫での奏効率、再発後の生存率も比較的良好であるが、胞巣型では不良であり、効果は短期、限定的であった³⁻⁵⁾。

イリノテカン : イリノテカン・ビンクリスチン併用のイリノテカンの効果が報告され、米國小児腫瘍学グループ (COG) による初期治療段階のプロスペクティブ・ランダム化試験 COG-ARST0121 では、再燃または進行した横紋筋肉腫の不良リスク患者を対象に、6 週間の治療サイクルでビンクリスチン+イリノテカン(20mg/m²/日)を 1 日 1 回×5 日間、4 週間投与する治療法 (レジメン 1A) と、6 週間の治療サイクルでイリノテカン (50mg/m²/日) を 1 日 1 回×5 日間、2 週間投与する治療法 (レジメン 1B) において、差は認められなかった。再発に対する治療開始から 1 年後、レジメン 1A では治療奏効維持生存率 (FFS) 無失敗生存率 (FFS) が 37%、全生存率 (OS) が 55%であった。また、レジメン 1B では FFS が 38%、OS が 60%であった⁶⁾。COG の Soft Tissue Sarcoma Committee は、今後の研究に対して、より簡易的なレジメン 1B を推奨した⁶⁾。これは、フランス小児腫瘍研究グループ (SFOP) と英国小児腫瘍グループ (UKCCSG) で行われた再発または治療抵抗性 RMS に対する IRN 単独の第 II 相試験の結果より優れていた⁷⁾。

ビノレルビン : ビノレルビン単剤あるいはビノレルビンとシクロホスファミドの有効性安全性が第 II 相試験により示され、奏効率は 36~50%と報告されている。ビノレルビン単剤では、第 II 相試験では、再発横紋筋肉腫の患者 11 人中 4 人がビノレルビン単剤に対して反応を示し⁸⁾、別の試験では、若年患者 (9~29 歳) の 12 人中 6 人が部分寛解となった⁹⁾。

ビノレルビンとシクロホスファミド : パイロット研究で、横紋筋肉腫の患者 9 人中 3 人に客観的反応がみられた¹⁰⁾。フランスの第 II 相研究 (N = 50) では、再発または難治性横紋筋肉腫の小児が、ビノレルビンおよび低用量経口シクロホスファミドによる治療を受けた。完全奏効が 4 人および部分奏効が 14 人に認められ、客観的奏効率は 36%であった

11)。

その他：1900年代にPOGで行われた再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとシクロホスファミドの併用療法の第II相試験が行われ、横紋筋肉腫15例中10例に部分寛解以上が得られた¹²⁾。ゲムシタビンについては、ドセタキセル、オキサリプラチンの併用療法が再発腫瘍に試験されているが、RMSに対しては症例も少なく、効果は限定的である^{13,14)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|-----------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × relapse treatment | 861 件 |
| 3. 2 × chemotherapy | 562 件 |
| 4. 1 × recurrent treatment | 270 件 |
| 5. 4 × chemotherapy | 177 件 |
| 6. 1 × refractory treatment | 103 件 |
| 7. 6 × chemotherapy | 91 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al. Biopsy and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2123-39.
- 2) Raney RG, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:215-20.
- 3) Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:265-9.
- 4) Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:338-47.
- 5) Klingebiel T, Pertl U, Hess CF, et al. Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma: report of the German CESS/CWS REZ 91 trial. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:269-75.
- 6) Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or

progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010;28:4658-63.

- 7) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. French Society of Pediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer Study Group. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:356-61.
- 8) Kuttesch JF Jr, Krailo MD, Madden T, et al. Children's Oncology Group. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:590-3.
- 9) Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002;94:3263-8.
- 10) Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004;101:1664-71.
- 11) Minard-Colin V, Ichante JL, Madden T, et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma--a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur J Cancer* 2012;48:2409-16.
- 12) Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al. Pediatric Oncology Group. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
- 13) Rapkin L, Qayed M, Martin M, et al. Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:854-8.
- 14) Georger B, Chisholm J, Le Deley MC, et al. European Consortium Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC). Phase II study of gemcitabine combined with oxaliplatin in relapsed or refractory paediatric solid malignancies: An innovative therapy for children with Cancer European Consortium Study. *Eur J Cancer* 2011;47:230-8.

CQ19 再発腫瘍に対する局所治療の役割は

【背景】

再発腫瘍に対する局所療法としては外科治療、放射線治療などが考慮されるが、転移巣の部位、数、大きさなどにより方針を考慮する必要がある。

【推奨】

孤立性局所性の再発巣であれば外科的な切除、放射線治療など局所治療が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

再発横紋筋肉腫の生存率は非常に低く、IRS III, IV, V 研究での 5 年生存率は 20%以下である。組織型による再発後 5 年全生存率（OS）はブドウ状型では 64%であるが、胎児型は 26%、胞巣型は 5%と報告されている^{1,2)}。放射線治療の他、適応は限られるが、外科手術による切除も再発部位が他に転移巣を伴わず切除可能である場合や、まれにダンベル腫瘍や腫瘍圧迫による障害の解除など対症的に行われる場合もある。

Hayes-Jordan (2006)の報告によると 32 例の再発横紋筋肉腫のうち 19 例に外科的切除を、13 例に部分切除/生検を行ったところ、7 例(37%)は再発なく経過、8 例(42%)は腫瘍死し、4 例(21%)は追跡不能であったとして、再発病変に対する外科的切除は生存率の改善に寄与するのではないかとの考察をしている³⁾。

Andrassy ら⁴⁾の German cooperative group によると再発に対して外科的手術を受けた 17 例の検討において無病生存率（DFS）は胎児型と胞巣型との間に有意差はなかったとしているが、OS では胎児型が有意に良好であったとしている。また根治的な外科手術と局所手術との比較では OS に差はなかったとしている。

Corti ら⁵⁾の Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP)からの報告では再発病変に対して外科的切除を行った手術群の OS は 54%であり、非手術群の 24.7%との間に有意差($P=0.0117$)が認められたとし、積極的な外科的切除を推奨している。

再発腫瘍に対する放射線治療ではリスク臓器の耐容線量内で照射可能であれば、再照射も含めて照射は可能となるが、多発性の再発などでは適応となりにくい場合がある。

Dantonello ら⁶⁾の報告においても再発病変に対して外科手術や放射線治療により局所治療を行った群では 5 年 post-relapse overall survival が $53.7 \pm 19\%$ で、行わなかった群の $26.7 \pm 22\%$ と比較して有意に成績がよかった ($P=0.03$) と報告している。

眼窩の局所再発の場合に小線源治療を行った報告がドイツから出ているが、症例数は 10 例で年齢中央値 6.5 歳(1~19 歳)、推計 5 年生存率は $62 \pm 18\%$ で、照射部位での照射による有害事象は軽度でグレード 3 や 4 のものはなかったという。顔の変形なども 8 例では問題なく、2 例で軽度であったという⁷⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × recurrence | 843 件 |
| 3. 2 × treatment | 727 件 |

この中で本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

【参考文献】

- 1) Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al. Biopsy and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1995;13:2123-39.
- 2) Raney RG, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:215-20.
- 3) Hayes-Jordan A, Doherty DK, West SD, et al. Outcome after surgical resection of recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:633-8
- 4) Andrassy RJ. Advances in the surgical management of sarcomas in children. *Am J Surg* 2002;184:484-91.
- 5) De Corti F, Bisogno G, Dall'Igna P, et al. Does Surgery Have a Role in the Treatment of Local Relapse of Non-Metastatic Rhabdomyosarcoma? *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1261-5.
- 6) Dantonello TM, Int-Veen C, Schuck A, et al. Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1267-73.
- 7) Strege RJ, Kovács G, Meyer JE, et al. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. *Strahlenther Onkol* 2009;185:789-98.

CQ20 有効な分子標的治療は

【背景】

小児がんの治療成績は、集学的・層別化治療の進歩により改善したが、今なお予後が不良なままのものが残されている。これら難治性小児がんに対しては、従来の治療では成績の改善は得られず、病態解明に基づく特異性の高い、新しい治療薬や治療法の開発が望まれている。近年の分子遺伝学の進歩により、がん発症・進展分子機構が解明され、それに基づく分子標的療法が臨床応用され、急性前骨髄球性白血病に対する全トランス型レチノイン酸や慢性骨髄性白血病のイマチニブなど治療成績の著しい向上が得られた治療薬も登場した。小児がんに対しても、分子標的療法が臨床応用されつつある。

【推奨】

現状では十分なエビデンスが得られている治療とは言い難く、今後とも臨床試験研究が必要な分野である。

推奨なし，推奨グレード C

【解説】

米国では National Cancer Institute (NCI)によるサポートを受けた The Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP)が実施され、肉腫群に含まれる横紋筋肉腫に対しても分子標的療法では極めて多数のターゲットが設定され、第 I, II 相試験が行われているが、いずれも、比較的少数例が対象となっている¹⁻⁴⁾。多くの試験はユーイング肉腫や骨肉腫を含めた再発症例に対する試験研究となっている。

米国 COG では、小児、AYA の再発または治療抵抗性固形腫瘍に対する単独投与での高リスク群 RMS に対し、IGF-I 受容体抗体であるシクスツムマブ単独投与による第 II 相試験を行い、横紋筋肉腫 20 例中部分寛解は 1 例であったが、3 例で SD が得られた¹⁾。この結果から高リスク群 RMS に対して、治療間隔を短縮した VDC/IE 交替療法と VI, VAC 療法により治療強度を上げた化学療法と放射線治療、外科治療による集学的治療 ARST0431 を基本骨格に、テモゾロミドを加えた治療、IGF-I 受容体抗体であるシクスツムマブ (IMC-a12) を併用した治療のランダム化試験を行い、その効果が待たれる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. × target therapy 196 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Weigel B, Malempati S, Reid JM, et al. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:452-6.
- 2) Georger B, Kieran MW, Grupp S, et al. Phase II trial of temsirolimus in children with high-grade glioma, neuroblastoma and rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer* 2012;48:253-62.
- 3) Jakacki RI, Hamilton M, Gilbertson RJ, et al. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *J Clin Oncol* 2008;26:4921-7.
- 4) Okada K, Yamasaki K, Tanaka C, et al. Phase I study of bevacizumab plus irinotecan in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:1073-9.

CQ21 肝静脈閉塞症（VOD）の診断基準にはどのようなものがあるか

【背景】

肝静脈閉塞症（venoocclusive disease：VOD）は、放射線照射，化学療法後に，他に原因となる疾患がなく，疼痛を伴う肝腫大，腹水貯留，体重増加，およびビリルビン上昇を呈し，肝中心静脈閉塞を伴う循環障害性肝障害をきたす疾患で，病変の首座が類洞内皮細胞にあることから静脈閉塞性肝疾患（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）とも呼ばれている^{1,2)}。

病因は，放射線照射，化学療法により肝内細静脈，類洞内皮細胞障害，凝固系の活性化により，肝中心静脈の内腔狭小化，閉塞，循環障害性肝障害をきたす。前処置薬剤との関連が報告されており，特にブスルファン，シクロホスファミドが重要である^{1,2)}。

【推奨】

米国 COG の hepatopathy の診断基準を用いることが推奨される³⁾。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

横紋筋肉腫の治療における VAC 療法あるいは VA 療法により VOD 発症の報告がみられる³⁾。VA や VAC も含むレジメンでの VOD 発症率は 1.4%で，VAC レジメンのみの治療では 3.1%の発症率といわれる⁴⁾。VOD の診断基準にはシアトル基準，バルチモア基準の 2 つが汎用でされているが^{5,6)}，これは造血細胞移植後の VOD の診断基準であり，横紋筋肉腫の VAC または VA 治療における肝障害について，現在の米国 COG の臨床試験では，VOD と称し，独自の診断基準を用いている²⁾。

化学療法時の VOD では，骨髄移植時の VOD と比べ，高ビリルビン血症はまれで，肝酵素上昇が著明であることが多く，何より重要なのは，多くが予後良好であり短期間に回復する³⁾。さらに超音波検査上での門脈の逆流はまれであり，遅れて出現する³⁾。また，肝生検により確定診断されるが，凝固障害や血小板減少時の実施は危険であり，化学療法後の VOD は予後良好で短期間で回復することからも容易な肝生検は行わない。

表 1 hepatopathy の診断基準

肝生検による病理学的診断または
超音波検査での門脈の逆流所見または
以下の 3 項目のうち，2 項目以上を満たす
1. 高ビリルビン血症 > 1.4 mg/dL
2. 説明のできない baseline から 10%以上の体重増加または腹水
3. 説明のできない肝腫大または右上腹部痛

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. vod 644 件
2. × rhabdomyosarcoma 8 件

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

【参考文献】

- 1) DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) . Semin Liver Dis 2002;22:27-42.
- 2) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会，日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 GVHD ガイドライン部会：造血細胞移植ガイドライン GVHD. 日本造血細胞移植学会，2008.
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009gvhd.pdf>
- 3) Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2004;22:1894-901.
- 4) Sulis ML, Bessmertny O, Granowetter L, et al. Veno-occlusive disease in pediatric patients receiving actinomycin D and vincristine only for the treatment of rhabdomyosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:843-6.
- 5) Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, et al. Venocclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Childrens Cancer Group, the Pediatric Oncology Group, and the Pediatric Intergroup Statistical Center. Cancer 1997;79:2435-9.
- 6) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology 1984;4:116-22.
- 7) Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 1987;44:778-83.

CQ22 標準治療による長期合併症や再発の経過観察はどのように行うか

【背景】

横紋筋肉腫の治療成績は向上したが、低リスク群で10～20%、中間リスク群で20～30%、高リスク群で40～70%に再発が生じる。診断後2年以内の再発が多く、診断後3年を超えた再発はまれである。

横紋筋肉腫は全身のあらゆる部位に発生するため、晩期合併症も多岐にわたる。再発、晩期合併症の早期発見のためのフォローアップについて以下に記載する。

【推奨】

再発の経過観察および長期合併症の早期発見のために定期的な診察、画像検査、検査が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

【解説】

再発部位は局所、領域リンパ節、遠隔転移である。初発治療終了後のフォローアップとしては、問診、全身診察に加えて、局所、領域リンパ節の画像検査（CTまたはMRI）、肺転移の検索に胸部CT、骨転移の検索に骨シンチまたは全身骨X線が行われる。再発のためのフォローアップの間隔についてガイドラインは存在しないが、COGやJRSGの臨床試験では原発部位のCTまたはMRI、胸部X線またはCTを、治療後1年間は3カ月ごとに、3年までは4カ月ごとに行っている。骨シンチまたは全身骨X線については、JRSGでは1年ごとに行われている。5年以降の再発はまれであり、身体所見と血液検査によるフォローアップが行われる。

長期フォローアップについては、COGやJPLSGの長期フォローアップガイドライン¹⁾に身体所見、検査項目、フォロー間隔について、詳細に記載されており、参照しながら診療に当たることが望ましい。

化学療法による晩期合併症を以下に挙げる。全リスク群に共通して投与されるシクロホスファミド投与においては不妊が問題となる¹⁾。性別や思春期前後によっても異なるが、総投与量7.5g/m²以上は危険因子とされており、LH、FSH、エストラジオール（女性）、テストステロン値、精巣容積（男性）の測定が望まれる。また、シクロホスファミド投与による二次性白血病について、CBCと血液像の確認が必要である¹⁾。

VDC/IE療法がCOGの高リスク治療レジメンで採用され、今後、高リスク群の治療基本骨格として用いられる見込みである。以下に使用薬剤について記す。

アントラサイクリン系薬剤による心筋症については、血圧、心電図、心エコー、BNP測定を行う¹⁾。イホスファミドによる尿細管障害については、リンを含めた血中の電解質、尿糖、尿たんぱく、尿中のβ₂-マイクログロブリン、NAGの測定が必要である¹⁾。イホスファミドによる不妊については、60g/m²以上の投与は危険因子とされており、シクロホスファミドと同様の注意が必要である¹⁾。エトポシドによる二次性白血病について、CBCと

血液像の確認が必要である¹⁾。

放射線治療による晩期合併症としては、照射部位における骨軟部組織の成長障害、歯牙形成異常、白内障、下垂体機能低下症、性腺機能障害、二次がんの発生が報告されている^{1,2)}。

IRS-II および III の眼窩原発を除く頭頸部の 213 例からでのデータ³⁾では、成長障害 (48%)、顔面非対称 (35%)、歯牙異常 (29%)、視力障害 (17%)、聴覚障害 (17%)、学習障害 (16%) が指摘されている。

また、IRS-I, II における膀胱・前立腺原発の 109 例の解析⁴⁾では、54 例 (約 50%) の症例で膀胱が温存されており、そのうち 38 例 (73%) で膀胱機能は良好であった。しかし、9 例において遺尿、尿失禁を認め、また 5 例で頻尿を認めている。腎機能についてはほとんどの症例で保たれていた。膀胱への放射線治療による慢性的な出血性膀胱炎も報告されている。

上記の化学療法、放射線治療、手術に伴う長期合併症に留意し、各専門科と連携して合併症の経過観察、治療に当たることが望ましい。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|---------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × relapse | 996 件 |
| 3. 1 × follow-up | 971 件 |
| 4. 1 × late complications | 10 件 |

この中から本テーマに該当する記載のある文献を選択した。

また、COG や JPLSG の長期フォローアップガイドラインを参照した。

【参考文献】

- 1) Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers - Version 4.0. Children's Oncology Group, 2014.<http://www.survivorshipguidelines.org/>
- 2) Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1489-95.
- 3) Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. *IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol* 1999;33:362-71.

4) Raney B, Jr, Heyn R, Hays DM, et al. Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of sarcoma of the bladder and prostate. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Cancer* 1993;71:2387-94.



8 章

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

診療ガイドライン

【はじめに】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(Ewing's sarcoma of family tumors : ESFT)は、小児期から青年期に最も多く発症する肉腫である。診断は、病理学的診断に加え分子生物学的診断を行うことでより確実となる。病期は、限局例(75%)と転移例(25%)に分類され、予後も明らかに異なっている。予後不良因子としては、体幹部、骨盤部、15歳以上、腫瘍体積 200cm³以上、診断時から再発までの期間が2年以内、転移例などが挙げられる。

治療法は、化学療法との進歩とともに治療成績の改善を認めており、外科治療、放射線治療と組み合わせた集学的治療が必要である。発症部位は様々であり、骨盤部、脊椎などは、手術、放射線治療を行い難い部位のため、集学的治療の工夫が必要である。

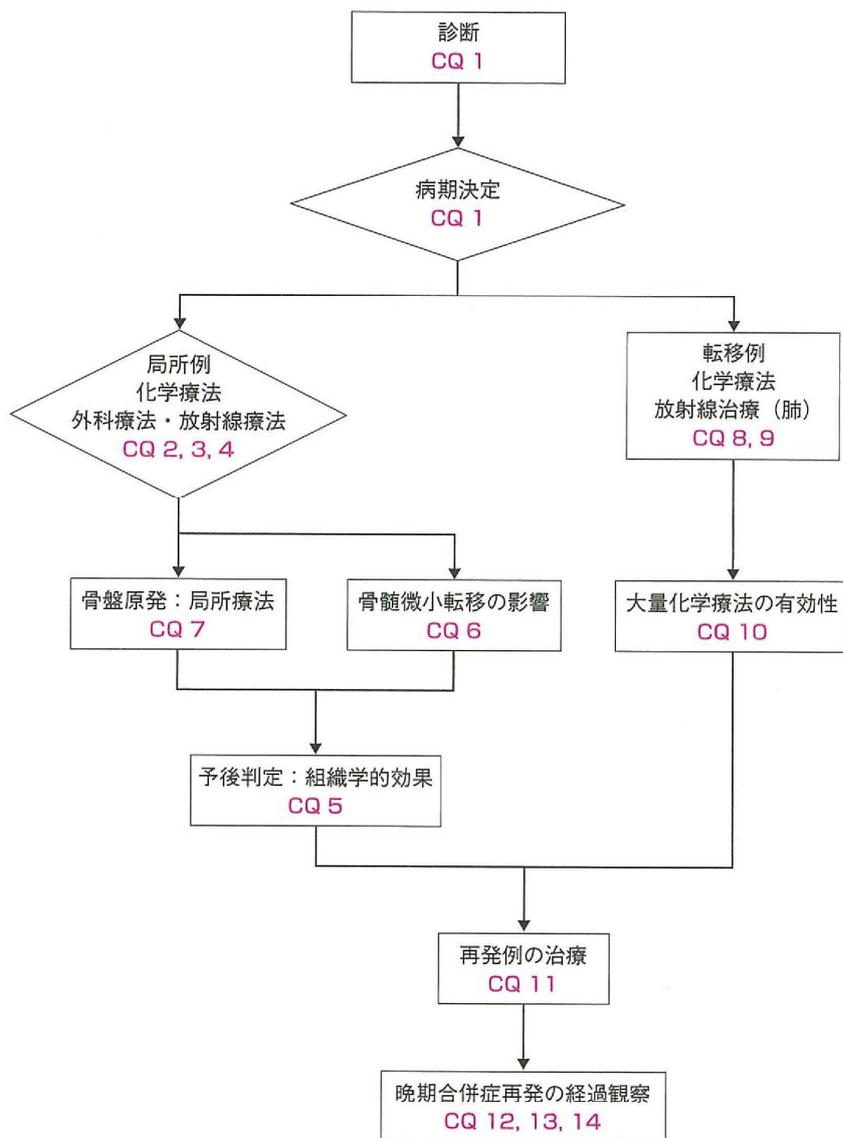
局所例は、原発部位に対する治療が重要で、外科治療の切除程度により放射線治療の照射線量も異なってくる。3～5年の無病生存率(DFS)は、70%前後である。

転移例に対する治療法は確立されておらず、予後は非常に不良である。転移部位は、肺、骨髄、骨が多く、一般に、肺のみの転移は、転移例の中では比較的予後が良いが、複数の部位に転移があると予後は不良である。3～5年のDFSは20%前後である。多剤併用化学療法に加え、大量化学療法を併用した造血細胞移植が行われることもあるが、治療成績の改善は十分ではない。

治療成績の改善により長期生存者が増加するとともに、抗がん剤や放射線治療による二次がんが増加しており、二次がんを含めた晩期障害の長期にわたるフォローアップが重要となる。

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

I 診療アルゴリズム



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

II クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の治療方針の決定に必要な分類と検査診断のために必要な検査は
- ▶ CQ2 推奨される手術法（切除範囲）は
- ▶ CQ3 限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は
- ▶ CQ4 限局例に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ5 限局例に対する初回化学療法後の組織学的治療効果と予後との関係は
- ▶ CQ6 限局例における骨髄への微小転移が全身再発への影響は
- ▶ CQ7 骨盤原発の限局例に対する適切な局所治療は
- ▶ CQ8 肺転移例に対する全肺照射は有効か
- ▶ CQ9 転移例に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ10 転移例に対する造血細胞移植併用大量化学療法は有効か
- ▶ CQ11 再発例の治療法は
- ▶ CQ12 局所治療の晩期合併症は
- ▶ CQ13 化学療法による晩期合併症は
- ▶ CQ14 再発の経過観察の方法は

III 推 奨

CQ1 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の治療方針の決定に必要な分類と検査，診断のために必要な検査は

【背景】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(Ewing's sarcoma of family tumors : ESFT)に対する診断は，基本的に腫瘍部位の生検の病理組織学診断，免疫組織学的診断により行われるが，近年は，ESFTの病理発生に関連するキメラ遺伝子が明らかになってきており，これを検索することにより診断の精度が向上する。

限局性か転移性かにより ESFT の治療方針は異なってくる。ESFT が転移しやすい部位としては，骨髄，骨，肺が挙げられる。転移部位の検索には，単純 X 線，骨シンチグラフィ，骨髄穿刺，骨髄生検，computed tomography(CT)，magnetic resonance imaging(MRI) などがあり，最近では positron emission tomography using fluorodeoxyglucose(FDG-PET)または FDG-PET/CT が転移部位の全身検索に用いられている。

【推奨】

CT，骨シンチグラフィ，MRI，骨髄穿刺，骨髄生検に加え FDG-PET，FDG-PET/CT の検査・生検による病理，細胞遺伝学的検査を行うことを強く推奨する。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル)：1A

【解説】

確定診断には腫瘍部位の生検は必須であり，正確な病理診断のためには，針生検よりも十分な検体が採取できる切開生検の方が良い。生検の進入経路にあたる組織は腫瘍細胞に汚染されてしまうので，広範切除の際に病巣を含めて切除する必要がある。生検は，すでに治療の一環であり，専門医が行うべきである¹⁾。EFSTは腫瘍細胞が小型類円形の小円形細胞腫瘍であり，通常のHE染色標本のみでは神経芽腫，横紋筋肉腫などとの鑑別が困難な場合が多い。免疫組織学的染色では，*MIC2*遺伝子産物で表面膜蛋白の一つであるCD99が陽性であれば，ESFTの可能性が高いが，滑膜肉腫や非ホジキンリンパ腫や一部の消化管間質腫瘍にも陽性となる。CD99以外にvimentin³⁾，neuron-specific enolase(NSE)，S-100蛋白，CD57(Leu-7)，synaptophysin⁴⁾が陽性となる。

ESFTの細胞遺伝学的研究により，22番染色体のバンドq12にある*EWS*遺伝子座の変異が一貫して同定されており，この遺伝子座の変異には，11番または21番など他の染色体が関与している可能性がある。特徴的に，*EWS*遺伝子のアミノ末端が他の遺伝子のカルボキシル末端に接している。大部分の患者では，こうしたカルボキシル末端は，*EWS*ファミリー転写因子遺伝子の一つであり11番染色体のバンドq24に位置するFLI1のものである。*EWS*遺伝子と融合するこの他の*EWS*ファミリーメンバーを頻度順に挙げると，21番染色

体に位置するERG, 7番染色体に位置するETV1, 17番染色体に位置するE1AF, 2番染色体に位置するFEVとなり, それぞれt(21;22), t(7;22), t(17;22), t(2;22)の転座を起こす^{5,6)}(表1)。

ESFTのキメラ遺伝子である*EWS-FLI1*, *EWS-ERG*, *EWS-ETV1*, *EWS-FEV*などが検出されれば確定診断となる。このように免疫組織学的診断での*MIC2*遺伝子産物CD99や*EWS-FLI1*, *EWS-ERG*を含むキメラ遺伝子を検索し診断を確定することを推奨する。

表1 ESFTにおける染色体異常とキメラ遺伝子および出現頻度

染色体転座	キメラ遺伝子	<i>EWS</i> における割合 (%)
t(11;12)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>	85
t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>	10
t(7;22)(q22;q12)	<i>EWS-ETV1</i>	rare
t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-E1AF</i>	rare
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWS-FEV</i>	rare

限局性か転移性かにより ESFT の治療方針は異なってくる。治療前, 治療後の画像検査のガイドラインに関しては, The Children's Oncology Group Bone Tumor Committee⁷⁾から出されている。初診時には約 25%の症例が転移病変を有し, 肺(50%), 骨(25%), 骨髄(20%)が好発転移部位である。原発部位周囲のリンパ節転移は非常にまれである。骨髄転移の検索には骨髄穿刺や骨髄生検, 骨転移の検索では骨シンチグラフィやMRI, 肺転移の検索にはCT, 全身検索には全身MRIやFDG-PETが用いられている。最近の論文では, FDG-PET単独よりも, FDG-PETにCTを加えた方が, より正確に転移部位の検索ができるという報告⁸⁾もある。

以上より, 治療方針決定に必要な分類は, 限局性か転移性かを診断すべきで, 転移部位の検索には, 肺, 骨, 骨髄が好発転移部位であるため, CT, 骨シンチグラフィ, MRI, 骨髄穿刺, 骨髄生検に加えFDG-PET, FDG-PET/CTの検査を行うことを推奨する。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド: PubMed

検索期間: 1990年1月1日～2014年3月31日

検索式:

1. Ewing sarcoma 5,855件
2. 1 × PET 65件
3. 1 × *EWS-FLI1* 450件

この中から本テーマに関連する8文献を選択した。

また, NCI PDQ[®]を参考にした。

【参考文献】

- 1) Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA . The hazard of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumors Society. J Bone Joint Surg Am 1996;78: 656-63.
- 2) Ambros IM, Ambros PE, Strehl S, et al. MIC2 is specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration . Cancer 1991; 67:1886-93.
- 3) Navarro S, Cavazzana AO, Llomobatt-Bosch, et al. Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral primitive neuroepithelioma. An immunocytochemical and ultrastructural analysis of two peripheral primitive neuroectodermal neoplasms. Arch Pathol Lab Med 1994;118:608-15.
- 4) Shanfeld RL, Edelman J, Willis JE, et al . Immunohistochemical analysis of neural markers in peripheral primitive neuroectodermal tumors (pPNET) without light microscopic evidence of neural differentiation. Appl Immunohistochem 1997;5:78-86.
- 5) Delattre O, Zucman I, Prougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. Nature 1992;359: 162-5.
- 6) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors--a subgroup of small round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 1994;331: 294-9.
- 7) Meyer JM, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging Guidelines for Children With Ewing sarcoma and Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer 2008;51 :163-70.
- 8) Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, et al. Significant benefit of multimodal Imaging: PET/CT Compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing Tumors. J Nucl Med 2007;48:1932-9.

CQ 2 推奨される手術法（切除範囲）は

【背景】

切除の際の切除縁の違いによる再発率に関して検討した。

【推奨】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して、手術単独で局所治療を行う場合には、他の骨・軟部肉腫の手術と同様に広範切除を行うことを強く推奨する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

ESFTの切除において、辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁しか得られなかった場合、術後に放射線治療を追加する方法が一般的であるが、この場合でも十分な広範切除以上の切除縁が達成された患者では、不十分な切除縁しか得られなかった場合よりも局所再発率が低いとの報告が多い^{1,2)}。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2001年1月1日～2014年3月31日

検索式：

“Ewing sarcoma” AND “surgery” 1,267件

この中から本テーマに関連する文献を参考にした。

【参考文献】

- 1) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1818-29.
- 2) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168-77.

CQ3 限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は

【背景】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）は放射線感受性が高い腫瘍であり，放射線治療は化学療法の導入以前より標準治療の一部として応用されてきた。放射線治療の線量については50～60Gyが根治線量であるが，手術の切除度合や初期（術前）化学療法の効果により臨床試験ごとに幅があるのが現状であり，各臨床試験における線量に関して検討した。

【推奨】

不十分な広範切除以下で初期（術前）化学療法の効果が不十分な場合や辺縁切除，部分切除の場合は，術後照射を行うことが推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

Ozakiらは，Cooperative Ewing's Sarcoma Study（CESS）81・86・91の外科手術情報が利用できる限局例244例を後方視的に検討している¹⁾。局所再発率は，放射線治療単独例の102例中15例（15%）に対し，手術施行例241例中10例（4%）で有意に低かった。

根治切除例では遠隔転移は認められたが，局所再発はなかった。根治切除と広範切除を適切切除と定義し，辺縁切除と腫瘍内切除を不適切切除と定義して切除度合による局所再発を検討すると，適切切除では177例中8例（5%）であったのに対し，不適切切除では67例中8例（12%）と局所再発率に有意差を認めていた。

化学療法の組織学的治療効果と予後の関係では，CESS86 studyにおいて組織学的反応良好群の10年無病生存率（DFS）が64%であったのに対し，組織学的反応不良群においては38%と差がみられたとの報告があり²⁾，組織学的治療効果も予後因子と考えられている。

Schuckらは，CESS 81・CESS 86・EICESS 92の1,058人に対する切除縁と放射線治療との予後に関して検討している³⁾。広範切除後の非照射群における再発は，組織学的奏効割合良好群の101例中1例（1%）に対し不良群では25例中3例（12%）と増加していた。広範切除後の術後照射群における再発は，組織学的奏効割合良好群の89例中5例（5.6%）に対し，不良群でも59例中3例（5%）であった。以上より広範切除であっても組織学的奏効割合が不良な場合は局所放射線照射が有効であると報告している。

広範切除以上で初期（術前）化学療法の効果が十分な場合は術後照射の必要性がなく，不十分な広範切除以下で初期（術前）化学療法の効果が不十分な場合や，辺縁切除・部分切除の場合は，局所制御が良好な術後照射を併用することが推奨される。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日

検索式：

“Ewing sarcoma” AND “radiotherapy” 781件

この中から重要と思われる文献を参考にした。

また、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, et al. Significance of Surgical Margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1996; 78 : 892-900.
- 2) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localised Ewing tumor of bones : Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS86. *J Clin Oncol* 2001;19: 1818-29.
- 3) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: result Of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168-77.

CQ4 限局例に対する標準的化学療法は

【背景】

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）では、診断時に微小な転移を有していることが多いため、放射線治療や手術といった局所的な治療に加えて多剤併用化学療法を併用した集学的治療が必要である。標準的化学療法は、1980年代から主に米国と欧州でそれぞれ大規模な臨床試験が行われ開発されてきた経緯がある。

【推奨】

限局例に対する化学療法はビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、イホスファミド、エトポシドのうち4～6剤を組み合わせた多剤併用化学療法が強く推奨される。ただし、適切な局所療法を併用することが必要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

米国では NCI INT0091 研究においてビンクリスチン+ドキソルビシン+シクロホスファミド+アクチノマイシン（VACD）療法とイホスファミド+エトポシド（IE）療法の交替療法と VACD 単独療法の前方向視的ランダム化比較試験が行われ、VACD+IE 群の5年無病生存率（DFS）が69%で、VACD 単独群が54%と、VDC+IE 群で有意に治療成績の改善が得られた¹⁾。さらに、その後行われた COG AEWS0031 試験では VDC+IE 療法を治療期間圧縮（2週間ごと）群と標準治療期間（3週間ごと）群で比較した前方向視的ランダム化比較試験で、治療期間圧縮群で5年無増悪生存率（PFS）が有意に改善した（73% vs. 65%, $P=0.048$ ）。しかも、毒性は同等であった²⁾。

欧州では、CESS86 研究により、四肢発症の標準リスク（SR）群に対するビンクリスチン+アクチノマイシン+シクロホスファミド+ドキソルビシン（VACA）や、体幹部発症の高リスク（HR）群に対するビンクリスチン+アクチノマイシン+イホスファミド+ドキソルビシン（VAIA）などの化学療法の有効性が示された³⁾。また、ECESS92 研究により、四肢原発で腫瘍体積が100mL以下をSR群、体幹部原発もしくは腫瘍体積が100mL以上をHR群として、SR群をVAIA療法とVACA療法に、HR群をVAIA療法とエトポシド+ビンクリスチン+アクチノマイシン+イホスファミド+ドキソルビシン（EVAIA）にランダム化比較した⁴⁾。SR群のVAIA療法とVACA療法の5年DFSは68%と67%と有意差を認めなかったが、VACA群で血液毒性が強く、SR群ではVAIAが推奨された。一方、転移を有さないHR群ではVAIA療法とEVAIA療法を比較すると、5年DFSはそれぞれ44%、52%で、EVAIA療法群の成績が良好であった。これにより、転移を認めないHR群では、エトポシドを加えた治療が推奨された。最近の Euro-Ewing99 研究においては4剤（ビンクリスチン+イホスファミド+ドキソルビシン+エトポシド）を使用したVIDE療法が寛解導入療法に使用されている。

米国ならびに欧州の限局性 ESFT 臨床研究においては、化学療法に加えて外科治療、放射線治療についても規定されており、適切な局所療法と化学療法の併用が治療成績を向上させるため重要である（局所療法については CQ2, CQ3, CQ7 を参照）。

上述の通り、米国でも欧州でも限局性 ESFT に対する標準的化学療法においてはエトポシドが使用されるようになってきたため、治療関連の二次がんの増加に注意が必要である。以前は放射線照射野からの二次性腫瘍が主であったが、最近、米国からアルキル化剤やアントラサイクリンを増量した強化レジメンの使用により、二次性の白血病、骨髄異形成症候群の発症が増加したことが報告された。一般的には ESFT の二次性白血病の発生率は 1~2% であると考えられているが、Bhatia らは、強化レジメン（regimen C）により二次性白血病、骨髄異形成症候群の累積発症率が 5 年で 11% に上昇することを明らかにした⁵⁾。強化レジメンではエトポシドの増量はされておらず、アルキル化剤（シクロホスファミド、イホスファミド）、アントラサイクリン（ドキソルビシン）の強化が二次性白血病、骨髄異形成症候群の発症に関与したものと考えられた。また、アルキル化剤の増量による治療成績の改善はみられなかった。欧州からは、エトポシドを含んだレジメン（EVAIA）による 5 年二次性腫瘍累積発症率が 1.7% であるのに対し、エトポシドを含まないレジメン（VAIA, VACA）で治療を受けた群の 5 年二次性腫瘍累積発症率が 0% であったことからエトポシドが二次性腫瘍の発症にかかわっている可能性が示唆されたが、統計学的な有意差はみられなかった⁶⁾。

以上から、二次性白血病・骨髄異形成症候群の問題はあるが、限局性 ESFT に対しては、エトポシドを加えた化学療法の有効性は明らかであり、米国では 2 週間間隔の VDC-IE 療法が、欧州では SR 群には VAIA 療法、転移を有しない HR 群には EVAIA 療法が推奨されている。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995 年 1 月 1 日～2015 年

検索式：

- | | |
|-----------------------|---------|
| 1. Ewing sarcoma | 4,225 件 |
| 2. 1 × chemotherapy | 1,667 件 |
| 3. 2 × clinical trial | 268 件 |

この中から本テーマに関連する 6 文献を選択した。

【参考文献】

- 1)Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003; 348:694-701.
- 2)Womer RB, West DC, Krailo M, et al. Randomized controlled trial of Interval – compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma : A report

- from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:4148-54.
- 3) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localised Ewing tumor of bones : Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS86. *J Clin Oncol* 2001;19:1818-29.
 - 4) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of EICESS-92 Study : two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide add to standard treatment in high-risk patientnts. *J Clin Oncol* 2008;26:4385-93.
 - 5) Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2007;109 :46-51.
 - 6) Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, et al. Second malignancies after ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. *Ann Oncol* 2001; 12:1619-30.

CQ5 限局例に対する初回化学療法後の組織学的治療効果と予後との関係は

【背景】

化学療法に対する組織学的治療効果は、治療反応性を反映するものと考えられ、主に欧州の臨床研究において組織学的治療効果と予後との相関について検討されてきた。

【推奨】

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の初回化学療法後の組織学的治療効果は予後と相関する。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

【解説】

イタリアの Picci らは、1997年に限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の118例の初回化学療法の反応性の術後組織学的奏効度を Grade I からⅢまでに分類し、予後との相関を後方視的に検討した¹⁾。彼らは全範囲で壊死を認める GradeⅢでは5年無病生存率（DFS）は95%であったが、Grade I、GradeⅡの5年DFSはそれぞれ34%、68%であり統計学的に有意差を認めたと報告した。

1998年に米国のMSKCCから、Wunderらが限局性ESFTの初回化学療法の反応性の術後組織学的奏効度と、5年DFSを後方視的に比較した²⁾。彼らは14例のGrade I（壊死が50%未満）の5年DFSは0%、16例のGradeⅡ（壊死が50～90%）の5年DFSは37.5%であり、44例のGradeⅢ（壊死が90～99%）とGradeⅣ（壊死が100%）の5年DFSは84%と有意差に良好であると報告した。

Paulussenらは、2001年に欧州での301名を対象とした大規模な臨床研究（CESS86 study）にて組織学的反応良好群の10年DFSが64%であったのに対し、組織学的反応不良群においては38%と差がみられたと報告し、組織学的奏効は予後に密接に関連する可能性が高いと考えられた³⁾。残念ながら米国COGの大規模臨床研究では術後組織学的奏効度と予後との関連は報告されていない。

Dunstらは欧州のEICESS研究において、広範切除を受けた限局性ESFTの組織学的奏効度と局所再発の関連について後方視的に検討した⁴⁾。外科治療のみの群においては広範切除＋組織学的反応良好群の局所再発は1%であったのに対し、広範切除であっても組織学的反応不良群においては局所再発率が12%となることを報告している。また、彼らは広範切除＋組織学的反応不良群に対して、術後放射線治療を加えた群では局所再発率は6%と低下することを示した。術前化学療法の組織学的奏効度が局所再発の制御においても重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

HawkinsらはESFTにおけるFDG PET/CTによる治療反応性の評価を行い、SUV2が2.5未満の症例では4年の無増悪生存率（PFS）が72%であったのに対し、2.5以上の症例では27%と有意に不良であることを報告した⁵⁾。また、組織学的奏効度とは68%で相関した。しかし、PET/CTによる治療効果判定が、組織学的治療効果判定に代替で

きるものかどうかは、今後、前向き研究において検証されなければならない。

いずれの研究も後方視的解析であり、選択バイアスが加わっている可能性もあるため、エビデンスレベルは高くはないが、術前化学療法の組織学的奏効度はそれぞれの症例における化学療法の反応性を反映しており、予後とも関連するものと考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995年1月1日～2015年

検索式：

①文献1, 5については

1. Ewing sarcoma 4,220 件
2. × prognostic factor 99 件

この中から本テーマにあったものを選択した。

②文献2, 4については

1. Ewing sarcoma 4,220 件
2. × histological response 45 件

この中から本テーマにあったものを選択した。

③文献3については

1. Ewing sarcoma 4,220 件
2. × localized 249 件
3. × clinical trial 51 件

この中から本テーマにあったものを選択した。

【参考文献】

- 1) Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15:1553-9.
- 2) Wunder JS, Paulian G, HuvosAG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1020-33.
- 3) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19:1818-29.
- 4) Dunst J, Schuck A. Role of Radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 : 465-70.
- 5) Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:8828-34.

CQ6 限局例における骨髄への微小転移が全身再発への影響は

【背景】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に特異的な融合遺伝子（*EWS/FLI-1* または *EWS/ERG*）が報告されて以来、診断時の末梢血や骨髄血中に腫瘍細胞特異的な融合遺伝子が検出されることが報告されている。診断時の骨髄や末梢血中に検出される微小な腫瘍細胞の存在と予後の関係に関しては、検討された症例数が少なく、かつ多くは後方視的研究であるため、予後に与える影響については明確な結論は得られていない。

限局性 ESFT の診断時、あるいは治療中の骨髄中の微小転移や末梢血中の循環腫瘍細胞が全身再発に関係するか検索した。

【推奨】

限局例における骨髄での融合遺伝子の検出が全身再発に影響するかどうかは、明らかでない。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

Delattre ら¹⁾により ESFT に特異的な融合遺伝子（*EWS/FLI-1* または *EWS/ERG*）が報告されて以来、骨髄、末梢血中にもこれらの融合遺伝子が検出されることが報告^{2,3)}され、それらの症例の予後に関して、後方視的な解析による報告がされている。

Fagnou ら⁴⁾は、67 例の ESFT 患者（限局例 44 例、転移例 23 例）において、診断時に骨髄または、末梢血中の RT-PCR 法を用いて融合遺伝子（*EWS/FLI-1* または *EWS/ERG*）の有無を検査し、予後との関係に関して検討した。骨髄中の陽性例（限局例 8 例、転移例 6 例）の方が陰性例より全生存率（OS）は有意に低かったが、末梢血中の有無に関しては、OS に関して影響しなかった。

Schleiermacher ら⁵⁾は、後方視的に ESFT 患者 172 人（限局例 125 例、転移例 47 例）の診断時の骨髄または末梢血中の融合遺伝子（*EWS/FLI-1* または *EWS/ERG*）を RT-PCR 法で検索した。骨髄検査では融合遺伝子は転移例 39 例中 18 例(46%)、限局例 92 例中 18 例(19%)に検出され、転移例で有意に高頻度であった。骨髄中の融合遺伝子の陽性例と陰性例を無病生存率（DFS）で比較すると、有意に陽性例が予後不良であったが、末梢血中の融合遺伝子が陽性例と陰性例との比較では、DFS に有意差はなかった。診断時の腫瘍細胞の有無は、予後に関係していると報告しているが、観察期間や対象例数の違いによる可能性がある。

Avigad ら⁶⁾は、限局性 ESFT 26 例で、骨髄、末梢血の *EWS/FLI-1* の検出が、再発に関係する因子となりうるかどうかを検討している。診断時、限局例 14 例の骨髄検査で RT-PCR 法で 6 例(43%)に *EWS/FLI-1* が検出されているが、診断時の腫瘍細胞の有無は、DFS には関係しなかったと報告している。一方、治療終了時に、骨髄または、末梢血中の腫瘍細胞が検出されることは、再発の危険因子になりうるかと報告している。この研究での

予後不良因子には、治療終了後の経過観察中の RT-PCR での融合遺伝子陽性が挙げられている。

以上のように、診断時の末梢血や骨髄血中の ESFT 特異的な融合遺伝子に対する RT-PCR より検出される微小な腫瘍細胞の存在が予後に関係するかに関して議論のあるところであるが、論文数は少なく、いずれも後方視的な報告であり、検討された症例数が少なく予後に与える影響については明確な結論は得られない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. Ewing sarcoma 5,850件
2. 1 × bone marrow metastasis 60件
3. 2 × RT-PCR 17件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。

なお、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors--a subgroup of small round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994;331: 294-9.
- 2) Pfliderer C, Zoubek A, Gruber B, et al. Detection of tumour cells in peripheral blood and bone marrow from Ewing tumour patients by RT-PCR. *Int J Cancer* 1995; 64:135-9.
- 3) West DC, Grier HE, Swallow MM, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1997;15:583-8.
- 4) Fagnou C, J Michon J, Peter M, et al. Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol* 1998;16 :1707-11.
- 5) Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, et al. Increased risk systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:85-91.
- 6) Avigad S, Cohen IJ, Zilberstein J, et al. The predictive potential of molecular detection in the nonmetastatic Ewing family of tumors. *Cancer* 2004;100:1053-8.

CQ 7 骨盤原発の限局例に対する適切な局所治療は

【背景】

骨盤原発の ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT) に対する治療は、外科治療や放射線治療に制限があり、十分に局所制御ができるとは限らないため予後不良といわれている。骨盤原発のESFTの治療成績について検討した。

【推奨】

骨盤原発のESFTは、安全な切除縁が確保できれば術後患肢機能、局所制御はある程度計算でき、切除を行うことが考慮される。ただし、生命予後については、切除が可能でも術前化学療法の効果ที่ไม่十分な症例では不良である。放射線単独治療のみに比べると、切除術を行った方が予後良好と考えられるが、厳密にはランダム化比較試験による検証が必要である。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

Bacciらは77例の限局例骨盤ESFTに集学的治療を行い、局所治療として手術のみ5例、放射線治療のみ60例、手術と術後照射を12例に行った。19例に局所再発、24例に遠隔転移を認め、5年無病生存率(DFS)は45%で、骨盤外発生のもものと比べて予後不良であったと述べている¹⁾。

Rödlらは35例の骨盤発生のESFTに対し手術と放射線治療(術前あるいは術後)を施行した症例を検討し、限局例での5年累積生存率は49%であったとしている。局所再発は辺縁切除例のみから2例に発生したと報告しており、骨盤例においても可能であれば広範切除が重要と考えられる²⁾。

Donatiらは、56例の遠隔転移のない骨盤原発ESFTの治療成績について報告し、局所再発率は手術例(補助的放射線治療例を含む)で17.4%、放射線治療のみでは33.3%であり、5年DFSは手術例(補助放射線照射例を含む)で有意に良好で73.9%、放射線治療のみでは30.3%であったとしている³⁾。腫瘍体積、原発部位はDFSに有意な影響がなかったとしている。ただし、腫瘍体積の小さな症例では手術が、腫瘍体積の大きな症例では放射線治療のみが選ばれる傾向があり、厳密には、手術と放射線治療のどちらもランダム化比較試験による検討が必要であるとしている。また補助的放射線治療の効果については、術前照射は腫瘍の縮小により、局所の根治性を高めることが期待できるとしているが、十分な切除縁が得られなかった場合の補助照射の効果は期待できない可能性があるとして述べている。

限られた文献の検討であるが、いずれの報告においても、骨盤原発のESFTの治療の最も重要なものは化学療法とされている。局所治療については安全な切除縁が確保できるものであれば、手術が望ましい。安全な切除縁が確保できない場合、術前の放射線治療が奏効すれば手術可能になる場合がある。放射線照射のみによる治療は、手術不能な患者に対してのみ考慮されてもよいと考えられる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2001年1月1日～2014年3月31日

検索式：

“Ewing sarcoma” AND “pelvic” 197件

この中から重要と思われる文献を参考にした。

【参考文献】

- 1) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:118-24.
- 2) Rödl RW, Hoffmann C, Gosheger G, et al. Ewing's sarcoma of the pelvis: combined surgery and radiotherapy treatment. *J Surg Oncol* 2003;83:154-60.
- 3) Donati D, Yin J, Di Bella C, et al. Local and distant control in non-metastatic pelvic Ewing's sarcoma patients. *J Surg Oncol* 2007;96:19-25.

CQ8 肺転移例に対する全肺照射は有効か

【背景】

転移性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)の肺転移例に対し、全肺照射による生存率への寄与を検討した。

【推奨】

肺転移のある患者では、全肺照射による生存率の向上が示唆される。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

Paulussenらは、1990～1995年までのEICESSに登録された肺または胸膜に転移を認めた171人に対し、14歳以下は15Gy、14歳以上は18Gyの全肺照射の施行例と非施行例との予後の比較を行った¹⁾。5年無病生存率(DFS)は、全肺照射施行例の40%に対し非施行例は19%と全肺照射を行った方が有意に高かった($P<0.05$)。

全肺照射の合併症として考えられているのは、肺機能低下や肺臓炎、胸郭成長障害および心機能への影響である。Böllingらは、1990～1999年までにEICESS92に登録された肺転移を認めた99例に関して後方視的検討を行った²⁾。この研究では、肺転移のある症例は、化学療法で病巣がコントロールされていても両側の全肺照射(14歳未満は14Gy、14歳以上は18Gy)を推奨している。照射線量が12～21Gyであったこの研究では、全肺照射例に対して肺機能検査を行っている。検査を行った28例中12例(43%)の患者は、特に肺機能異常は認めなかった。残りの28例中16例(57%)は何らかの肺機能異常を認め、2例は重症であった。肺機能異常の出現率は照射線量による差は認めなかった。この研究でも5年全生存率(OS)は、全肺照射例の方が非照射例より良好(61% vs. 49%, $P=0.036$)であった。

近年の放射線治療方法の進歩により、全肺照射においても強度変調放射線治療による心臓線量の低減が報告されている³⁾。

以上より、肺転移を併発した患者では、化学療法の治療効果にかかわらず、全肺照射を実施した方が予後は良好な傾向にある。全肺照射を行う場合は、12～14Gyが照射線量として提案される。しかし、放射線治療による肺機能異常の出現率は50%を超える報告もあり、十分注意する必要がある。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日

検索式：

“Ewing sarcoma” AND “pulmonary metastasis” AND “radiotherapy” 34件

この中から重要と思われる文献を参考にした。

なお、NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stageIV) Ewing tumor. Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann Oncol* 1998;9:275-81.
- 2) Bölling T, Schunk A, Paulussen M, et al. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. *Strahlenthr Onkol* 2008;184:193-7.
- 3) Kalapurakal JA, Zhang Y, Kepka A, et al. Cardiac-sparing whole lung IMRT in children with lung metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:761-7.

医学博士

CQ9 転移例に対する標準的化学療法は

【背景】

現時点において転移性腫瘍に対して高い有効性を期待できる化学治療は存在しない。欧米の臨床研究において、ビンクリスチン (VCR) + ドキソルビシン (DXR) + シクロホスファミド (CPA) による VDC 療法とイホスファミド (IFM) + エトポシド (VP-16) による IE 療法の交替療法、もしくは VCR+アクトノマイシン(ACD)+IFM+DXR による VAIA 療法に外科治療、放射線治療を組み合わせた集学的治療を行うと一時的に寛解、もしくは部分寛解に至るが、全生存率 (OS) は 20%前後と不良である^{1,2)}。

【推奨】

転移性腫瘍に対して有効な標準的治療は確立してない。

推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

【解説】

米国では2004年にMiserらが転移を有するESFT症例120人に対しCR+ACD+DXR+CPA療法とIE療法の交替療法とVCR+ACD+DXR+CPA単独療法の前方視的ランダム化比較試験を行い、イホスファミド (IFM) + エトポシド (VP-16) を加えても治療成績は改善しなかったと報告した¹⁾。ただし、この研究では毒性 (治療関連死亡、二次がん) について差はみられなかった。その後、彼らは、転移性ESFT60例に対し、標準的なVDC-IE投与量に薬剤を増量し治療を行ったが、6年無病生存率 (DFS) は28%で治療成績の改善は認めなかった。また、7%に治療関連死を認め、9%に二次がんを発症し、薬剤投与量の増量による治療の強化は、標準治療と比較し無効であったと報告している³⁾。

MSKCCのKushnerら⁴⁾は、36例のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に用量を強化したレジメンであるP6高用量CDV (シクロホスファミド4.2g/m², ドキソルビシン75mg/m², ビンクリスチン2mg/m²) とIE (イホスファミド1.8g/m², エトポシド100mg/m²) を行った。原発部位に対する治療反応性は良好であったが、全身転移例では予後の改善は得られなかった。

欧州のEICESS92研究⁵⁾においても、高リスク群をVAIA療法とエトポシドを加えたEVAIA療法に振り分け、転移例について検討したところ、転移群ではEVAIA療法の有効性は証明できなかった。

Euro-Ewing 99 R3 研究⁶⁾により初発時に多発転移を有する群に対する6コースのVCR+IFM+DXR+VP-16療法 (VIDE), 1コースのVCR+ACD+IFM (VAI), 外科治療+放射線治療による局所制御, 大量化学療法からなる集学的治療の効果が検討された。3年DFSは27%で、多変量解析によりリスク因子が明らかにされた。リスク因子として、年齢が14歳以上、腫瘍体積が200mL以上、2つ以上の骨転移、骨髄転移、骨転移もしくは骨髄転移に加えて肺転移の存在が挙げられた。それぞれポイント化しスコアを算出すると、スコア3以下の症例の無イベント生存率 (EFS) は50%、スコア3以上5未満の症例の

EFSは25%、スコア5以上の症例のEFSは10%であった。このような手法により非常に予後不良な超ハイリスク群を早期に明らかにし、新規の治療を臨床試験として試みていくことも治療成績を向上させるために重要であると考えられる。この試験はランダム化比較試験ではないため、造血細胞移植併用大量化学療法の有効性については明らかにされていない。

以上より、転移性例に対する有効な化学療法は確立されておらず、欧米の臨床研究では、化学療法を強化しても、限局例に対する標準的化学療法と差を認めないことから、現時点では限局性に用いられている標準的化学療法を行うことが多い。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995年1月1日～2015年

検索式：

1. Ewing sarcoma 4,225 件
2. 1 × chemotherapy 1,667 件
3. 2 × metastatic 520 件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。

【参考文献】

- 1) Miser JS, Krailo MD, Tarbel NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide--a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:2873-6.
- 2) 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* 1998;9:275-81.
- 3) 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* 2007;49: 894-900.
- 4) Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL, et al. Very high-dose short term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adult. *J Clin Oncol* 1995;13: 2796-804.
- 5) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide add to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4385-93.
- 6) Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal



CQ10 転移例に対する造血細胞移植併用大量化学療法は有効か

【背景】

転移例に対する満足すべき結果を得るような標準的治療は報告されていない。限局例に施行されている VDC-IE 交替療法，または，VAIA 療法 に外科治療，放射線治療を行う集学的治療を行うと，一時的に完全寛解か部分寛解に至るが，多くの報告では全生存率 (OS) は 20% 前後にとどまる^{1,2)}。Kushner ら³⁾ の報告では，アルキル化剤のシクロホスファミドの用量を増量した治療は無効であり，Miser ら⁴⁾ は，標準的な VDC-IE 投与量にドキソルビシン，シクロホスファミドを増量し治療を行ったが，無病生存率 (DFS) は 28% で，治療関連死や二次がんが増えたと報告している。

一方，造血細胞移植を併用した大量化学療法が行われているが，治療成績が改善したという明らかなエビデンスは得られていない。転移性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対する造血細胞移植を併用した大量化学療法の有効性について検討した。

【推奨】

転移例に対して，化学療法に反応性が良く，移植時に完全寛解の場合は，自家造血細胞移植を行うことは有効である。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

造血細胞移植併用大量化学療法は，現在でも有効性に関しては，議論のあるところである。欧米から数々の造血細胞移植併用大量化学療法に関する報告がされているが，いずれも少数例の後方視的解析による報告が多い。

1990年代に行われた total body irradiation (TBI) を併用した大量化学療法の成績では，Meyers ら⁵⁾ が，前方視的検討による 23 人の診断時，骨，骨髄に転移のある患者に大量のメルファラン，エトポシド，TBI (12 Gy) を併用した治療を行ったが，2 年無病生存率 (DFS) は 20% と効果は認められなかった。また Burdach ら⁶⁾ は，Meta EICESS 研究において 36 名の進行例に対し Tandem (2 回または複数回) メルファラン/エトポシド (Tandem ME) と Hyperメルファラン/エトポシド/TBI (Hyper ME) の自家移植と同種移植を行い比較検討した。5 年無イベント生存率 (EFS) は，Tandem ME，Hyper ME では，それぞれ 29% と 22% で有意な差を認めず，Tandem ME ASCT (autologous stem cell transplantation) の有効性は証明できなかった。また TBI 併用レジメンにおいては，治療による毒性死が多かった。

一方，2000年代に報告された臨床研究では，大量化学療法施行例の内，予後不良例や転移例などでも化学療法に反応性が良く，完全寛解 (CR) 時に移植した症例は，治療成績の改善を認めたという報告⁷⁻⁹⁾ もみられる。Oberlin ら¹⁰⁾ は，75 例の転移例に対し移植前処置に大量ブスルファンにメルファランを併用した ASCT の成績を報告した。5 年 DFS は 47% で，肺のみ転移の 44 例は 52%，骨のみ転移の 22 例は 36% であったが，骨髄転移のあった 23 例のうち生存例は 1 例のみであった。予後因子を多変量解析すると，年齢が 15 歳以上，診

断時の発熱，骨髓転移が予後不良因子であった。このことから，肺のみ，または，骨のみの転移であれば，大量化学療法は有効と考えられると報告している。

大量化学療法には様々な薬剤が用いられているが，ブスルファン，メルファランを用いた前処置が良い成績^{7,8)}を得ている。Tandem SCTの適応に関しては，局所治療ができない症例に効果があるという報告^{11,12)}がある。

現在，期待できる前方視的大規模臨床試験としては，1999年から症例ごとにリスク分類を行い，治療を選択するthe European Ewing tumor working initiative on national groups 1999 (EURO -E.W.I.N.G 99)臨床研究^{14,15)}登録が終了し現在解析が行われている。初期化学療法は登録された全ての症例に対してVIDE療法を6コース施行し，局所治療後，各リスクによりハイリスク群には自家末梢血幹細胞移植を併用する。この研究では，高リスク群での限局例に対する化学療法と大量化学療法の比較検討，肺転移例においては肺照射と大量化学療法の比較検討，骨，骨髓転移例においてはいくつかの移植前大量療法の効果に関して比較検討されている。2010年にLadensteinらがこのEURO-E.W.I.N.G 99の多発転移例281例に関して治療成績を報告している¹³⁾。登録例は281例で，全体の3年DFSは27.3%，3年OSは34.4%であった。169/281例(60%)に大量化学療法併用造血細胞移植が行われた。14歳以下の46例の3年DFSは45%であった。予後不良因子としては，診断時に年齢が14歳以上，腫瘍体積が200mL以上，複数箇所の骨転移，骨髓転移や肺転移を認めた場合は予後不良因子となる。これら予後因子をスコア化して，3点以下（82例），3～5点未満（102例），5点以上のグループ（70例）に分類して予後を検討したところ，3年DFSは，それぞれ，50%，25%，10%とそれぞれのグループで有意差を認めた。

同種造血細胞移植の報告では，Tielら¹⁴⁾が，EBMTとmeta EICESSに登録された同種細胞移植87例を後方視的に解析している。移植前処置の大量化学療法を50例のRIC(reduced-intensity conditioning)群と37例のHIC(high-intensity conditioning)群に分けて予後を比較検討している。HIC群よりRIC群の方が，移植合併症死は減少したが移植後再発死が増加し，RIC群での治療成績の改善は認められず，現時点では，臨床的に効果のあるGvETE (graft-versus Ewing tumor effect)は観察されなかった。以上の結果から同種造血細胞移植は推奨できるだけの十分な根拠がない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月1日

検索式：

- | | |
|--------------------------|--------|
| 1. Ewing sarcoma | 5,850件 |
| 2. 1 × high dose therapy | 239件 |
| 3. 2 × SCT | 17件 |

この中から本テーマに関連する16文献を選択した。

なお，NCI PDQ®を参考にした。

【参考文献】

- 1) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 2003 ;348: 694-701.
- 2) 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* 1998; 9: 275-81.
- 3) Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL, et al. Very high-dose short term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma. in children and young adult. *J Clin Oncol* 1995;13:2796-804.
- 4) 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* 2007;49:894-900.
- 5) 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* 2001; 19 : 2812-2820.
- 6) Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws H.J, 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* 2003;21:3072-8.
- 7) Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Société Française des Cancers de l'Enfant : Impact of high-Dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 2006; 24:3997-4002.
- 8) McTiernan A, Driver D, Michelagnoli MP, et al. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. *Ann Oncol* 2006;17:1301-5.
- 9) Diaz MA, Lassaletta A, Perez A, et al. High-dose busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in high-risk Ewing sarcoma patients: a long-term follow-up single-center study. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:272-82.
- 10) Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Société Française des Cancers de l'Enfant: Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 2006;24:3997-4002.
- 11) Burke MJ, Walterhouse DO, Jacobsohn DA, et al. Tandem high-dose chemotherapy

with autologous peripheral hematopoietic progenitor cell rescue as consolidation therapy for patients with high-risk Ewing family tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:196-8.

- 12) Rosental J, Bolotin E, Shakhnovits M, et al. High-dose therapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with poor prognosis Ewing family tumors. *Bone marrow transplant* 2008;42:311-8.
- 13) Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: result of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284-91.
- 14) Thiel U, Wawer A, Wolf P, et al. Solid Tumor Working Party (STWP) and the Pediatric Disease Working Party (PDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT); Pediatric Registry for Stem Cell Transplantations (PRST); MetaEICESS Study Group : No improvement of survival with reduced versus high intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. *Ann Oncol* 2011;22 :1614-21.
- 15) Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment on intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in treatment of Ewing tumors in EURO-E.W.I.N.G 99 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47: 22-9.
- 16) Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 2010;116:443-50.

CQ11 再発例の治療法は

【背景】

再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の全体的な予後は非常に不良であり 5 年全生存率（OS）は 13～17%程度である^{1,4)}。Rodriguez-Glindo らは，診断後 2 年以内の再発例の 5 年 OS は 5%と不良であるが，2 年以後の再発例では 5 年 OS は 34.9 %と比較的良好であったと報告した¹⁾。Bacci²⁾，Stahl⁴⁾，Barker⁵⁾らも同様の報告をしており再発までの期間が最も重要な予後因子と考えられる。また，局所もしくは遠隔の孤発性再発よりは局所＋複数の遠隔転移を有して再発する方が予後不良である^{3,4)}。

【推奨】

再発 ESFT の有効性が高い標準的治療は確立していない。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

再発例に対しては，標準的な化学療法は確立していないが，一般的にはビンクリスチン（VCR），ドキシソルビシン（DXR），シクロホスファミド（CPA），アクチノマイシン（ACD），イホスファミド（IFM），エトポシド（VP-16）などを組み合わせた VDC-IE 療法や VAIA 療法などの標準的化学療法に放射線治療や外科治療を組み合わせられることが多い。しかし，ドキシソルビシンは，初発時に十分な化学療法が行われた再発症例に対しては心筋毒性を考慮すると使用が困難であることが多い。再発時には腫瘍の化学療法抵抗性も強くなっているため，上述したように予後は非常に不良である。

エビデンスレベルは低い，有効性が期待できる可能性がある化学療法はいくつか検討されている。米国の Van Winkle らの報告によれば，IFM＋VP-16 に白金製剤であるカルボプラチンを加えた ICE 療法の奏効率は 48%，2 年 OS は 33%であった⁶⁾。その他には，イリノテカンとテモゾロミドの併用療法⁷⁾，シクロホスファミドとトポテカンの併用療法⁸⁾（TC 療法），ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法⁹⁾などの有効性が報告されている。

米国の Barker らは，後方視的に 55 例の再発 ESFT を解析し報告している⁵⁾。再発時の化学療法はアントラサイクリンを含まない IE 療法もしくは ICE 療法，TC 療法などが主に使用されていた。再発後に化学療法を受けた患者のうち 49%が完全寛解（CR）や部分寛解（PR）を得，化学療法に反応した患者の 5 年 OS は 46%で，反応しなかった患者の 5 年 OS の 0%と比べて有意に良好であった。化学療法に反応がみられた患者 27 人のうち，13 人が大量化学療法を受けた。化学療法に反応したが大量化学療法を受けなかった 14 人の 5 年 OS は 21%であったのに対し，大量化学療法を受けた患者の 5 年 OS は 77%で有意に（ $P=0.018$ ）良好であった。ただし，この研究は後方視的な解析で，症例数が少なく，強い選択バイアスが存在すると考えられる。

大量化学療法に関して，以前は明らかな有効性が確認できないという報告が多かったが，Rasper らが 2014 年に Cooperative Ewing Sarcoma Study Group (CESS) の症例 239 人を

後方視的に解析し、有効性を報告している¹⁰⁾。大量化学療法を受けた患者73名の2年無イベント生存率(EFS)は45%であったのに対し、受けない群161人の2年EFSは10%であった。特に早期再発した患者においては大量化学療法群の2年EFSが35%であったのに対し、大量化学療法を受けない群は2年EFSが0%であった。晩期の再発例では両群間に有意差はなく、大量化学療法は早期再発群により有効であった。また、化学療法が奏効した68人に対して多変量解析を行い、大量化学療法を受けないことが独立した予後不良因子(hazard ratio; 2.90)であることが判明した。以上から、再発後化学療法が有効であった症例に関しては大量化学療法により予後の改善が期待できる可能性が示された。

分子標的薬としてはパゾパニブが2012年に悪性軟部腫瘍に対して適応を有し発売された。パゾパニブは血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、幹細胞因子受容体(c-Kit)に対して阻害作用を有するマルチキナーゼ阻害薬で、血管新生を阻害し抗腫瘍効果を示す薬剤である。2008年より国際共同臨床試験(ランダム化二重盲検プラセボ比較試験: PALETTE study)が開始され、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法が無効の転移を有する軟部肉腫において、無増悪生存期間を有意に延長したという報告がなされた¹¹⁾。しかし、この研究ではESFT症例は除外されており、ESFTに対する有効性は現時点では不明である。転移性の再発ESFTでは、インスリン様成長因子1受容体(IGF1R)に対するモノクローナル抗体により、約10%に奏効が得られることが報告されている。本薬剤は、初発のESFT症例に対して現在米国でランダム化第II相試験が行われている状況である。

以上から、再発ESFTの全体的な予後は非常に不良であり、有効性が高い標準的治療は確立していない。大量化学療法についても有効性を示すエビデンスは乏しいが、化学療法が比較的奏効した再発症例に関しては、大量化学療法のメリットがある可能性が報告されている。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド: PubMed

①文献1~8, 10, 12に関して

検索期間: 2000年1月1日~2015年

検索式:

1. Ewing sarcoma 3,499件
2. × relapse 508件

この中から本テーマに関連するものを選択した。

②文献9に関して

検索期間: 2010年1月1日~2015年

検索式:

1. Sarcomas 22,814件
2. 1 × relapse 3,455件
3. 2 × clinical trial 268件

この中から本テーマに関連するものを選択した。

③文献 11 に関して

検索期間：2010 年 1 月 1 日～2015 年

検索式：

1. Sarcomas 22,814 件

2. × Pazopanib 94 件

この中から本テーマに関連するものを選択した。

【参考文献】

- 1)Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. *Cancer* 2002;94:561-9.
- 2)Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experiences in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol* 2003;14: 1654-9.
- 3)Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51: 334-8.
- 4)Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57: 549-53.
- 5)Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, et al.: Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:4354-62.
- 6)Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 338-347.
- 7)Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53: 1029-34.
- 8)Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47: 795-800.
- 9)Rapkin L, Qayed M, Brill P, et.al. Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:854-8.
- 10)Rasper M, Jabar S, Ranft A, et al. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1382-6.
- 11)van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma

Group, PALETTE study group : Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.

- 12) Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4541-7.



CQ12 局所治療の晩期合併症は

【背景】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対する局所治療の晩期合併症について検討した。

【推奨】

ESFTに対する放射線治療の晩期合併症は、照射部の筋萎縮、脚長差、放射線治療後肉腫である。手術、放射線治療に共通する晩期合併症は、脊柱側彎、四肢の関節の可動域制限である。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル) : 2C

【解説】

Paulinoらは、治療終了後5年以上生存が得られたESFTのうち、局所治療による晩期合併症は、放射線治療のみの群では52.6%、手術と放射線治療を併用した群で40%、手術のみの群では25%と報告している。晩期合併症の内訳は、放射線治療では、照射部の筋萎縮、脚長差、放射線治療後肉腫であり、手術および放射線治療に共通するものとして、脊柱側彎、四肢の関節の可動域制限が報告されている¹⁾。

放射線治療に関係した報告で、Navidら²⁾の報告では、237例中4例に二次性固形腫瘍が発症し、照射野に一致して2例の骨肉腫の発症があり、60 Gyを超えると発症率は有意に高くなる。Kutteschら³⁾の報告でも、局所照射では、48 Gy以下の線量では二次性肉腫の発症は認めなかったが、60 Gyを超えると発症率は有意に高くなるとされている。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1996年1月1日～2014年3月31日

検索式：

“Ewing sarcoma” AND “radiotherapy” AND “secondary malignancy” 171件

この中から重要と思われる文献を参考にした。

【参考文献】

- 1) Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY. An analysis of primary site control and late effects according to local control modality in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:423-9.
- 2) Navid F, Billups C, Liu T, et al. Second cancers in patients with the Ewing sarcoma family of tumours. *Eur J Cancer* 2008;44:983-91.
- 3) Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996;14:

八口文用

CQ13 化学療法による晩期合併症は

【背景】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対する治療は、アルキル化剤やトポイソメラーゼⅡ阻害剤を含む多剤併用化学療法に放射線治療を併用することにより予後の改善が図られてきた。一方、これら抗がん剤や放射線治療による晩期合併症、それらによる治療関連性の二次がんの報告も散見されるので、これらの治療による合併症に関して検討した。

【推奨】

アルキル化剤は、妊孕性の低下を認め、男性は無精子症を発症することもあるので十分なフォローアップを推奨する。アントラサイクリン系による心機能障害は、用量依存性であるが、低投与量でも発症することがあるので十分なフォローアップを推奨する。二次がんの発症には、放射線治療、トポイソメラーゼⅡ阻害剤の使用だけではなく、アントラサイクリン系、アルキル化剤等の薬剤の増量等で発症リスクを高くしているので十分なフォローアップを推奨する。

推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル)：1B

【解説】

ESFT に対する化学療法剤として、シクロホスファミド、イホスファミド、ドキソルビシン、オンコビン、アクチノマイシン D が用いられることが多い。

アルキル化剤のシクロホスファミドとイホスファミドは不妊症をきたし、特に男性の造精機能に影響をきたす。シクロホスファミドで総投与量が $7.5\text{g}/\text{m}^2$ を超えると可能性が高くなり¹⁾、無精子症に移行する例もある^{1,2)}。CCSS (The Childhood Cancer Survivor Study)の5年以上生存したESFTの長期生存者403名に関して妊孕性に関して調査したところ、女性は29.7%が妊娠し、男性は11.3%に妊娠させることが可能であったと報告⁴⁾している。いずれも同胞と比較すると低い妊孕率である。イホスファミドの造精機能障害を発症しやすくなるのは、総投与量が、 $60\text{g}/\text{m}^2$ を超えると可能性が高くなる。また、イホスファミドが Fanconi 症候群をきたすような長期間続く尿細管障害は³⁾、総投与量 $45\text{g}/\text{m}^2$ 以上だとリスクが高くなる。

アントラサイクリン系のドキソルビシンは、用量依存性に心筋障害を起こす。一般的に $450\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると可能性が高くなる⁴⁾ が、 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 以下でも心筋障害を発症した報告⁵⁾がある。また、放射線治療の際、縦隔(心臓)を含んだ場合は総投与量を $300\text{mg}/\text{m}^2$ に減量する事の考慮も必要である。

放射線治療と抗がん剤という大きな危険因子があるESFTの生存者に対して、二次がん発症には十分注意する必要がある。二次がんの発症頻度は0.9~6%と様々な報告があるが、25年以上生存した長期生存者の二次がんの発症率は9.0%と報告されている。

放射線治療による治療関連性の代表的二次がんとして骨肉腫があげられる。総投与量が 40Gy を超えると二次がんの発症危険因子は高くなり、10年後から12年後⁶⁾と比較的晩

期に発症する事が多い。Navid ら⁸⁾の報告では、237 例中 4 例に二次性固形腫瘍が発症し、照射野に一致して 2 例の骨肉腫の発症があり、60Gy を超えると発症率は有意に高くなる。Kuttesch ら⁹⁾の報告でも、局所照射では、48Gy 以下の線量では二次性肉腫の発症は認めなかったが、60Gy を超えると発症率は有意に高くなる。Bacci ら⁷⁾の報告では、40~60Gy の照射している 8 例に放射線関連骨肉腫が発症している。手術で局所治療をコントロールできれば、放射線治療を避けられるか、照射線量を減少させる事は可能で、二次がんの発症リスクを減少できると報告している。

抗がん剤によると考えられる治療関連性白血病や治療関連性骨髄異形成症候群(t-MDS)は、治療終了後 1 年から 6 年頃と比較的早期に発症する事が多い⁶⁾。Le Deley ら¹⁰⁾は、アルキル化剤や放射線治療は、白血病発症には関与しなかったが、トポイソメラーゼ II 阻害剤 1.2~6g/m² とアンソラサイクリン系薬剤を 170mg/m² 以上を投与すると、それ以下の症例と比較し、白血病発症危険率は 7 倍上昇し、さらにトポイソメラーゼ II 総投与量が 6g/m² を超えると白血病発症率が上昇することも報告している。Bhatia ら¹¹⁾は、1992~1998 年までに COG に登録された ESFT 患者は 578 人、フォローアップ期間の中央値は 8 年間で、11 人の患者が治療関連性 MDS を発症したと報告している。特に各抗がん剤の総投与量の影響は大きく、イホスファミド 90g/m² から 140g/m²、シクロホスファミド 9.6g/m² から 17.6g/m²、ドキソルビシン 375mg/m² から 450mg/m² に増量したレジメンで治療を受けた群では治療関連性 MDS の発症が他と比較して 16 倍ほど有意に高く、5 年で 11%に発症している。イホスファミド²⁾、シクロホスファミド、ドキソルビシンを増量したことが治療関連性 MDS の発症リスクを高くしていると報告している。

以上より、抗がん剤による治療関連性白血病は、トポイソメラーゼ II 阻害剤であるエトポシドだけではなくドキソルビシン、イホスファミド、シクロホスファミドなどの薬剤の組み合わせでも発症する可能性は高く、十分注意が必要である。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日

検索式：

- | | |
|----------------------|--------|
| 1. Ewing sarcoma | 5,850件 |
| 2. 1 × survivors | 107件 |
| 3. 1 × second cancer | 296件 |

この中から本テーマに関連する11文献を選択した。

また、NCI PDQ[®]を参考にした。

【参考文献】

- 1) Meistrich ML. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:261-6.
- 2) Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1998; 259: 2123-5.

- 3) Stöhr W, Paulides M, Bielack S , et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 :447-52.
- 4) Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, et al. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1272-83.
- 5) van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al. Clinical heart failure in cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006;42: 3191-8.
- 6) Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, et al.: Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies. *Int J Radiation Biol Phys* 1998; 42 : 379-384.
- 7) Bacci G, Longhi A, Barbieri E, et al. Second Malignancy in 597 patients with Ewing sarcoma of bone treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27: 517-20.
- 8) Navid F, Billups C, Liu T, et al.: Second cancers in patients with the Ewing's sarcoma family of tumors. *Euro J Cancer* 2008; 44: 983-991.
- 9) Kuttesch JF, Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996;14 : 2818-25.
- 10) Le Deley MS, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique : Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 2003; 21 :1074-81.
- 11) Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2007; 109: 46-51.

CQ14 再発の経過観察の方法は

【背景】

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）治療終了後の再発の経過観察方法について検討した。

【推奨】

ESFT の治療終了後 3 年間は 2～3 カ月ごと，以降治療終了 5 年までは 6 カ月ごと，以降は少なくとも年に 1 回の経過観察が必要である。画像検査は，局所の評価と胸部の単純 X 線あるいは CT 検査を行うべきである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

再発は，治療後3年以内に認める場合が多い。ただし，まれに15年以上経過して再発する場合がある。治療終了後3年間は2～3カ月ごと，以降治療終了5年までは6カ月ごと，以降は少なくとも年に1回の経過観察が必要である。画像検査は，局所の評価と胸部の単純X線あるいはCT検査を行うべきである¹⁾。加えて骨転移が疑われる場合には，骨シンチグラフィが有効である。またFDG-PET/CTやwhole body MRIの有効性も報告されている²⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2006年1月1日～2014年3月31日

検索式：

“Ewing sarcoma” AND “follow-up” 405件

この中から重要と思われる文献を参考にした。

【参考文献】

- 1) ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii100-9.
- 2) Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. Magn Reson Med Sci 2007;6:147-55.

9章

その他のまれな腫瘍

診療ガイドライン

【はじめに】

小児期には多くの種類の腫瘍が、全身の多種多様な組織・臓器に発生する特徴がある。しかも、組織像や発生部位によってその予後が大きく異なるとともに、治療も大きく異なる。以下に示すような腫瘍は、概して頻度はまれであるが、治療方針決定には正確な病理診断と病期の確定が必須であり、こうしたまれな腫瘍の可能性も念頭にいたうえで、診断・治療計画を迅速に組み立てる必要がある。

パブリックドメイン

I 推 奨

CQ1 以下の疾患群の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

- ・ 乳児型線維肉腫
- ・ 滑膜肉腫
- ・ 胞巣状軟部肉腫
- ・ 悪性 rhabdoid 腫瘍

【背景】

上記の疾患群は、軟部組織から発生する軟部腫瘍に含まれ、全身のあらゆる部位に発生する。疾患に精通した小児腫瘍医，病理医，放射線診断医や小児外科，整形外科医，皮膚科医といった医師の協力による集学的治療が必須である。また，組織像は多岐にわたることから治療方針の決定には正確な病期の決定と病理診断が必要になる。

【推奨 1】

CT，MRI，核医学検査など各種画像検査を行い，原発巣と転移巣の評価をする。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説 1】

原発巣に対しては X 線写真，CT，MRI など画像検査で，腫瘍径，リンパ節，周辺臓器との関係性を評価する。遠隔転移に関する評価は骨シンチグラフィなど核医学検査が検索に有用である。

小児非横紋筋肉腫性軟部組織腫瘍（STS）に対して標準化された病期分類システムは存在しない¹⁾。歴史的に汎用されている小児の非横紋筋肉腫性 STS の病期分類には，Intergroup Rhabdomyosarcoma Study（IRS）で使用されている術後の残存腫瘍量または広がり，および転移の有無に基づいている Group 分類（表 1）と，腫瘍の広がり（T），リンパ節（N），および転移の有無（M）を基に，病期を判定する，TNM 分類（表 2）が使用されている²⁾。

最新の COG の試験（ARST0332）では，AJCC がん病期分類マニュアル第 6 版が用いられ，病期分類と組織学的な悪性度³⁾，腫瘍の浸潤深度に基づいて治療する研究が行われているが，結果の公表はされていない。

表 1 IRS Group 分類

I	限局性腫瘍で，完全に切除され，組織学的に切除断端陰性のもの
II	肉眼的に切除された腫瘍で，切除断端顕微鏡的な残存腫瘍および/または所属リンパ節への広がりが認められるもの
III	限局性腫瘍で，切除が不完全または生検のみで，肉眼的に残存腫瘍が認めら

	れるもの
IV	遠隔転移が認められるもの

表 2 TMN 分類

腫瘍(T)	TX	原発腫瘍の評価が不可能
	T0	原発腫瘍を認めない
	T1	腫瘍の最大径が 5cm 以下
	T1a	表在性腫瘍
	T1b	深在性腫瘍
	T2	腫瘍の最大径が 5cm 超過
	T2a	表在性腫瘍
	T2b	深在性腫瘍
リンパ節(N)	NX	所属リンパ節の評価が不可能
	N0	所属リンパ節に転移を認めない
	N1	所属リンパ節に転移を認める
遠隔転移(M)	M0	遠隔転移を認めない
	M1	遠隔転移を認める

【推奨 2】

確定診断には生検組織による病理組織診断が必須である。しかし、病理組織診断のみでは正確な診断が確定できないこともまれではなく、そういった場合は腫瘍特異的な遺伝子検査が診断に有用である場合がある。遺伝子検査を念頭に腫瘍組織検体の採取と凍結保存を計画的に行う必要があり、可能な限り十分な量の腫瘍組織を採取することが望ましい。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説 2】

非横紋筋肉腫性 STS は、病理学的に診断することが困難な場合が多い。従来の組織学的検査、免疫組織化学的検査の他、細胞遺伝学的検査や分子病理学的検査などを可能とするには、十分な量の腫瘍組織の計画的な採取と、凍結保存が必要である。これらの疾患群で特異的な免疫組織化学的検査や遺伝子異常を表 3 に示す⁴⁾。これらの異常は RT-PCR を用いて検出が可能である。また、悪性 rhabdoid 腫瘍における INI1 遺伝子異常は、INI1/BAF47/SNF5 抗体を用いた免疫組織化学的検査で、核内発現の陰性化として確認することができ、診断の補助になるが、INI1 の陰性化は類上皮肉腫など他の腫瘍でも認めるため特異的ではない⁵⁾。

表3 腫瘍に特徴的な染色体，遺伝子異常と免疫組織化学的検査

腫瘍	染色体異常	関係する遺伝子異常や融合遺伝子	免疫組織化学的検査
乳児型線維肉腫	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	
滑膜肉腫	t(X;18)(p11.23;q11)	<i>SS18-SSX1</i>	
	t(X;18)(p11.21;q11)	<i>SS18-SSX2</i>	
胞巣状軟部肉腫	t(X;17)(p11.2;q25)	<i>ASPL-TFE3</i>	TFE3
悪性 rhabdoid 腫瘍	22q11.2 の変異，欠失	<i>SMARCB1</i> の不活性化	INI1 の陰性化

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed の non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas, pediatrics, grading, staging の項を検索し，本テーマに該当する記載のある文献の内，適切なものを選択した。

また，NCI-PDQ[®] を参考にした。

【参考文献】

- 1) Spunt SL, Skapek SX, Coffin CM. Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2008;13:668-78.
- 2) Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1997;80:1165-70.
- 3) Khoury JD, Coffin CM, Spunt SL, et al. Grading of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in children and adolescents: a comparison of parameters used for the Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer and Pediatric Oncology Group Systems. *Cancer* 2010;116:2266-74.
- 4) Okcu MF, Pappo AS, Hicks J, et al. The nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th edition. p955-7, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
- 5) Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics. *Am J Surg Pathol* 2011;35:e47-63.

10章

腫瘍生検・中枢ルート

ガイドライン

【はじめに】

小児がん診療ガイドライン第2版から「腫瘍生検・中枢ルート」の章を新たに設けることとなった。疾患ごとに章立てされたガイドラインにおいて、横断的に必要とされる診療内容についてのガイドラインといった位置づけである。「腫瘍生検・中枢ルート」ガイドラインは、今回改訂第3版が出版される「小児白血病・リンパ腫ガイドライン」にも必要とされる内容も含んでいる。白血病・リンパ腫治療においては、支持療法の一環として中枢ルートの造設・管理が必要となることが多いし、腫瘍を形成したリンパ腫の診断・分類のためには生検による組織採取が必要である。

腫瘍生検については3つのCQを設定した。腫瘍生検の目的を達成するためのサンプルについて、腫瘍生検施行時の合併症について、特に極めてリスクの高い巨大縦隔腫瘍については別立てで記載している。

中枢ルートについては、小児血液・がん患児を対象として、造設方法とその合併症、挿入中の標準的管理法と管理中に生じる合併症について4つのCQを設けて記載した。なお、非腫瘍性血液疾患である血友病については、小児血友病患者に対する中心静脈カテーテル使用のコンセンサスガイドラインが日本小児血液・がん学会雑誌（Vol. 52 (2015) No. 2 p. G1-G43）に掲載されている。

I クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ1 腫瘍生検におけるサンプルのサイズ，質は
- ▶ CQ2 腫瘍生検において注意すべき合併症は
- ▶ CQ3 巨大縦隔腫瘍における安全な腫瘍生検方法は
- ▶ CQ4 中枢ルート造設の方法にはどのようなものがあるか
- ▶ CQ5 中枢ルート造設法における合併症とその対策は
- ▶ CQ6 中枢ルートの標準的管理法は
- ▶ CQ7 中枢ルート挿入中の合併症とその対策は

パブリックドメイン

II 推 奨

CQ1 腫瘍生検におけるサンプルのサイズ，質は

【背景】

小児固形腫瘍における腫瘍生検の目的を達成するために，必要な腫瘍の量，質を検討した。

【推奨】

腫瘍生検におけるサンプルのサイズ，質は，考えられる疾患の診断およびリスク判定に必要な量，質が求められる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

小児固形腫瘍においては，病理組織学的診断のみならず分子生物学的な検索による診断，リスク分類を行うことが必要で，安全かつ有効な生検を行うことが求められる。近年，分子生物学的検索技術の進歩により，より少ないサンプル量で正確な情報を得ることができるようになってきた。さらに，画像診断を併用して小病変や腫瘍内の標的部位に正確にアプローチする技術も進歩している。このような実情に合わせ，近年は core needle biopsy^{1, 2)}や fine needle aspiration³⁾による診断が，外科的アプローチによる生検と質的に変わらずより安全，非侵襲的に行うことが可能であるという後方視的検討がなされている。

したがって，腫瘍生検におけるサンプルのサイズ，質については，原則的には開胸や開腹アプローチによる生検を行い，十分な量，質を得ることが望ましい⁴⁾が，疑われている疾患に要する腫瘍量や質を考慮し，患児の全身状態，腫瘍のサイズや存在部位に応じて，core needle biopsy などの非侵襲的な生検方法を選ぶことが推奨される。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. paediatric OR pediatric OR child OR children OR childhood OR boy OR girl[Title]
867,752 件
2. biops*[Title]
1,738 件
3. × oncology OR tumor OR tumour OR cancer OR malignancy
677 件
4. × quality OR size OR volume
72 件

この中から本テーマに関連する4文献を選択した。

また，PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Garrett KM, Fuller CE, Santana VM, et al. Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. *Cancer* 2005;104:644-52.
- 2) Hassan SF, Mathur S, Magliaro TJ, et al. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg* 2012;47:1261-6.
- 3) Altincik A, Demir K, Abaci A, et al. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and follow-up of thyroid nodules in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:78-80.
- 4) Gupta A, Kumar A, Walters S, et al. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:875-9.



CQ2 腫瘍生検において注意すべき合併症は

【背景】

腫瘍生検において注意すべき合併症を検討した。

【推奨】

腫瘍生検において注意すべき合併症は、腫瘍の存在部位、性状や大きさ、生検方法によって異なる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

小児固形腫瘍における腫瘍生検の合併症には様々なものがある。腫瘍からの出血、周囲の臓器・神経・血管の損傷、腫瘍撒布や患児の全身状態に関連した合併症（心不全、呼吸不全、肝不全、腎不全の悪化など）が挙げられる。また、開腹生検を行えば、麻痺性腸閉塞や腹水などの合併症が生じうる。開胸生検では気胸、胸水、横隔神経や反回神経などの神経障害が生じる可能性がある。これら開胸開腹による生検では、生検後の抗がん剤やステロイド投与による免疫能の低下の影響で創部感染や創部治癒遅延のリスクがある。骨髄転移などにより出血傾向や易感染性に起因する感染症や出血にも留意する必要がある。

全身麻酔下の経皮的肺生検においては 64%の症例に合併症が生じ、出血（36%）、気胸（29%）が主なもので免疫能の低下や出血傾向がリスク因子であった⁵⁾。反面、75回の経皮的肺生検において緊張性気胸を生じた1例のみに合併症を認めたという報告⁶⁾も存在する。

筋及び骨病変のイメージガイド下の針生検では、軽微な合併症が127回の生検のうち6回しか認められなかったという後方視的検討が報告されている⁷⁾。13メージガイド下 core needle biopsy のシステマティックレビュー⁸⁾によると、正診断率は94%で、治療を要した合併症が生じる率は1%であった。進行神経芽腫においては、開胸または開腹による生検と画像ガイドによる針生検で合併症の率は同様であったという報告⁴⁾がある。

様々な部位の101回の針生検において合併症なしという報告⁹⁾もある。22回の経皮的肝生検と21回の経頸静脈肝生検を比較した報告¹⁰⁾では、経皮的肝生検において3件の出血を認めたが、経頸静脈肝生検では合併症がなかったとされる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. paediatric OR pediatric OR child OR children OR childhood OR boy OR girl[Title] 869,202 件
2. × biops*[Title] 1,743 件

3. × mediastinal tumor OR mediastinal mass 19 件

この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した

また, PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Naumann H, Pittaway A, Lynn AM, et al. CT-guided percutaneous lung biopsy under general anesthesia: a pediatric case series and literature review. *Paediatr Anaesth* 2012;22:469-75.
- 2) Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, et al. CT-guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:955-60.
- 3) Shin HJ, Amaral JG, Armstrong D, et al. Image-guided percutaneous biopsy of musculoskeletal lesions in children. *Pediatr Radiol* 2007;37:362-9.
- 4) Sebire NJ, Roebuck DJ: Pathological diagnosis of paediatric tumours from image-guided needle core biopsies: a systematic review. *Pediatr Radiol* 2006;36:426-31.
- 5) Gupta A, Kumar A, Walters S, et al. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:875-9.
- 6) Guimarães AC, Chapchap P, de Camargo B, et al. Computed tomography-guided needle biopsies in pediatric oncology. *J Pediatr Surg* 2003;38:1066-8.
- 7) Hoffer FA: Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2000;30:481-8.

CQ3 巨大縦隔腫瘍における安全な腫瘍生検方法は

【背景】

巨大縦隔腫瘍においては、気道圧迫による気道閉塞により重篤な合併症を生じることから、安全な生検方法について検討した。

【推奨】

巨大縦隔腫瘍による気道閉塞や上大静脈症候群による合併症に留意し、適切なリスク予測に基づいた生検方法を選択すべきである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

巨大縦隔腫瘍の生検を行う際には、気道や肺動脈に対する圧迫から気道閉塞や循環虚脱が生じる恐れがあるので、術前に十分なリスク評価を行い、重症度に合わせて麻酔管理を行う必要がある。重篤な合併症は自発呼吸を止める全身麻酔の際に生じていることから、最重症例においては筋弛緩薬を使用せず、自発呼吸を維持しながらの全身麻酔^{11, 12)}または静脈麻酔や局所麻酔の併用を考慮する¹³⁻¹⁵⁾。静脈麻酔については近年 dexmedetomidine を使用した報告が散見される^{16, 17)}。

リスク因子としては、気管断面積が 50%未満、最大呼気流量が予測値の 50%未満、主気管支の閉塞または強い狭小化に加え、急性呼吸困難や呼吸不全を示唆する臨床症状を挙げる報告や、起坐呼吸、上半身の浮腫、大血管の圧迫、胸水、気管圧迫を挙げる報告¹⁵⁾がみられる。

対策としては、正確なリスク評価のもとに麻酔計画を立てることが求められている。最重症例では全身麻酔を避け、自発呼吸を保ちながら局所麻酔や静脈麻酔による鎮静下に生検を行うべきである。

自発呼吸の維持、気管内挿管に備えた気管支鏡、硬性鏡の準備、呼吸状態を維持するための体位（上半身挙上や側臥位など）の工夫も必要とされる。さらにリスクが高い場合、緊急心肺バイパスに備え、大腿動静脈のカニューレーションや体外循環回路の準備を検討する¹⁸⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. paediatric OR pediatric OR child OR children OR childhood OR boy OR girl[Title]
869,202 件
2. × mediastinal tumor or mediastinal mass 1,005 件
3. × anesthesia OR anesthetic OR airway compression 71 件

この中から本テーマに関連する 18 文献を選択した。

また、PDQ[®]Cancer Information Japan を参考とした。

【参考文献】

- 1) Garrett KM, Fuller CE, Santana VM, et al. Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. *Cancer* 2005;104:644-52.
- 2) Hassan SF, Mathur S, Magliaro TJ, et al. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg* 2012;47:1261-6.
- 3) Altincik A, Demir K, Abaci A, et al. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and follow-up of thyroid nodules in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:78-80.
- 4) Gupta A, Kumar A, Walters S, et al. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:875-9.
- 5) Naumann H, Pittaway A, Lynn AM, et al. CT-guided percutaneous lung biopsy under general anesthesia: a pediatric case series and literature review. *Paediatr Anaesth* 2012;22:469-75.
- 6) Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, et al. CT-guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:955-60.
- 7) Shin HJ, Amaral JG, Armstrong D, et al. Image-guided percutaneous biopsy of musculoskeletal lesions in children. *Pediatr Radiol* 37:362-369, 2007
- 8) Sebire NJ, Roebuck DJ. Pathological diagnosis of paediatric tumours from image-guided needle core biopsies: a systematic review. *Pediatr Radiol* 2006;36:426-31.
- 9) Guimarães AC, Chapchap P, de Camargo B, et al. Computed tomography-guided needle biopsies in pediatric oncology. *J Pediatr Surg* 2003;38:1066-8.
- 10) Hoffer FA: Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2000;30:481-8.
- 11) Stricker PA, Gurnaney HG, Litman RS. Anesthetic management of children with an anterior mediastinal mass. *J Clin Anesth* 2010;22:159-63.
- 12) Hack HA, Wright NB, Wynn RF. The anaesthetic management of children with anterior mediastinal masses. *Anaesthesia* 2008;63:837-46.
- 13) Perger L, Lee EY, Shamberger RC: Management of children and adolescents with a critical airway due to compression by an anterior mediastinal mass. *J Pediatr Surg* 2008;43:1990-7.
- 14) Ng A, Bennett J, Bromley P, et al. Anaesthetic outcome and predictive risk factors in children with mediastinal tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:160-4.

- 15) Anghelescu DL, Burgoyne LL, Liu T, et al. Clinical and diagnostic imaging findings predict anesthetic complications in children presenting with malignant mediastinal masses. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1090-8.
- 16) Carollo DS, Pestieau S, Bosco R. Dexmedetomidine for anterior mediastinal mass computed tomography-guided biopsy: a case series. *Ochsner J* 2013;13:541-3.
- 17) Hasan MS, Ling KU, Chan L. Children with anterior mediastinal mass: procedural sedation with dexmedetomidine. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:813-5.
- 18) Blank RS, de Souza DG. Anesthetic management of patients with an anterior mediastinal mass: continuing professional development. *Can J Anaesth* 2011;58:853-9, 860-57.



CQ4 中枢ルート造設の方法にはどのようなものがあるか

【背景】

小児がん患者に対する治療には長期間にわたり安定した中枢ルートの確保が必須である。多くの患者では安全かつ確実に中枢ルートの造設が可能であるが、度重なる入換えを余儀なくされ末梢静脈が枯渇した患者や血栓・腫瘍によって大静脈系，下大静脈系が閉塞している患者も存在する。そこでこれまでに行われてきた中枢ルート造設方法を検討した。

【推奨】

主な中枢ルート造設方法にはカットダウン法，静脈穿刺法が挙げられる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

多くは長期留置型カテーテルとしてダクロンカフ付きのブロビアック／ヒックマンカテーテルまたは皮下埋め込み型中心静脈アクセスポートが用いられる。

1. カットダウン法

外頸静脈，腋窩静脈，大伏在静脈などを切開して直視下にカテーテルを挿入する¹⁾。乳児でも挿入可能であるが，静脈を結紮する必要がある。

2. 静脈穿刺法

静脈穿刺法にはランドマーク法と超音波ガイド法がある。ランドマーク法によって主に鎖骨下静脈から挿入されるが，内頸静脈または大腿静脈などが選択される場合もある。年長児に比べて乳幼児では静脈が細いため穿刺が難しい。成人では穿刺の成功率を高めるために超音波ガイド下鎖骨下静脈穿刺法が報告され，小児でも応用されている^{1,2)}。超音波ガイド下穿刺法は熟練した術者が行うことが推奨されており，新生児でも静脈穿刺は可能であるが，小児用プローベなど特殊な器械が必要である。

3. その他

上大静脈系または下大静脈系が閉塞している患者では，病態に応じて特殊な挿入方法が行われている。開存している静脈によって内胸静脈³⁾，肋間静脈⁴⁾，奇静脈⁵⁾，肝静脈⁶⁾，性腺静脈⁷⁾，下腹壁静脈⁴⁾などから挿入され，上大静脈または下大静脈の直接穿刺法⁸⁾も行われる。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. baby OR infant OR child OR boy OR girl OR pediatric OR paediatric OR adolescent
[Title/Abstract] 645,189 件
2. × central venous catheter OR central venous access port OR central venous

access device OR Broviac OR Hickman [Title/Abstract] 730 件

3. × catheterization OR catheterize OR insertion OR insert OR technique OR cut down OR puncture OR pure string suture OR ultrasound [Title/Abstract]
201 件

この中から本テーマに関連する 8 文献を選択した

また Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection, 2011 を参考にした。

【参考文献】

- 1) Avanzini S, Guida E, Conte M et al. Shifting from open surgical cut down to ultrasound-guided percutaneous central venous catheterization in children: learning curve and related complications. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 819-24.
- 2) Arul GS, Livingstone H, Bromley P, et al. Ultrasound-guided percutaneous insertion of 2.7 Fr tunneled Broviac lines in neonates and small infants. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 815-8.
- 3) Alomari AI. The use of the internal thoracic vein for percutaneous central venous access in an infant. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 400-2.
- 4) Saleh HM, Abdelaziz AS, Hefnawy E, et al. Alternate routes for children with difficult central venous access. *Acta Chir Belg* 2008; 108: 563-8.
- 5) Sola JF, Thompson WR. Thoracoscopic-assisted placement of azygos vein central venous catheter in a child. *Am J Transplant* 2008; 8: 715-8.
- 6) Diamanti A, Rollo M, Monti L, et al. Surgical assisted trans-hepatic anterior approach for central venous catheter placement: safety and efficacy. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2353-6.
- 7) Shankar KR, Anbu AT, Losty PD. Use of the gonadal vein in children with difficult central venous access: a novel technique. *J Pediatr Surg* 2001; 36: E3.
- 8) Rodrigues AF, van Mourik ID, Sharif K, et al. Management of end-stage central venous access in children referred for possible small bowel transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:427-33.

CQ5 中枢ルート造設法における合併症とその対策は

【背景】

小児がん患者では中枢ルート造設後、速やかに化学療法を開始しなければならない。しかし造設術に関わる合併症が発生すると治療が遅延する。そこで手術合併症を未然に防ぐ対策を検討した。

【推奨 1】

中枢ルート造設法の術後早期合併症として出血，創感染，液漏れ，カテーテル屈曲，位置異常，extravasation，縦隔炎などが挙げられる。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【推奨 2】

対策として愛護的な手術操作，止血確認，術中抗菌薬投与，創洗浄，術中 X 線透視によるカテーテルの位置確認，カテーテルからの逆血・注入の確認，ポートと筋膜との固定が重要である。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

【解説】

小児がん患者では著しい骨髄抑制をきたしている場合も多く，時に栄養状態が悪い患者も存在する。したがって良性疾患の患者よりも手術合併症の発生率が高い。血小板減少は出血の誘因となり，白血球減少は易感染性をもたらす。出血に対しては愛護的な手術操作とともに血小板数の補正と凝固機能の正常化も必要である。また感染予防のため中枢ルートの造設は手術室で無菌的に行うべきである。さらに術中抗菌薬の静脈内投与，閉創前の創洗浄¹⁾が有効であり，G-CSFの術前投与も考慮に値する。

液漏れとカテーテル屈曲は術中にカテーテルに破損がないこと，カテーテルとポートが確実に接続されていること，また逆血と注入を確認することによって予防可能である。

カテーテルの extravasation によって薬剤が縦隔内に注入された場合，重篤な縦隔炎を来す²⁾。Extravasation を予防するためには術中 X 線透視でカテーテルの先端の位置をみるだけでなく，カテーテルから抵抗なく血液が吸引できることを確認すべきである。たとえば生理食塩水が抵抗なく注入できても逆血が確認できない場合は extravasation を考えるべきである。

静脈穿刺法ではさらに動脈穿刺，血胸，気胸，ピンチ・オフ，仮性動脈瘤などが挙げられる。小児では静脈が細いため静脈穿刺法は成人ほど容易ではない³⁾。従来からランドマーク法が行われており，Karapinar ら³⁾の前方視的研究では穿刺法の合併症として動脈穿刺 8.9%，位置異常 7.3%，血腫 5.2%，出血 3.3%，気胸 0.8%が発生し，全体の 1.3%で重篤な合併症が発生した。その他，内胸動脈損傷による致死的な血胸⁴⁾や仮性動脈瘤⁵⁾も報告されている。またカテーテルが肋骨と鎖骨に挟まれることによっておこるピンチ・オフ

は約 1%に発生し、閉塞やカテーテル断裂の原因となる⁶⁾。最近では超音波ガイド下穿刺法も報告されているが⁷⁾、限られた施設の熟練した術者の報告が多く、乳幼児に対するカットダウン法と超音波ガイド下穿刺法の成績に関して大規模なランダム化比較試験の報告はない。

その他、皮下埋め込み型中心静脈アクセスポートでは皮下ポケットの中でポートが 180 度反転することがあり、周囲組織に固定するべきである⁸⁾。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日

検索式：

1. baby OR infant OR child OR boy OR girl OR pediatric OR paediatric OR adolescent
[Title/Abstract] 645,189 件
2. × central venous catheter OR central venous access port OR central venous
access device OR Broviac OR Hickman [Title/Abstract] 730 件
3. × complication 139 件

この中から本テーマに関連する 8 文献を選択した。

また、Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 1999 を参考にした。

【参考文献】

- 1) Barnes S, Spencer M, Graham D, et al. Surgical wound irrigation: a call for evidence-based standardization of practice. *Am J Infect Control* 2014; 42: 525-9.
- 2) Marin MR, Rodriguez ME, Buleje JA, et al. Acute mediastinitis due to extravasation of parenteral nutritional formula via a central venous catheter. *Am J Crit Care* 2012; 21: 296-9.
- 3) Karapinar B, Cura A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Int* 2007; 49: 593-9.
- 4) Eulmesekian PG, Pérez A, Minces PG, et al. Internal mammary artery injury after central venous catheterization. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 489-91.
- 5) Koklu E, Poyrazoglu H, Yikilmaz A, et al. Subclavian artery pseudoaneurysm: a rare and serious complication of central venous catheterization in an infant. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 220-3.
- 6) Fazeny-Dorner B, Wenzel C, Berzianovich A, et al. Central venous catheter pinch-off and fracture: recognition, prevention and management. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 927-30.
- 7) Arul GS, Lewis N, Bromley P, et al. Ultrasound-guided percutaneous insertion of Hickman lines in children. Prospective study of 500 consecutive procedures. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1371-6.

8) Yeste Sánchez L, Galbis Caravajal JM, Fuster Diana CA, et al. Protocol for the implantation of venous access device (Port-A-Cath System). The complications and solutions found in 560 cases. Clin Transl Oncol 2006; 8: 735-41.



CQ6 中枢ルートの標準的管理法は

【背景】

年少児の多くは中枢ルートの重要性が理解できず、乳幼児や学童では突然に予測不可能な行動を起こすことがある。小児において中枢ルートを合併症なく長期間維持するためには、適切にカテーテルを管理する必要がある。そこで中枢ルート管理の留意点について検討した。

【推奨】

カフ付きカテーテルでは挿入部を清潔に保ち滅菌ドレープで覆う。薬剤の投与、ルート交換などは無菌的操作で行う。薬剤投与後はヘパリン加生理食塩水でフラッシュし、使用しない場合も定期的にヘパリン加生理食塩水でロックする。乳幼児、学童では特に事故抜去やカテーテルの破損を防ぐように留意すべきである。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

【解説】

1. 挿入部の管理

生後2カ月以上の患者では皮膚消毒にアルコール添加クロルヘキシジンを用いることが推奨されている（2カ月未満の患者ではクロルヘキシジンの効果と安全性に関して確認されていない）。クロルヘキシジンが使えない場合はヨードチンキ、ヨードホール、70%アルコールで代用できる。カテーテル挿入部には抗菌薬含有軟膏を使用せず、滅菌ガーゼまたは半透過性透明ドレッシングで覆うことが推奨されている。ガーゼと透明ドレッシングでカテーテル関連血流感染症（catheter-related bloodstream infection：CRBSI）のリスクに差はないが、挿入部の観察には透明ドレッシングが適している。ドレッシングの交換は7日ごとに行う。

皮下埋め込み型中心静脈カテーテルポートでは皮膚の上からポートのセプタムを穿刺する必要がある。小児用ポートではセプタムの面積が狭いため、同じ場所を頻回に穿刺すると皮膚障害（びらん、潰瘍など）を発生することがある¹⁾。そこでフューバー針の穿刺位置を毎回少しずつ変えることが望ましい。またポート直上の皮膚に発赤がみられたらポートの使用を中止する。

2. カテーテル閉塞の予防

薬剤投与後は血栓予防のためヘパリン加生理食塩水（100単位/mL）でフラッシュする²⁾。長期間使用しない場合、カフ付きカテーテルでは1~2週間ごと、皮下埋め込み型カテーテルポートでは3~4週ごとにヘパリン加生理食塩水を充填している施設が多い。しかし血栓予防のためのヘパリン加生理食塩水充填の適切な間隔については、各施設の経験に基づいて決定されており、推奨される明らかなエビデンスはない。持続ヘパリン点滴（0.5単位/kg/時間）はカテーテルの閉塞の予防に有効である（Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection, 2011）。またカテーテルからの採血の可否

に関するエビデンスはない。

3. ルート交換, 接続

ルート交換, 接続, 修復, カテーテル挿入部の触診などの前後は手洗いをし, 無菌的に行う。血液, 血液製剤, 脂肪製剤が投与されていない患者では 96 時間より短い間隔で輸液セットを交換せず, 少なくとも 7 日間隔の交換が推奨される (Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection, 2011)。

4. 事故抜去, 破損の予防

乳幼児や学童では, 日常生活や遊びのなかで予測不可能な行動を起こすことがあり, 体外に出ているカテーテルが外力で破損する可能性がある³⁾。カテーテルから輸液や薬剤を投与している間はルートを引っ張らないように十分留意すべきである。またカテーテルを使用していない時は体外のカテーテルを袋やガーゼで覆って衣服の下に入れて保護すべきである。

5. 薬剤を用いた予防的カテーテル洗浄

CRBSI と閉塞の治療法として抗菌薬, エタノール, 水酸化ナトリウム, ウロキナーゼ, タウロリジン, アンテプラーゼなどによるカテーテルロックが報告されているが, 予防的にこれらの薬剤でカテーテル内を洗浄することの有効性はまだ証明されていない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド: PubMed

検索期間: 2000 年 1 月 1 日 ~ 2014 年 3 月 31 日

検索式:

1. baby OR infant OR child OR boy OR girl OR pediatric OR paediatric OR adolescent
[Title/Abstract] 645,189 件
2. × central venous catheter OR central venous access port OR central venous
access device OR Broviac OR Hickman [Title/Abstract] 730 件
3. × complication 139 件

この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した

また, Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection, 2011 を参考にした。

【参考文献】

- 1) Bass J, Halton JM. Skin erosion over totally implanted vascular devices in children. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18: 84-6.
- 2) Cesaro S, Tridello G, Cavaliere M, et al. Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2059-65.
- 3) Fratino G, Mazzola C, Buffa P, et al. Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr Hematol*



CQ7 中枢ルート挿入中の合併症とその対策は

【背景】

中枢ルート挿入中に合併症が発生すると治療を中断しなければならず、さらに合併症が解決されなければルートを抜去せざるを得ない。カットダウン法では挿入の度に末梢静脈を結紮する必要があり、挿入可能な血管が減少していく。そこで中枢ルート挿入中のカテーテル関連血流感染症（catheter-related bloodstream infection：CRBSI）と閉塞に対する対策を検討した。

【推奨】

中枢ルート挿入中の主な合併症として感染と閉塞が挙げられる。感染にはカテーテルから血中に細菌や真菌が侵入する CRBSI と挿入部からのトンネル感染がある。対策としては無菌操作が推奨される。

推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

【解説】

中枢ルート挿入中の小児がん患者の約 12%は CRBSI が原因でカテーテルが抜去されている¹⁾。また骨髄抑制を合併した小児がん患者では CRBSI から敗血症や細菌性心内膜炎など重篤な状態に陥る可能性がある²⁾。CRBSI の発生率は患者の要因、カテーテルの要因、施設の要因の影響を受ける。まず CRBSI を予防するためには医療従事者に対する感染コントロールの教育が重要であり、中枢ルートからの薬剤の投与、ルート交換は無菌的に行われるべきである。また中枢ルート管理チームは CRBSI とそれに関わるコストの低下に効果を示した（Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection, 2011）。

CRBSI の予防と治療にはカテーテルの抗菌薬ロック療法（antibiotic lock technique: ALT）、エタノールロック療法（ethanol lock technique: ELT）、タウロリジン充填などが挙げられる。血栓による閉塞にはウロキナーゼ充填、アンテプラーゼ充填、薬剤による閉塞には水酸化ナトリウム充填の有効性が報告されている。

CRBSI に対する治療法として従来から ALT が第一選択とされ、有効性が報告されてきた^{3,4)}。一方、成人例の比較検討で成功率は ELT 67%、ALT 42%であり⁵⁾、2003 年には ELT を行った小児例が報告された⁶⁾。CRBSI の既往がある患者では予防的 ALT が推奨されている。またタウロリジンの有効性も報告されている⁷⁾。

血栓によるカテーテル閉塞を予防するにはヘパリン加生理食塩水（100 単位/mL）によるロックが推奨される⁸⁾。カテーテルが閉塞した場合、ウロキナーゼ（5,000～6,000 単位/mL）ロックが行われているが、その他にアルテプラーゼ（組織性プラスミノゲン活性化因子）による血栓解除法も報告されている^{9,10)}。また薬物が沈着して閉塞した場合、水酸化ナトリウムによるロックの有用性も報告されているが¹¹⁾、小児に対する大規模な試験はみられない。

【検索式・参考にした二次資料】

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. baby OR infant OR child OR boy OR girl OR pediatric OR paediatric OR adolescent
[Title/Abstract] 645,189 件
2. × central venous catheter OR central venous access port OR central venous
access device OR Broviac OR Hickman [Title/Abstract] 730 件
3. × complication 139 件

この中から本テーマに関連する 10 文献を選択した。さらに「double-blinded, randomized trial」を行った 1997 年の文献を追加した。

また、Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection, 2011 を参考にした。

【参考文献】

- 1)Chen SH, Yang CP, Jaing TH, et al. Catheter-related bloodstream infection with removal of catheter in pediatric oncology patients: a 10-year experience in Taiwan. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 124-30.
- 2)Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Dominguez MA, et al. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 466-76.
- 3)Mermel LA, Allon M, Bouza, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
- 4)Snaterse M, R ger W, Scholte Op Reimer WJ, et al. Antibiotic-based catheter lock solution for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systemic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2010; 75: 1-11.
- 5)Raad I, Hanna H, Dvorak T, et al. Optimal antimicrobial catheter lock solution, using different combinations of minocycline, EDTA, and 25-percent ethanol, rapidly eradicates organisms embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 78-83.
- 6)Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, et al. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infection in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 616-21.
- 7)Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infection in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 606-20.
- 8)Cesaro S, Tridello G, Cavaliere M, et al. Prospective, randomized trial of two

different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2059-65.

9)Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, et al. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost* 1997; 72: 543-7.

10)van Miert C, Hill R, Jones L. Interventions for restoring patency of occluded central venous catheter lumens. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 4.

11)Bader SG, Balke P, Jonkers-Schuiteme CF, et al. Evaluation of 6 years use of sodium hydroxide solution to clear partially occluded central venous catheters. *Clin Nutr* 2007; 26: 141-4.



付表 1. 略語一覧

略 語	フルスペル	日本語
¹⁰⁶ Ru	ruthenium-106	ルテニウム 106
¹²³ I	iodine-123	ヨウ素 123
¹²⁵ I	iodine-125	ヨウ素 125
^{99m} Tc	technetium-99m	テクネチウム 99m
	Association of Directors of Anatomic and Surgical pathology guideline	
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AFP	α-fetoprotein	アルファ-フェトプロテイン
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica	イタリア小児血液がんグループ
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国がん合同委員会
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	antibiotic lock technique	抗菌薬ロック療法
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ARST		
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血細胞移植
AYA	adolescents and young adults	
BCCSS	British Childhood Cancer Survivor Study	英国小児がん生存者研究
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPR	bilateral pulmonary radiotherapy	両側肺放射線治療
BSC	best support care	ベスト・サポート・ケア
CCG	Children's Cancer Group	米国小児がん研究グループ
CCMH	Chicago Children's Memorial Hospital	シカゴ子ども記念病院
CCSK	clear cell sarcoma of the kidney	腎明細胞肉腫
CESS	Cooperative Ewing's Sarcoma Study	ユーイング肉腫共同研究
CI	confidence interval	信頼区間
CMMR-D	constitutional mismatch repair-deficiency	ミスマッチ修復遺伝子異常
CNS	central nervous system	中枢神経系
COG	Children's Oncology Group	米国小児がんグループ
COG-STS	Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma	
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study (Group)	共同骨肉腫研究グループ
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスフォキナーゼ
CR	complete response	完全寛解

CR	complete resection	
CRBSI	catheter-related bloodstream infection	カテーテル関連血流感染症
CSI	craniospinal irradiation	全脳全脊髄照射，全頭蓋脊髄照射
CTV	clinical target volume	臨床標的体積
CWS	Cooperative Weichteilsarkom Study Group	(和訳なし)
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute	ダナファーバーがん研究所
DFS	disease free survival	無病生存率 (無病生存期間)
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
	European Society for Medical Oncology	
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplant	欧州骨髄移植グループ
EFS	event free survival	無イベント生存率 (無イベント生存期間)
EICESS	European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study	欧州ユーイング肉腫共同研究
ELT	ethanol lock technique	エタノールロック療法
EOI	European Osteosarcoma Intergroup	欧州骨肉腫国際研究グループ
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療機関
EPR		
ESFT	Ewing's sarcoma of family tumors	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
FDG-PET	fluorodeoxyglucose-positron emission tomography	フルオロデキシグルコース-PET
FFS	failure free survival	治療奏効維持生存率
FH	favorable histology	小児腎腫瘍の予後良好組織型
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産科婦人科連合
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FNH	focal nodular hyperplasia	
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GABA	gamma-aminobutyric acid	ガンマアミノ酪酸
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
GPOH	The German Society of Pediatric Hematology and Oncology	
GTR	gross total resection	

GTV	gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積
HCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛ゴナドトロピン
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
ICE	intracranial extension	頭蓋内進展
ICG	Italian Cooperative Group	イタリア共同研究グループ
IDRF	image defined risk factors	(和訳なし)
IESS	Intergroup Ewing Sarcoma Study	ユーイング肉腫研究インターグループ
IMRT	intensity modulated radiation therapy	強度変調放射線治療
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification	国際神経芽腫病理分類
INRG	International Neuroblastoma Risk Group	国際神経芽腫リスクグループ
INRGR	International Neuroblastoma Risk Group Risk	国際神経芽腫リスク分類
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System	
INSS	International Neuroblastoma Staging System	国際神経芽腫病期分類
IOR	Instituto Ortopedico Rizzoli	イタリア IOR
IORT	intraoperative radiation therapy	術中照射
IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study	横紋筋肉腫共同研究
IRSG	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group	米国横紋筋肉腫治療研究グループ
ISG	Italian Sarcoma Group	イタリア肉腫研究グループ
JMOG	Japanese Musculoskeletal Oncology Group	骨軟部肉腫治療研究会
JPLT	Japanese Study Group for Pediatric Liver	日本小児肝癌スタディグループ
JRSG	Japan Rhabdomyosarcoma Study Group	日本横紋筋肉腫研究グループ
JWiTS	Japanese Wilms Tumor Study (Group)	日本ウィルムス腫瘍スタディ
LDH	lactic acid dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOH	loss of heterozygosity	ヘテロ接合性の消失
MDR	multi-drug resistance	多剤耐性
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MFH	malignant fibrous histiocytoma	悪性線維性組織球腫
MIGB	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MIOS	Multi-Institutional Osteosarcoma Study	多施設骨肉腫研究

MKI	mitosis-karyorrhexis index	有糸分裂-核崩壊指数
MMT	malignant mesenchymal tumors	悪性間葉腫瘍
MPNST	malignant peripheral nerve sheath tumor	悪性末梢神経鞘腫
MRC	Medical Research Council	(和訳なし)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	スローンケタリング記念がんセンター
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
NCI-PDQ [®]	National Cancer Institute : Physician Data Query [®]	米国国立癌研究所-公開データベースの名称
NECO	neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma	骨肉腫の多施設共同研究
NF 1	neurofibromatosis 1	神経線維腫症 1 型
NR	nephrogenic rest	造腎組織遺残
NSE	neuron-specific enolase	神経特異的エノラーゼ
NWTS	National Wilms Tumor Study	全国ウィルムス腫瘍スタディ
OAR	organ at risk	リスク臓器
OMS	opsoclonus-myoclonus syndrome	眼球クローヌス/ミオクローヌス症候群
OS	overall survival	全生存率 (全生存期間)
PBMTG	Pediatric Bone Marrow Transplantation	小児骨髄移植グループ
PD	progressive disease	増悪
PFS	progression free survival	無増悪生存率 (無増悪生存期間)
POG	Pediatric Oncology Group	米國小児がんグループ
PPTP	Pediatric Preclinical Testing Program	(和訳なし)
PR	partial response	部分寛解
PRE	pretreatment reexcision	化学療法前腫瘍再切除
PRETEXT	Pretreatment Extent of Disease System	(和訳なし)
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	(和訳なし)
RFS	relapse free survival	無再発生存率 (無再発生存期間)
RMS	rhabdomyosarcoma	横紋筋肉腫
RR	response rate	奏効率
RT	radiation therapy	局所放射線照射
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction	(和訳なし)
RTK	rhabdoid tumor of the kidney	腎横紋筋肉腫様腫瘍
SD	stable disease	安定

SFOP	French Society of Pediatric Oncology	フランス小児がんグループ
SIOP	International Society of Paediatric Oncology	国際小児がん学会
SIOPEL	International Society of Paediatric Oncology-Epithelial Liver (Tumor Study Group)	国際小児がん学会-上皮性肝癌研究グループ
SIR	standardized incidence ratios	標準化発生比
SIRPLND	staging ipsilateral retroperitoneal lymphnode dissection	病期決定用同側後腹膜リンパ節郭清
SOS	sinusoidal obstruction syndrome	類洞閉塞症候群
SR	standard risk	標準リスク
SRFs	surgical risk factors	外科的リスク因子
SSER	surveillance, Epidemiology, and End Results	(和訳なし)
SSG	Scandinavian Sarcoma Group	スカンジナビア肉腫研究グループ
STIR	short T1 inversion recovery	(和訳なし)
STS	Soft Tissue Sarcoma Committee	軟部肉腫委員会
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UH	unfavorable histology	小児腎腫瘍の予後不良組織型
UKCCSG	United Kingdom Children's Cancer Study Group	英国小児がん研究グループ
UKW	United Kingdom Children's Cancer Study Group-Wilms' tumor trial	英国小児がん研究グループ-Wilms 腫瘍試験
UNOS	United Network for Organ Sharing	全米臓器分配ネットワーク
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸
VOD	venoocclusive disease	肝静脈閉塞症
WHO	World Health Organization	世界保健機関

付表 2. 抗悪性腫瘍薬（国内販売）一覧

本書に登場する抗悪性腫瘍薬のうち、国内で販売されている薬剤の略語および投与方法・剤形を示す。

2016年1月15日現在

ACD	アクチノマイシン	注
BLM	ブレオマイシン	注，軟膏
BUS	ブスルファン	注，散剤
CBDCA	カルボプラチン	注
CDDP	シスプラチン	注
CPA	シクロホスファミド	錠剤，注
CPT-11	イリノテカン	注
DXR	ドキシソルビシン	注
EPI	エピルビシン	注
5-FU	フルオロウラシル	錠剤，注，軟膏
GEM	ゲムシタビン	注
IDR	イダルビシン	注
IFM	イホスファミド	注
L-PAM	メルファラン	錠剤，注
MTX	メトトレキサート	錠剤，注，カプセル
PTX	パクリタキセル	注
TESPA	チオテバ（国内販売終了）	注
THP	ピラルビシン	注
TMZ	テモゾロミド	カプセル，注
VCR	ビンクリスチン	注
VLB	ビンブラスチン	注
VP-16	エトポシド	カプセル，注
	topotecan(日本販売名：ノギテカン)	注
	エベロリムス	錠剤
	エルロニチブ	錠剤
	ベバシズマブ	注
	ボルテゾミブ	注