

水真理子, 近藤統, 澤田明久, 安井昌博,
山田寛之, 庄司保子, 惠谷ゆり, 位田忍,
立花啓子, 荒井恵子, 枝光尚美, 井上雅美.
当センターにおける長期フォローアップ外
来の取り組み. 第55回日本小児血液・がん
学会学術集会. 2013. 11. 29-12. 1: 福岡, 一

般演題.

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得: なし
 2. 実用新案登録: なし

研究要旨：当施設における小児がん経験者の長期予後および二次がん発症率を明らかにするために1980年～2009年に経験した症例について実態調査を実施した。この期間に治療を実施した症例は732例で、二次がんは、12例（1.6%）に発症し、うち4例が甲状腺がんであった。2014年1月31日現在、12例中5例が死亡、7例は生存中である。二次がん症例は今後も増加する可能性が高いため、厳重なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

A. 研究目的

当施設の小児がん経験者における二次がんの発症状況と予後を明らかにする。

B. 研究方法

対象：当施設で小児がんと診断された症例を連続的に抽出し、以下の条件を満たす者を対象として調査を実施した：

1) 1980年1月1日～2009年12月31日に、当施設において小児がんと診断され2ヶ月以上生存しているもの 2) 診断時の年齢が18歳未満であること

調査方法：当施設に永久保存されている診療録から、対象期間（1980年1月1日～2009年12月31日）に小児がんと診断され2ヶ月以上生存した全例を抽出し、生年月、性別、名前の1字、診断名、診断年月、最終観察年月、転帰、二次がんの有無、二次がん発症年月、化学療法・放射線療法・手術、自家移植、同種移植の有無を調査した。

（倫理面への配慮）

個人を特定できないよう配慮し、取得した全ての日付は年月までとした。厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業；黒田班）の研究計画「小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究」を倫理委員会に申請し、承認を得た後に調査を実施した。

C. 研究結果

1980年1月1日～2009年12月31日の期間で、条件に該当する症例は732例であった。男女比は403:329、診断名は白血病、悪性リンパ腫、MDSなど血液腫瘍が514例（70%）、固形腫瘍は218例（30%）であった。

二次がん発症例の治療および転帰（表1）：二次がんは、12例（1.6%）に発症し、うち4例が甲状腺がんであった。全例の追跡が可能であった。診断後、5例が根治摘出手術、5例が化学療法、1例が同種移植を受けた。2014年1月末現在、5例が死亡（死因は一次がんの再発1例、二次がんが進行3例）、7例は無病生存中である。甲状腺がんは診断時にリンパ節転移を認めた例も含めて4例全例とも生存中である。

表 1

(2014年1月31日現在)

UPN	性別	年齢	一次がん	診断年	二次がん	二次がん診断年	二次がんまで(年)	移植	最終外来観察年	転帰	二次がん後生存期間(年)
1	女	9	臍芽腫	1996	甲状腺がん	2012	16	自家	2012	死亡	0.75
2	女	1	神経芽腫	1984	甲状腺がん	1999	15	なし	2013	無病生存	>14
3	女	1	横紋筋肉腫	1989	甲状腺がん	2009	20	なし	2014	無病生存	>5
4	女	16	Hodgkin	1983	骨肉腫	2000	17	なし	2009	死亡	9
5	女	3	平滑筋肉腫	1999	腎臓がん	2011	12	なし	2013	無病生存	>2
6	女	4	ALL	1986	甲状腺がん	2008	22	同種	2013	無病生存	>5
7	女	4	ALL	1995	脳腫瘍	2005	10	同種	2006	死亡	1.5
8	女	12	ALL	1999	軟骨肉腫	2010	11	同種	2011	死亡	>1
9	男	7	ALL	1999	悪性神経鞘腫	2003	4	同種	2004	死亡	1
10	男	4	Hodgkin	1989	NHL	2005	16	なし	2013	無病生存	>2
11	女	11	NHL	1982	MDS	1991	9	なし	2012	無病生存	>22
12	男	3	ALL	2000	AML	2004	4	なし	2010	無病生存	>7

D. 考察

1980年～2009年の30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例685例のうち確認された二次がんの発症は12例(1.7%)で、2001年以降に発症例が増加している。当施設では、2008年から毎年二次がんの新規症例が発生していたが、2013年には1例も新規の発症はなかった。しかし、これまでの諸報告をみれば、今後も二次がん症例は増加する可能性が高いため緊密なフォローアップ体制と早期の発見と対応が必要であると考えられる。

E. 結論

30年間に当施設で治療を受けた小児がん症例685例について実態調査を行い、二次がん発症例は12例(1.7%)であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M, Okamura J.

Gonadal function in patients with severe aplastic anaemia and refractory cytopenia of childhood who undergo bone marrow transplantation after receiving 3-Gy total body irradiation and high-dose cyclophosphamide.

Br J Haematol. 2013 Oct;163(1):127-9.

2. 学会発表

1) 稲垣二郎, 深野玲司, 児玉祐一, 中島健太郎, 伊藤暢宏, 西村美穂, 岡村 純 ステロイド抵抗性 aGVHD に対する低用量メソトレキセート 第 35 回日本造血細胞移植学会総会、2013 年 3 月 8 日、金沢市 (口演)

2) 深野玲司, 西村美穂, 伊藤暢宏, 中島健太郎, 児玉祐一, 岡村 純, 稲垣二郎 小児 ALL の同種造血幹細胞移植における CNS 再発予防を目的とした移植前頭蓋照射の有効性 第 35 回日本造血細胞移植学会総会、2013 年 3 月 8 日、金沢市 (口演)

3) 児玉祐一, 西村美穂, 深野玲司, 岡村 純, 稲垣二郎 臍帯血移植後の *Chryseobacterium indologenes* による中心 静脈カテーテル感染症 第 19 回九州山口小児血液・腫瘍研究会、2013 年 6 月 15 日、福岡市 (口演)

4) 深野玲司, 西村美穂, 児玉祐一, 岡村 純, 稲垣二郎 造血幹細胞移植後再発に対して FLAG-Ida を施行した急性骨髄性白血病の 4 例 第 19 回九州山口小児血液・腫瘍研究会、2013 年 6 月 15 日、福岡市 (口演)

5) 盛武浩, 上村幸代, 布井博幸, 中山秀樹, 住江愛子, 稲田浩子, 稲垣二郎, 柳井文男, 岡本康裕, 新小田雄一, 下村麻衣子, 糸長伸能, 堀田紀子, 日高靖文, 小原收, 柳町昌克, 岡村 純, 河野嘉文 九州山口小児がん研究グループにおける血球貪食症候群合併急性リンパ性白血病症例の解析 第 75 回日本血液学会総会、札幌市、2013 年 10 月 12 日

6) 稲垣二郎, 深野玲司, 児玉祐一, 西村美穂, 岡村 純 小児骨髄異形成症候群に対する造血幹細胞移植の成績-単一施設での解析- 第 75 回日本血液学会総会、札幌市、2013 年 10 月 13 日

7) 深野玲司, 野口磨依子, 児玉祐一, 岡村 純, 稲垣二郎 造血幹細胞移植後再発に対して FLUG-Ida 療法を施行した急性骨髄性白血病の 4 例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 11 月 29 日

8) 西村美穂, 児玉祐一, 深野玲司, 岡村 純, 右田昌弘, 稲垣二郎 虫垂炎による腸腰筋膿瘍で知覚異常性大腿神経痛をきたし診断に時間を要した急性リンパ性 白血病の女児例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 11 月 30 日

9) 中島健太郎, 児玉祐一, 西川拓朗, 深野玲司, 野村優子, 大島孝一, 岡村 純, 稲垣二郎 VAC 療法中に中枢神経原発 EBV 関連リンパ増殖症 (EBV-LPD) を発症した横紋筋肉腫の一例 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 11 月 30 日

10) 児玉祐一, 深野玲司, 野口磨依子, 岡村 純, 稲垣二郎 造血細胞移植後の血小板生着遅延例の予後 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会、2013 年 12 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの
実態把握のための長期フォローアップセンター構築に関する研究

分担課題： 小児がん経験者の自立状況の把握と支援

研究分担者 稲田 浩子

研究要旨

小児がんの治癒率は近年目覚ましく向上しているが、疾病の治癒後に出てくる身体的問題（特に二次がんなど）、社会的不適応は、多くの小児がん経験者を苦しめる。原疾患が治癒した後も、医療関係者との信頼関係を維持していくことが重要で、患者会や仲間との交流により解決手段が見えてくることも多く、その役割は大きいと考える。

A. 研究目的

小児がんの治癒率が向上したが、幼少時期の発病・闘病は、その後の長い人生にまで大きな影響を及ぼす。その実態を把握し、支援体制を確立することを目的とした。小児がん経験者にとって、同様の経験をした仲間が存在意義についても検討し、患者会の果たす役割を検討する。

B. 研究方法

1. 久留米大学病院で経過観察中の小児がん経験者の長期フォローアップを行い、現状を把握し、問題点を検討した。
2. 久留米大学小児科に存在する小児がん経験者の会「Smile Days」で活動を行っている人たちに質問調査を行い、患者会の存在意義について検討した。調査にあたっては、回答は任意・匿名で、不利益はないことを説明し、同意を得た。

C. 結果

1. 学生の間は、保護者と医療者・教師の間で密接な連携を行うことで、多くの小児がん患者は有意義な学校生活を送ることができていた。
2. 社会に出た時、就職ができなかったり、就職しても求められる仕事ができなかったりで、なかなか適応できない人が少なくない。特に、脳腫瘍で照射歴がある人に、社会適応が悪い傾向が高い。しかし、障害者手帳や障害年金など

の適応に当てはまらず、本人・家族ともに将来に不安を抱えている人が少なくない。

3. 患者会の仲間には、健康な友人に言えない悩みでも相談でき、一歩前に進む手掛かりとなることが多く、大変有用であった。

D. 考察

1. 小児がん治癒後も、原疾患や治療の影響で、健康な社会生活ができない人は少なくない。十分な収入を得ることができない中で、晩期合併症に対する医療費を払うことを余儀なくされる現実に、本人・家族ともに落胆するケースも多い。
2. 原疾患が治癒した後も、長期にわたって支援していく制度の確立が必要である。
3. 医療関係者との信頼関係を維持していくことが重要であり、患者会や仲間との交流で解決手段が見えてくることも多く、役割は大きい。

E. 結論

1. 小児がん治療後の身体的・精神的・社会的合併症は少なくなく、今後の治癒率の上昇とともにさらに増えることが予測される。
2. 様々な面で、長期の支援体制を確立させることが急務であり、この研究を続けていくことに大きな意義がある。
3. 支援するシステム間での意志の疎通も重要

である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

稲田浩子. 長期フォローアップ外来の現状—理想と現実—: 日本小児血液・がん学会雑誌 第50巻(3), 374-377, 2013

2. 学会発表

1) 稲田浩子. 医療者にとっての患者会の意義—小児がん経験者の会 Smile Days をサポートしてきて—: 日本育療学会第17回学術集会プレ企画 (2013. 8. 4 福岡)

2) 稲田浩子. 小児慢性疾患経験者の自立を支援するために—医療の立場から—: 日本育療学会第17回学術集会プレ企画 (2013. 8. 4 福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
小児がんの罹患数把握および晩期合併症・二次がんの実態把握のための
長期フォローアップセンター構築に関する研究
分担研究報告書

研究分担者 足立 壯一 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻教授

研究要旨： 本邦における小児がんの晩期合併症・二次がんの実態把握は長期フォローアップを行ううえで最も重要な問題である。京都大学では 1980 年以降に発症したすべての小児がん患者データベースを構築し、14 例の二次がん発症症例及び晩期合併症等の解析を行った。また作業療法を得て、造血細胞移植後患児の詳細な認知機能検査を行い、個人内差で有意差を示す症例が多く能検査及び作業療法の介入の重要性が示唆された。

A. 研究目的

小児がん患者の晩期合併症・二次がんの実態把握のための長期フォローアップセンター構築のため、黒田班の分担研究者として、研究プロジェクトを遂行するとともに、京都大学人間健康教員とともに小児白血病及び再生不良性貧血患者の造血細胞移植後の認知機能検査を行い、作業療法士の介入の意義についても検討する。

B. 研究方法

1. 小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究の研究メンバーとして京都大学小児科における小児がん診断症例（1980年～2013年発症で2か月以上生存例）の調査を行い、二次がん発症12例について検討した。

2. 造血細胞移植児の認知機能と協調運動及びQOLに関する研究を京都大学小児科、大阪母子保健医療センター血液腫瘍科、東海大学小児科、京都市立病院小児科患者に対して本人及び代諾者の同意を得たうえで施行した。

（倫理面への配慮）

京大倫理委員会にて研究計画書を承認（承認番号 E-1261, E-1164, E-1144）されたうえで、研究を施行した。

C. 研究結果

1. 京都大学小児科における 1980 年から 2013 年発症の小児がん診断症例（2 か月以上生存例）は 583 例で、ALL 202 例、AML 79 例、MDS 16 例、CML 10 例、NHL 37 例、ホジキン病 10 例、脳腫瘍 55 例、神経芽腫 31 例、網膜芽細胞腫 25 例、肝芽腫 23 例、Wilms 腫瘍 9 例、骨肉腫 24 例、Ewing 肉腫 6 例、胚細胞腫瘍 10 例、LCH 11 例、その他 35 例であった。二次がんは 14 例で、骨肉腫 3 例、MDS 3 例、髄膜腫 2 例で、軟部肉腫、大腸がん、口腔底がん、横紋筋肉腫、甲状腺腫瘍（乳頭がん）膠芽腫がそれぞれ 1 名であった。なお、三次がん（初発はホジキン病、二次がんは骨肉腫、三次がんは MDS）も 1 例見られた。

2. 小児急性白血病に対する造血細胞移植施行後、本人と家族から同意を得た通常学級に通学している 6-16 歳の 15 名（うち 2 歳未満 8 名）（12Gy 以上の高線量群 10 名（2 歳未満 3 名）、0-4Gy の低線量・非照射群 5 名（2 歳未満 5 名））を対象に、認知機能評価として、日本版 WISC-IV 知能検査法、日本版 DN-CAS を行った。QOL 評価は PedsQL 日本語版を用いた。WISC-IV, DN-CAS 共に平均得点において、高線量照射群

と低線量・非照射群の2群間に有意差はなかった。しかし、15名全員に2つの検査のうち、一方あるいは両方で4領域間に有意差（能力の凹凸）があり、2歳未満の2名（うち、非照射1名）は、発達障害のため、作業療法を開始した。今後は2歳未満の症例については、非照射群においても、認知機能評価を行う重要性が示唆された。

D. 考察

認知機能検査で個人内差を示す児は学校生活場面で何らかの困難さを引き起こしやすく、発達全般に影響することが懸念される。また、乳児期に造血細胞移植を施行された児は特に、個人内差が大きい傾向もみられ、厳重な経過観察が必要である。現在、多施設共同研究を施行中であり、TBI照射量や造血細胞移植時年齢や移植後年数と認知機能検査、協調運動検査を検討していく。

E. 結論

黒田班の研究プロジェクトを遂行し、二次がん発症例の検討を行った。

移植後に通常学級に通学している児における詳細な認知機能検査、協調運動検査の結果、作業療法士の介入が有意義であることが示唆された。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

論文発表

1. Kubota M, Kojima C, Nagai A, Adachi S, Watanabe K, Nakahata T. Adipocytokines

in childhood cancer survivors in relation to metabolic syndrome components. *Pediatric International in press*

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

予定なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石田也寸志	小児GVHD患者の長期フォロー	豊嶋崇徳編	みんなに役立つGVHDの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2013	338-356
石田也寸志	Wilms腫瘍二次がん社会的問題COGガイドラインの要約	前田美穂編	小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン	医薬ジャーナル社	大阪	2013	109-120 278-283 291-293 335-350
田口智章、岩中 督（監修）、猪股祐紀洋、黒田達夫	押さえておきたい手技のポイント	奥山宏臣編	スタンダード小児外科手術	メジカルビュー社	東京	2013	
工藤寿子	重症先天性好中球減少症	田村和夫	日本臨床別冊血液症候群II	日本臨床社	大阪市	2013年	41-45
工藤寿子	Shwachman症候群	田村和夫	日本臨床別冊血液症候群II	日本臨床社	大阪市	2013年	46-49

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ishida Y</u> , Maeda M, Urayama KY et al	Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study	Br J Haematol		DOI:10.1111/bjh.12602	2013 Oct 【Epub ahead of print】
Schmiegelow K, Levinsen M, <u>Ishida Y</u> et al	Second Malignant Neoplasms after Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	J Clin Oncol	31 (19)	2469-76.	2013

Sato I, Higuchi A, <u>Ishida Y</u> , and Kamibeppu K	Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors.	Quality of Life Research	ePub 10/20 13)	DOI:10. 1007/s1 1136-01 3-0555- x	2013 Oct 【Epub ahead of print】
<u>Ishida Y</u> , Hayashi M, Inoue F, and Ozawa M	Recent employment trend of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-Sectional Survey.	Int J Clin Oncol		10.1007/ s10147- 013-065 6-0	2014 Jan 【Epub ahead of print】
Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, <u>Ishida Y</u> , et al	Factors influencing self- and parent-reporting health related quality of life in children with brain tumors.	Quality of Life Research	22(1)	185-201	2013
<u>石田也寸志</u> 、林三枝、井 上富美子、小澤美和	小児がん経験者の自立・就労 に関する横断的実態調査	日本小児血液 がん学会雑誌		印刷中,	2014
<u>石田也寸志</u> 、浅見恵子	小児がん経験者に対する社会 的偏見の実態調査.	日本小児科学 会雑誌	118 (1)	65-74,	2014
<u>石田也寸志</u> 、有瀧健太郎、 浅見恵子他	小児がん経験者のための長期 フォローアップ手帳に関する アンケート調査.	日本小児血液 がん学会雑誌	50 (2)	220-226	2013
<u>石田也寸志</u> 、樋口明子、 山崎由美子他：	がん患者向け情報提供ツール に対する小児がん関係者によ るアンケート調査.	日本小児血液 がん学会雑誌	50 (1)	92-99	2013

Li Y, Yatsuya H, Yamagishi K, Wakai K, Tamakoshi A, Iso H, Mori M, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, <u>Mikami</u> <u>H</u> , Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Tokudome S, Suzuki K, Hashimoto S, Kikuchi S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Ozasa K, Miki T, Date C, Sakata K, Kurozawa Y, Yoshimura T, Fujino Y, Shibata A, Okamoto N, Shio H.	Body mass index and weight change during adulthood are associated with increased mortality from liver cancer: the JACC Study.	J Epidemiol.	23 (3)	219-26	2013
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	-----------	--------	------

Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H; JACC Study Group, Sakauchi F, Motohashi Y, Tsuji I, Nakamura Y, Mikami H, Kurosawa M, Hoshiyama Y, Tanabe N, Tamakoshi K, Wakai K, Tokudome S, Hashimoto S, Wada Y, Kawamura T, Watanabe Y, Miki T, Date C, Kurozawa Y, Yoshimura T, Shibata A, Okamoto N, Shio H	Cohort profile of the Japan Collaborative Cohort Study at final follow-up	J Epidemiol	23(3)	227-32	2013
三上春夫	全国がん（成人病）センター協議会加盟施設における5年生存率（2000-2004年診断症例）。「がんの統計」編集委員会, がんの統計' 11. 東京	(財)がん研究振興財団		20-21 84-85	2013
井岡亜希子, 津熊秀明.	大阪府におけるAYA (Adolescents and young adults) 世代のがんの実態.	JACR Monograph	19	50-57	2013

Yasushi Ishida, <u>Miho Maeda</u> , Kevin Y Urayama, Chikako Kiyotani, Yuki Aoki, Yoko, Kato, shoko Goto, Sachi Sakaguti, Kenichi Sugita, Mika Tokuyama, Hisaya Nakadate, Eizaburo Ishii, Masahiro Tsuchida, Akira Ohara	Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study.	Br J Haematol		(in press)	
石田也寸志、有瀧健太郎、・・前田美穂、他	小児がん経験者のための長期フォローアップ手帳に関するアンケート調査	日本小児血液・がん学会雑誌	50(2)	220-226	2013
前田美穂	慢性疾患と妊娠・周産期・トランジション 小児がん経験者.	小児科診療	76(12)	1941-1946	2013
佐藤聡美, <u>瀧本哲也</u>	小児がん経験者の認知機能アセスメント.	日本小児血液・がん学会雑誌	50(3)	386-391	2013
Sarashina T, Yoshida M, Iguchi A, Okubo H, Toriumi N, Suzuki D, Sano H, <u>Kobayashi R</u>	Risk factor analysis of bloodstream infection in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation	J Pediatr Hematol Oncol	35(1)	76-80	2013

Watanabe Y, <u>Sasahara Y</u> , Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya T, Kure S.	A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation; a single center study.	Eur. J. Haematol.	91(3)	242-248	2013
Qi L, Toyoda H, Shankar V, Sakurai N, Amano K, Kihira K, Iwasa T, <u>Deguchi T</u> , Horii H, Azuma E, Gabazza EC, Komada Y.	Heterogeneity of neuroblastoma cell lines in insulin-like growth factor 1 receptor/Akt pathway-mediated cell proliferative responses	Cancer Sci	104(9)	1162-71	2013
Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M, <u>Okamura J</u>	Gonadal function in patients with severe aplastic anaemia and refractory cytopenia of childhood who undergo bone marrow transplantation after receiving 3-Gy total body irradiation and high-dose cyclophosphamide.	Br J Haematol	163(1)	127-9	2013
<u>稲田浩子</u>	長期フォローアップ外来の現状－理想と現実－	日本小児血液・がん学会雑誌	50(3)	374-377	2013
Kubota M, Kojima C, Nagai A, <u>Adachi S</u> , Watanabe K, Nakahata T.	Adipocytokines in childhood cancer survivors in relation to metabolic syndrome components.	Pediatr Int	55	438-442	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Secondary cancers among children with acute lymphoblastic leukaemia treated by the Tokyo Children's Cancer Study Group protocols: a retrospective cohort study

Yasushi Ishida,^{1,2} Miho Maeda,³ Kevin Y. Urayama,^{2,4} Chikako Kiyotani,⁵ Yuki Aoki,⁶ Yoko Kato,⁷ Shoko Goto,⁸ Sachi Sakaguchi,⁹ Kenichi Sugita,¹⁰ Mika Tokuyama,¹¹ Naoya Nakadate,¹² Eizaburo Ishii,¹³ Masahiro Tsuchida,¹⁴ and Akira Ohara¹⁵ on behalf of the QOL committee of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG)

¹Department of Paediatrics, St. Luke's International Hospital, ²Centre of Clinical Epidemiology, St. Luke's Life Science Institute, ³Department of Paediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japan, ⁴School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA, ⁵Division of Oncology, National Centre for Child Health and Development, ⁶Department of Paediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University, ⁷Department of Paediatrics, Jikei University School of Medicine, Tokyo, ⁸Department of Paediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, ⁹Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, ¹⁰Department of Paediatrics, Dokkyo Medical University, Tochigi, ¹¹Department of Paediatrics, Yachimata Hospital, Chiba, ¹²Department of General Paediatrics, National Centre for Child Health and Development, Tokyo, ¹³Department of Paediatrics, Nagano Prefectural Suzaka Hospital, Nagano, ¹⁴Department of Paediatrics, Ibaraki Children's Hospital, Mito, and ¹⁵First Department of Paediatrics, Toho University, Tokyo, Japan

Received 30 June 2013; accepted for publication 6 September 2013

Correspondence: Yasushi Ishida, Department of Paediatrics, St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8460, Japan.
E-mail: yaishida2009@yahoo.co.jp

Summary

With improvement in survival, it is important to evaluate the impact of treatment on secondary cancers in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) survivors. A retrospective cohort study comprising 2918 children diagnosed with ALL and enrolled on Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) protocols between 1984 and 2005 was conducted to evaluate the incidence of secondary cancers and associated factors including treatment protocol, cranial irradiation and other characteristics of the primary ALL. Thirty-seven patients developed secondary cancers, including acute myeloid leukaemia ($n = 11$), myelodysplastic syndrome ($n = 5$), non-Hodgkin lymphoma ($n = 2$), brain tumours ($n = 13$) and other solid carcinomas ($n = 6$) within a median follow-up duration of 9.5 years. The cumulative incidence of any secondary cancers was 1.0% (95% confidence interval (CI), 0.7–1.4%) at 10 years and 2.4% (95% CI, 1.5–3.7%) at 20 years, respectively. Standardized incidence rate ratio of secondary cancers was 9.3 (95% CI, 6.5–12.8). Multivariate analyses showed an increased risk of secondary cancers associated with the recent treatment protocol and cranial irradiation. There was no evidence of a reduction in secondary cancer incidence despite marked decreases in cranial irradiation use in the recent protocols.

Keywords: secondary cancers, acute lymphoblastic leukaemia, children, cumulative incidence, standardized incidence rate ratio.

Intensive multidrug therapy has steadily improved the overall survival (OS) of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) despite decreasing prophylactic cranial irradiation (Pui *et al*, 2009; Tsuchida *et al*, 2010). The immunosuppressive and cytotoxic therapy necessary to achieve this improvement increases the risk of subsequent late effects. One of the most serious late effects is the development of a secondary cancer.

Reports from previous studies including the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) and British CCSS (BCCSS) have contributed important evidence regarding the risk of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancers, such as ALL. (Hawkins *et al*, 1992; Neglia *et al*, 2001; Mody *et al*, 2008; Meadows *et al*, 2009; Friedman *et al*, 2010; Reulen *et al*, 2011) However, the study populations comprising both of these large cohorts are childhood cancer patients who have survived at least 5 years following primary cancer diagnosis and the results do not account for the time at risk during the first 5 years. (Hawkins & Robison, 2006).

A few studies have described the overall risk of secondary cancers among children with ALL with the period of observation beginning from a time shortly following successful complete remission (CR). (Neglia *et al*, 1991; Nygaard *et al*, 1991; Kimball Dalton *et al*, 1998; Loning *et al*, 2000; Bhatia *et al*, 2002; Hijiya *et al*, 2007; Schmiegelow *et al*, 2009) Compared with the general population, the survivors with a history of childhood ALL have been estimated to have a 10- to 20-fold greater risk of developing a secondary cancer. In addition to genetic predisposition, previously administered chemotherapy and/or radiotherapy are considered the most important risk factors. (Loning *et al*, 2000) Based on the cohort of patients previously enrolled onto a Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) protocol since 1984, the current study is the first report from an Asian country to describe the incidence and types of secondary cancers observed among survivors of childhood ALL. We also aimed to evaluate potential risk factors for secondary cancers, particularly the influence of treatment protocol and cranial irradiation use.

Patients and methods

Study population

A total of 2,918 newly diagnosed children with ALL aged 1–15 years were entered into 5 consecutive TCCSG studies between 1984 and 2005 (L84-11, L89-12, L92-13, L95-14, and L99-15/L04-1502; Figure S1). The current analysis was primarily based on 2,807 patients who underwent a successful induction phase, achieved CR and survived for at least 2 months or more in the intention-to-treat group, including a total of 621 stem cell transplantations (SCT) had been performed for the primary ALL during the observation period of the study population (Fig 1). Details of the treatment regimens and main therapeutic results have been previously published. (Tsunematsu *et al*, 1974; Toyoda *et al*, 2000; Manabe *et al*, 2001; Igarashi *et al*, 2005; Hasegawa *et al*, 2012) Although the patients in

our cohort were treated according to therapeutic protocols, we do not have detailed information regarding actual doses of additional therapeutic exposures given to the relapsed patients, which potentially could have influenced the development of secondary cancers. As a sensitivity analysis, we conducted the same analysis on 1716 patients (referred to as the per protocol group), limited to the patients who had completed all planned treatment leading to first CR (Fig 1).

The cumulative doses of the important treatment contents are listed in Table I. The cumulative anthracycline dose was converted to doxorubicin (DOX)-equivalent doses, which ranged from 0 to 415 mg/m². The cumulative cyclophosphamide (CPM) dose ranged from 0 to 6.8 g/m² and etoposide (up to 2.4 g/m²) was administered in only some ALL high-risk regimens. The actual doses of oral drugs given to the patients, such as methotrexate and mercaptopurine (6-MP) were adjusted by white blood count (WBC) counts; therefore we evaluated maintenance duration in our analyses instead of oral antimetabolites doses. A major change over time across the TCCSG treatment protocols included a decrease in the executed proportion and dosage of prophylactic cranial radiation therapy (CRT) and intensified systemic and intrathecal chemotherapy. Prophylactic CRT was part of the treatment protocol for all patients in the L84-11 trial, whereas only 8.6% of the patients in the more recent L99-15/L04-1502 trial received CRT, which was limited to the high-risk group (Table I).

Follow-up and data collection

Follow-up of the patients were performed by the treating institution every 2 years, at which time any late effects including secondary cancer were documented into the TCCSG database. To obtain additional information on characteristics of the secondary cancer diagnosis, we distributed a survey to the treating institution to collect data on the date of diagnosis, cytological or histological characteristics including cytogenetic findings, cancer site, cumulative treatment exposures before secondary cancers, treatment contents given for secondary cancers and its outcomes. The time at risk for secondary cancers was computed from the date of ALL diagnosis to the date of secondary cancer diagnosis, date of death or date of last contact, whichever came first. The end of follow-up for the study was December 2011.

Statistical analysis

Cumulative incidence of secondary cancers over time was calculated using competing risk methods (considering any death as a competing event). (Gooley *et al*, 1999) The incidence rates of cancer in the Japanese general population (obtained from the regional cancer registry of National Cancer Centre Hospital in Japan) (Japanese National Cancer Centre Hospital, 2013) were used to calculate the number of cancers expected to occur in the patient cohort by calculating the total person-years at risk by gender and 5-year age

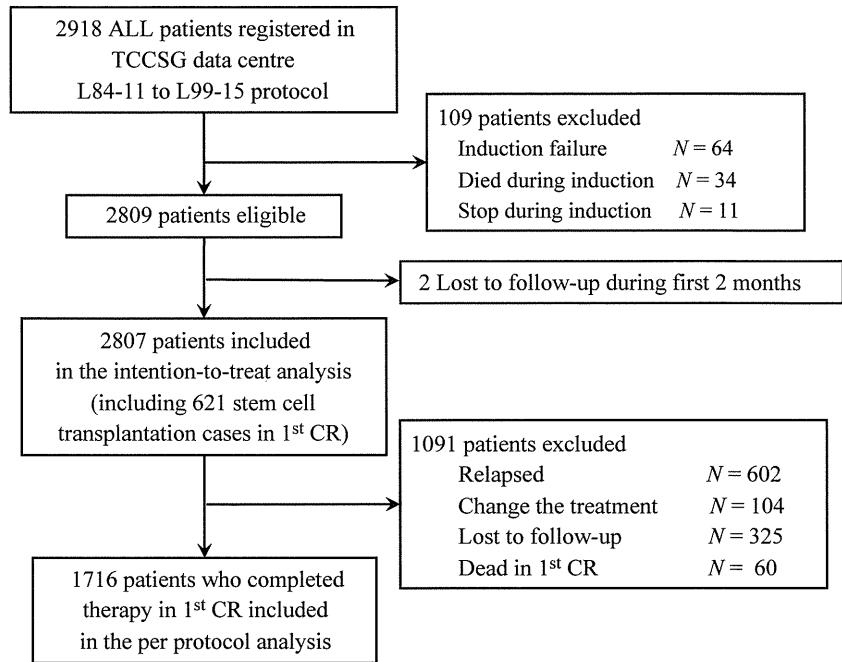


Fig 1. Flow diagram describing the criteria for patient selection. Total of 2918 newly diagnosed children with ALL aged 1–15 years entered into 5 consecutive Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) studies (L84-11, L89-12, L92-13, L95-14 and L99-15/L04-1502). The current analysis is primarily based upon 2807 patients who successfully achieved complete remission (CR) and survived at least 2 months or more as the intention-to-treat analysis. 1st CR, first complete remission.

groups and multiplying by the corresponding cancer rates observed in the general population. The standardized incidence rate ratio (SIR), defined as the ratio of the number of observed cancers divided by the number of expected cancers, was used to evaluate the difference in cancer occurrence between the ALL group and the general population. Absolute excess risk (AER) was calculated as the difference between the number of observed events and expected events divided by the number of person-years of follow-up, and was expressed as per 100 000 person-years. Survival analysis was conducted using Kaplan-Meier methods (Log-rank method for comparison) and Cox regression model for hazard ratio (HR) estimates. Variables examined in the regression model included age at ALL diagnosis, risk classification, age at last follow-up, CRT (yes or no), specific anti-cancer agents (yes or no), and duration of maintenance therapy. Treatment protocol and the anticancer agents could not be entered as co-variable factors in the same regression model due to their highly correlated nature. Thus, treatment protocol was included in the main analysis, but the same model replacing protocol with the anticancer agents was also performed to evaluate their effects. Data were analysed using the *SPSS* statistical software, version 20.0 (IBM Japan Ltd., Tokyo, Japan) and EZR (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University), a graphical user interface for R. (Kanda, 2013).

Results

The OS proportions of the TCCSG ALL L84-11 to L04-1502 protocols are shown in Table I. Ninety-seven percent of the whole study population achieved CR and 602 (21.4%) of the 2,807 children among the intention-to-treat group suffered a relapse. Of the total patients, about 70% were followed until

after 2008. Even with reduction in CRT use, from 100% to 8.6%, 10-year OS has increased steadily from 74% to more than 85%. The median follow-up duration after diagnosis of ALL was 9.5 years (range 0.2–27 years), with a total of 27 495 person-years of follow-up. At December 2011, a total of 37 secondary cancers had been diagnosed in our cohort, including acute myeloid leukaemia (AML, $n = 11$), myelodysplastic syndrome (MDS, $n = 5$), non-Hodgkin lymphoma (NHL, $n = 2$), brain tumours ($n = 13$) and other solid carcinomas ($n = 6$).

Cumulative incidence

The overall cumulative incidence of secondary cancers was 1.0% (95% confidence interval [CI], 0.7–1.4%) at 10 years, 1.4% (95%CI, 0.9–2.0%) at 15 years and 2.4% (95%CI, 1.5–3.7%) at 20 years from the diagnosis of ALL, respectively (Fig 2A). The corresponding cumulative incidence among patients remaining in first CR was 3.9% at 20 years (95% CI: 2.3%–6.1%), which was significantly higher ($P < 0.001$) than patients not in first CR (Fig 2B). The cumulative incidence in persons who received CRT was 2.9% at 20 years (95% CI, 1.8–4.4%), which appeared higher than the patients without CRT ($P = 0.057$, Fig 2C). There was no statistically significant difference in cumulative incidence by TCCSG therapeutic protocol (Fig 2D).

Clinical characteristics of secondary cancers

The clinical characteristics of the patients with secondary cancers are summarized in Table II according to type of secondary cancer. Females were predominant (75%) in secondary AML/MDS. Types of secondary cancers differed also according to the age at diagnosis of ALL; brain tumours and