

とが多い。アルキル化剤による卵巣機能の低下は、男子のようなはっきりした数値の報告はほとんどない。

頭蓋照射では月経早期発来や性早熟の誘発などの報告もあるが、片側卵巣への4~7 Gyの照射で不可逆的な卵巣機能低下を起こすとの報告がある。骨盤内照射による早期閉経の報告も散見される。手術による両側卵巣の摘出や子宮摘出などは不妊となるわけであるが、将来の出産に関しては、最近治療前の卵子保存や卵巣凍結など、さまざまな方法での自子の出産が考えられている。

造血細胞移植を受けた場合は、前処置である全身照射(TBI)や大量のアルキル化剤の使用が不妊につながることは男女ともにみられることである。

北米のコホート研究であるChildhood Cancer Survivor Study (CCSS)からの2002年の報告では、1,915名の女性小児がん経験者における4,029回の妊娠において、63%が問題なく出産し、1%が死産、15%が流産、17%が人工妊娠中絶、3%が結果不明で、これは統計学的には同胞と有意差はなかったとの報告<sup>6)</sup>がある。またこの報告のなかで、低出生体重児の出産は同胞より多かったとされている。2009年には同じCCSSがこのレポートの追加として急性卵巣不全が6.3%にみられ、その原因として10 Gy以上の卵巣への放射線照射、アルキル化剤の使用、年長での治療があげられている。早発閉経に関しては同胞の0.8%に対し、経験者では8%と多いこと、子宮に5 Gy以上の放射線照射を受けた場合には新生児が低出生体重になりやすいこと、先天異常の割合は同胞と差異がないことも報告<sup>7)</sup>されている。

### 3) 甲状腺障害

甲状腺機能の異常は、主に甲状腺およびその周囲への放射線照射が原因のことが多い。ホジキンリンパ腫の治療で頸部に1.5~7.5 Gyの照射を受けたのち1.5~6年で40~90%に甲状腺機能障害を認めたという報告<sup>8)</sup>や、造血細胞移植前の前処置のTBIで50%に甲状腺機能障害を認めたという報告<sup>9)</sup>がある。

## 2. 心合併症

小児がん治療に伴う心合併症のもっとも多い原

因は、アントラサイクリン系薬剤と胸部放射線照射による心筋障害であり、これは重症化すると生命を脅かす危険のある晩期合併症の一つである。アントラサイクリン系薬剤による心合併症には急性と慢性とあるが、晩期合併症で問題になるのは、主に慢性の心合併症である。拡張型心筋症はアントラサイクリンの累積使用量と関係するといわれている。アントラサイクリンにはいくつかの種類があり、心毒性の強度が異なる。現在 Japanese Pediatric Leukemia Lymphoma Study Group (JPLSG)の長期フォローアップ委員会では、米国のChildren's Oncology Group (COG)のガイドライン<sup>10)</sup>、そのほかの文献をもとにドキソルビシン(アドリアマイシン)を1としたときにダウノルビシン0.87, ピラルビシン0.6, イダルビシン5, ミトキサントロン4, エピルビシン0.67としたドキソルビシンへの換算を用いて、評価することを提唱している<sup>10)</sup>。累積投与量と心合併症の関係としては多くの報告があるが、2012年には、心筋症のリスクはアントラサイクリンの累積使用量が201~250 mg/m<sup>2</sup>では7.23倍、251~300 mg/m<sup>2</sup>では23.47倍にも増加するという報告<sup>11)</sup>がされている。とくに5歳以下の低年齢での治療歴を有する者に多く、男子より女子に多いとの報告もある。

胸部照射を受けた場合の心合併症については、アントラサイクリンの使用がなければ、35 Gy以上あった場合は照射量に関係なく危険性があり、慎重なフォローアップが必要である。

## 3. 二次がん

治療と関連した二次がんとしては、主にトポイソメラーゼII阻害薬であるエピドフィロトキシン(VP-16)やアントラサイクリン系薬剤、あるいはアルキル化剤などの抗がん剤による二次性白血病と、放射線照射野内に発症する二次性固形腫瘍などがある。これも生命を脅かす晩期合併症である。小児がん罹患した経験者が二次がんを発生することが多いことはすでに1980年代の初めに、診断後20年以内に3~12%に二次がんが発生するなどの報告<sup>12)</sup>がなされている。また、CCSSからは2001年に小児がんの治療診断後20年で3.2%に二次がんが発生したとの報告<sup>13)</sup>があったが、2009年には30年で9.3%の二次がんが発生し

たと改めて報告<sup>14)</sup>されている。

一般的にトポイソメラーゼⅡ阻害薬による二次性白血病は治療後1~3年, アルキル化剤による二次性白血病は5~7年に発症することが多いといわれているが, 後者は比較的小児期には少ないともいわれている。頭蓋照射後の二次性脳腫瘍は, 照射後15年までは悪性のグリオーマが多いが, それ以上経過して発生する腫瘍は髄膜腫が多いとされている。

## II. 移行期医療への考え方

以上のように, 身体的な問題だけみても小児がん経験者にはさまざまな合併症が起きる可能性がある。小児がん経験者を成人医療の専門家ではない小児科医が一生みていくということは, もちろん困難である。しかし, 大した申し送りをせず内科医に診療の継続をお願いすることも難しい。これは医療者側からだけでなく, 経験者側からみても望んでいることではないと考える。性腺機能低下について考えると, 小児がん経験者では精巣機能や卵巣機能の低下がどういった場合に起こるのかということも, どの泌尿器科医や産婦人科医にも知っていただく必要があるだろう。さらに, 心合併症や二次がんやそのほかの小児がんの晩期合併症に関しても, 一般の内科診療科医にも知っていただくことが必要である。小児腫瘍医は, 経験者についてできるだけ治療サマリーを作成し, 次の医師に申し送りができるような体制が必要であろう。さらに, 経験者本人に対する自立への教育などを含む健康教育も重要となる。そういったプログラムの作成なども必要と考える。

## 文 献

- 1) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al : Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* **355** : 1572-1582, 2006
- 2) Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al : Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* **309** : 2371-2381, 2013
- 3) Kaizu K, Maeda M, Fukunaga Y : Factors affecting final height and growth hormone provocation tests in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia who underwent cranial irradiation. *Jpn J Pediatr Hematol* **22** : 119-125, 2008
- 4) Ash P : The influence of radiation on fertility in men. *Br J Radiol* **53** : 271-278, 1980
- 5) Blatt J, Sherins RJ, Niebrugge D, et al : Leydig cell function in boys following treatment for testicular relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **3** : 1227-1231, 1985
- 6) Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al : Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* **187** : 1070-1080, 2002
- 7) Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al : Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment : result from the Childhood Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol* **27** : 2374-2381, 2009
- 8) Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al : Thyroid dysfunction after radiotherapy for children with Hodgkin's disease. *Cancer* **53** : 878-883, 1984
- 9) Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, et al : Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* **12** : 916-924, 1994
- 10) Children's Oncology Group : Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3, 2008 (<http://www.survivorshipguidelines.org/>)
- 11) Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al : Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer : role of polymorphisms in carbonyl reductase genes-A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* **30** : 1415-1421, 2012
- 12) Miké V, Meadows AT, D'Angio GJ : Incidence of second malignant neoplasms in children : results of an international study. *Lancet* **2** : 1326-1331, 1982
- 13) Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al : Second malignant neoplasms in five years survivors of childhood cancer : childhood cancer survivors study. *J Natl Cancer Inst* **93** : 618-629, 2001
- 14) Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al : Second neoplasms in survivors of childhood cancer : findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* **27** : 2356-2362, 2009

\*

\*

\*

# 小児がん患者への支援の現状と課題

—歴史的経緯を中心に—

The Present Conditions and Problem of the Support  
to a Childhood Cancer Patient  
—Mainly on Historic Process—

小俣 智子  
OMATA, Tomoko

## はじめに

悪性新生物いわゆる「がん」という疾病は、日本国民の二人に一人が発症し、すでに30年以上も前、1981年から死因第一位を占めている。がん罹患者の増加及び死因1位が続くという社会的背景の中、国民の健康に関し国は継続して政策を進めてきた。その集大成が2006年に成立したがん対策基本法である。2007年の施行に伴いがん対策基本計画が閣議決定し、この数年でがん医療に関する対策とその環境は目覚ましい進展を遂げた。

一方、希少がんでもある小児がんは、第一次がん対策基本計画の中で「長期予後のフォローアップ体制を含め今後より一層の研究を行っていく」ことに留まり、具体的な対策を施行するまでに至らなかった。

本稿では、希少がんであることも一因となり遅れをとった小児がんについて、対策の遅れを取り戻し、より促進していくための方策を探るために、これまでの日本のがん医療に関する政策及び小児がんに対する対策を整理する。その上で小児がん当事者に関わる療養上、生活上の問題を発症時から寛解、成人後まで時系列であらわし、今後の小児がん医療・支援の方向性について見解を述べる。

## 1. 日本のがん医療の現状

### 1) 日本国民の疾病構造及び健康対策

周知の通り、日本は戦後国民の生活環境の改善や医学の進歩により、世界有数の長寿国である。一方、長寿であるがための急速な高齢化、生活が豊かになったが故の心疾患、脳血管疾患に代表される生活習慣病が蔓延することとなった。

戦前、成人の死因1位は気管支炎・肺炎、第2位は脳血管疾患、次いで結核・胃腸炎であり、第二次世界大戦終戦まで同様の状況であった。昭和20年代結核が減少し始め、昭和30年代には脳血管疾患が死因1位、悪性新生物が上位2位に登場した。昭和50年代

には悪性新生物が死因1位となり、次いで心疾患、脳血管疾患が上位を占めた。この頃に日本は高齢化社会に突入し、中高年人口の急増による生活習慣病の急増に拍車をかけることとなった。

1950年以降の死亡構造について、青木によれば<sup>4)</sup>、①エイズなどの新しい感染症の出現、②結核死亡率の減少、③悪性新生物の死亡率の増加傾向、④1970年代より脳血管疾患死亡率の減少、⑤糖尿病・痛風等の代謝疾患の増加を挙げている。(図1)

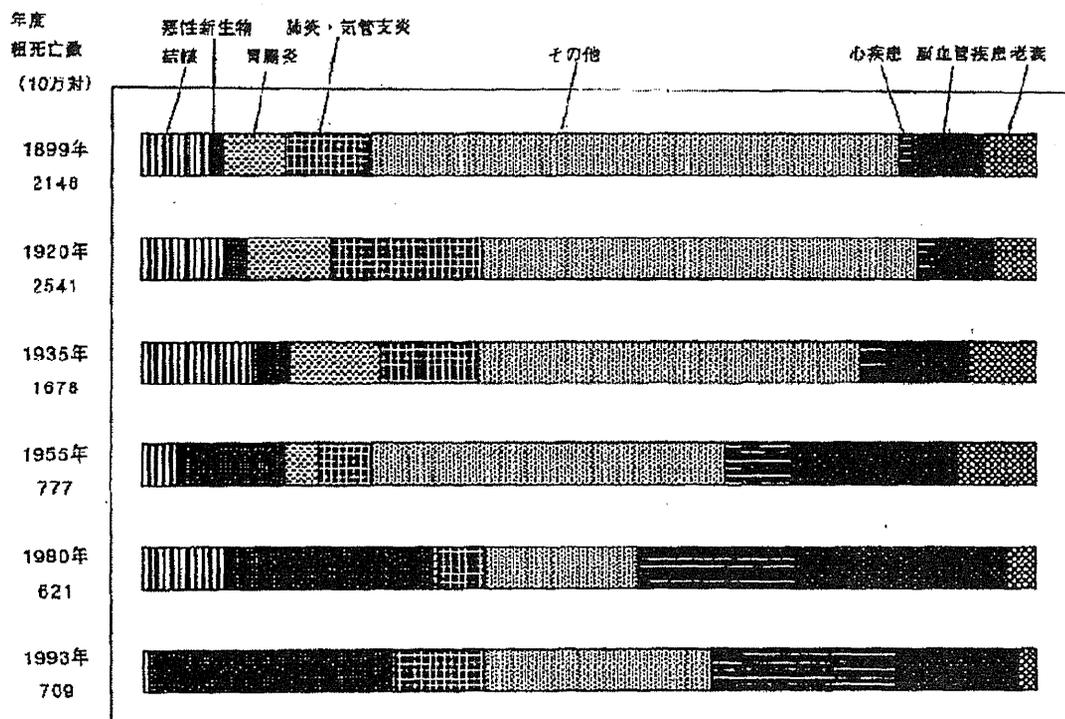


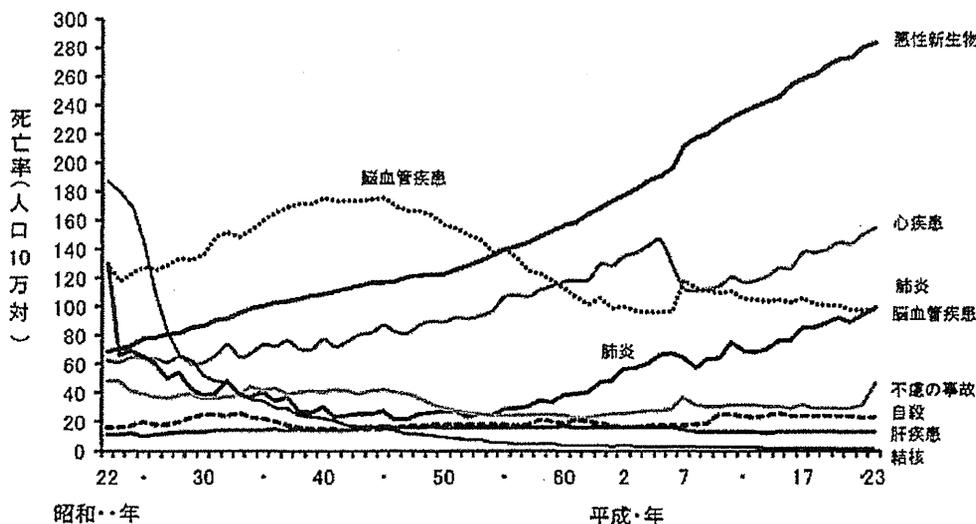
図1 死亡構造の変化

このような疾病構造の変化から、国は国民の健康増進を目的に昭和53(1978)年、第一次国民健康づくり政策を定めた。その後昭和63(1988)年には第二次国民健康づくり政策が定められ、老人健診体制の確立や市町村保健センター等の整備などが進められた。さらに健康寿命の延伸を考え、平成12(2000)年21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)が定められた(第三次国民健康づくり対策)。これにより心臓病、脳卒中、糖尿病、がん等の生活習慣病についての課題が選定され、それらに対する具体的な目標設定がなされた。ちなみに9番目に設定されたがんの目標は、「生活習慣の改善による予防の取り組み、早期発見・早期治療のための検診」であった。

国の方針にも関わらず、生活習慣病は増え続け、医療費増大の背景と共に、国民の健康増進の重要性から、平成15(2003)年、健康日本21を踏まえ健康増進法が施行された。これにより、生活習慣病の状況把握のための調査や、第25条ではがんの要因でもあるタバコについて、受動喫煙の制限が設けられるなど様々な対策が実行されることとなった。

## 2) がん罹患状況と国のがん対策の経緯及び概要

厚生労働省の人口動態調査によれば、平成 23 年度の死亡数は 125 万 6359 人、そのうち悪性新生物（がん）の死亡数は 36 万 963 人と死亡数の 28.7% を占め、死因順位は 1 位となっている。（図 2）もはや国民の約 3 割が、がんが原因で死亡する時代となった。国の健康に関する対策については、1) で述べてきたが、死亡原因 1 位が続くがんに関してはどのような対策が進められてきたのだろうか。2) では国のがん対策について述べる。



厚生労働省 平成 23 年人口動態調査「主な死因別にみた死亡率の年次推移」

図 2

がんに関する国の対策は、昭和 20 年代までがんの集団検診普及などの予防対策が中心であった。しかし先に述べたとおり、死因の第 2 位を占めるようになったがんに対し、国は昭和 33 (1958) 年から悪性新生物の実態調査を実施した。この結果、昭和 37 (1962) 年には国立がんセンターが設立され、昭和 40 (1965) 年「がん対策の推進について」が決議された。本格的ながん対策の開始であった。

その後昭和 56 年 (1981) 年には死因の第 1 位ががんとなり、昭和 58 (1983) 年内閣にがん対策関係閣僚会議が設置、翌年昭和 59 (1984) 年「対がん 10 か年総合戦略 (平成 5 年まで)」が策定された。以降 10 年毎に平成 6 (1994) 年に「がん克服新 10 か年戦略 (平成 15 年まで)」、平成 16 (2004) 年「第 3 次対がん 10 か年戦略 (平成 25 年まで)」が策定されていった。

一方平成 13 (2001) 年、ドラッグ・ラグの問題を契機としてがん患者と家族で構成される「癌と共に生きる会」の活動が活発化し、平成 17 (2005) 年には「第 1 回がん患者大集会」が開催され、「がん患者団体支援機構」が設立された。さらに平成 16 (2006) 年には超党派の国会議員で構成される「国会がん患者と家族の会」が設立され、国会の場でも「がん対策法」の制定を訴えるなど、多方面からがん政策の検討が叫ばれるようになった。

このような潮流の中、平成 16 (2006) 年 5 月 22 日与党民主党の故山本孝史議員が自らがんであることを告白し、がん対策法の会期内成立を訴え、全会一致で議員立法として 6 月 16 日「がん対策基本法」が成立した。この法律で注目すべきは、具体的ながん対策を

進めていくがん対策協議会の設置にあたり、「協議会の委員は、がん患者及びその家族又は遺族を代表する者並びに学識経験のある者のうちから、厚生労働大臣が任命する」という点である。自らが医療を受ける立場にある、当事者である患者・家族が加わることにより、サービス提供側と受ける側が、共により最適な医療体制の実現に向かう理想的な体制であると考える。

### 3) 法成立後のがん対策の概要と現状

がん対策基本法では以下の第一条に目的が定められている。

『第一条 この法律は、我が国のがん対策がこれまでの取組により進展し、成果を収めてきたものの、なお、がんが国民の疾病による死亡の最大の原因となっている等がんが国民の生命及び健康にとって重大な問題となっている現状にかんがみ、がん対策の一層の充実を図るため、がん対策に関し、基本理念を定め、国、地方公共団体、医療保険者、国民及び医師等の責務を明らかにし、並びにがん対策の推進に関する計画の策定について定めるとともに、がん対策の基本となる事項を定めることにより、がん対策を総合的かつ計画的に推進することを目的とする。』

この目的に沿い、国は第九条で定められた「がん対策推進基本計画」を策定、計画を具体的に遂行するためのがん対策推進協議会が置かれた。第一期のがん対策推進基本計画(以下計画)では、(1) がんによる死亡者の減少(75歳未満の死亡率20%減少)、(2) すべてのがん患者及びその家族の苦痛の軽減並びに療養生活の質の維持向上の二つが10年以内の全体目標として掲げられ、その成果・達成度を測るための7つの個別目標が挙げられた。加えて医療提供を行う医療機関の整備指針に基づき、各都道府県に「都道府県がん診療連携拠点病院」1か所、二次保健医療圏に地域がん診療拠点病院を一か所整備することとなった。

計画は5年毎の見直しが定められており、平成24(2012)年に第二期がん対策推進基本計画が策定された。第二期では第一期の全体目標に新たに「がんになっても安心して暮らせる社会の構築」が追加され、小児がんに関しては重点課題として「働く世代や小児へのがん対策の充実が付加された。

計画に基づき、平成26年度、全国に407か所(平成26年8月現在)あるがん診療連携拠点病院の格差や未設置の二次医療圏の存在等への対応策として、要件の強化や特定領域がん診療連携拠点病院の設置などの見直しが行われた。また、数少ない希少がんについて検討が始まり、国立がん研究センター(中央病院、東病院)に希少がんセンターが新設されている。

## 2. 小児がん医療の現状と課題

1章では、国民病と言われるまでになったがんについて、患者及び死因増加の概要とそれに伴う国の対策について述べた。がん対策として成立したがん対策基本法に基づく第一期のがん対策基本計画は、主にがん医療の標準化、均てん化が中心となりその整備が進め

られてきたが、第二期では、さらに細かな課題に則した対応策が進められている。

本章では第二期計画の重点項目の一つである小児がんについて、その概要及び医療・支援体制の整備の経緯、現状及び課題について述べる。

## 1) 小児がんの概要

小児がん対策を述べる前に、まずあまり知られていない小児がんについて、概要を述べる。

「小児がんとは、白血病、脳腫瘍のほか神経芽腫をはじめとする種々の胎児性腫瘍や肉腫などの固形腫瘍から構成される小児期に多いがんの総称で、成人のがんとは異なった種類のがんである。」<sup>7)</sup> 小児がんはその名前の通り、小児期に発症するがんであるが、発症数は年間 2000 人から 2500 人と言われ、出生する子ども 10 万に約 1 人の確率で発症する希少がんである。

このように希少であるにもかかわらず、子どもの死因原因では病気による死因として常に 1 位となっており、生命に関わる深刻な病気であることがわかる。(表 1) さらに、小児期とは概ね 15 歳までと定義されているが、小児がんは思春期及び若年成人にも発症する。最も多いのが小児がんの 4 割を占める白血病、次いで頭蓋骨内に腫瘍のできる脳腫瘍が 2 割を占める。

治療の特徴として、抗がん剤の有効性が極めて高く重要な治療手段となっており、その他固形腫瘍の場合は手術や化学療法が重要である。小児がんの治療は、これらの組み合わせによる集学的治療が必須となる。このため医療関係者には高度な専門性と技術が要求される。

ここ数十年の進歩により、昭和 40 年代以前不治の病であった小児がんはその生存率が 7～8 割と向上してきた。一方、心身ともに成長発達の時期にある子どもへの治療は、別のがんの発症、難聴、PTSD、内分泌異常など多くの合併症、後遺症を残すこととなる。また、長期入院を強いられるため、子どもの権利である「遊び」や「学び」を十分に享受できず、その後の人生に大きな影響を及ぼすという最大の課題が存在する。

さらには、生存率の向上により当然ながら治療後の人生が成人よりも長く、心理社会的問題に対する個別的な長期支援が必要となる。次項では、小児がんという病気が子どもに与える様々な影響について、小児がん調査等を元に時系列で具体的に述べていく。

表 1 年齢別子どもの死亡原因

	1 位	2 位	3 位	4 位	5 位
0 歳	先天奇形、変形及び染色体異常	周産期に特異的な呼吸障害等	乳幼児突然死症候群	不慮の事故	胎児及び新生児の出血性障害等
1 - 4 歳	先天奇形、変形及び染色体異常	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	肺炎
5 - 9 歳	不慮の事故	悪性新生物	先天奇形、変形及び染色体異常	その他の新生物	肺炎
10 - 14 歳	悪性新生物	不慮の事故	自殺	心疾患	脳血管疾患
全人口	悪性新生物	心疾患	肺炎	脳血管疾患	老衰

厚生労働省 人口動態統計 上巻 5-17 表 性・年齢別にみた死因順位 2012 年

## 2) 小児がん患者が抱える医療・支援の問題

### ① 発症時

小児がんは、希少がんであるがために専門医も少なく、正確な症状を訴えることができない子どもの能力も加わり、発症時の診断が難しいと言われている。診断されてもその病気の専門医に辿りつくまでに多くの時間を要することもある。日々細胞分裂を繰り返し成長している子どものがんの進行は大人より何倍も速い。早期発見・診断は子どもの命を左右する発症時の重要な問題である。

### ② 診断時

小児がんと診断された瞬間に発生する問題が、子どもへの病状説明である。不治の病で会った時代、子ども本人への病状説明は、その心理的負担から避けられる傾向にあった。診断結果は、まず保護者に伝えられる。「子どもだから説明してもわからないのではないか」、「命に関わるような病気になったことを伝えて辛い思いをさせたくない」様々な思いが保護者の頭を駆け巡り、今も治らなかった時代と同じように子ども本人へ伝えない場合も少なくない。ここで問題なのは「病名を伝えないこと」ではなく、「なぜ入院しなければならないのか、自分の身体の中で今何が起きているのか、何と闘っているのか」といった説明が不十分なことである。

### ③ 治療中

診断後治療が開始されると、子どもとその家族の生活は一変する。小児がん患者は家族から引き離され、一人療養生活を送ることになる。痛い注射や治療、数多くの副作用、手料理ではない食事、行動制限等日々がストレスとなる。その上学童期であれば日常であった通学ができなくなる。命を救う治療のためとはいえ、心理的にも身体的にも多くのストレスを抱え、子どもたちは療養生活を送ることとなる。

一方、家族も同様に生活は小児がん患者中心に回ることになる。時間的余裕もなくなり、経済的負担も生活を圧迫する。患者にきょうだいがいれば、そのきょうだいも生活が一変する。患者中心の生活は、保護者の関心が患者に向けられることにより、きょうだいに孤独感や疎外感、罪悪感などの思いが芽生えてくる。日本では家族、特にきょうだいへの支援が欧米などの先進国に比べ格段に遅れているのが現状である。

### ④ 退院後の療養生活

退院後、学童期であれば復学の問題が待ち構えている。治療による体力の低下、勉強の遅れ、容姿の変化、長期欠席による友達との距離など多くのハードルを抱え、学校に戻ることになる。復学時の橋渡しは、医療機関、院内学級などが役割を果たすべきであるが、残念ながら現状の多くは保護者がこの役割を担っている。復学がスムーズに進まなければ、いじめや不登校へとつながる事態になり兼ねない。復学後の学校生活が円滑に進めない場合、その後のライフステージである進学、就職という人生の大きなハードルをうまく乗り越えることができない。

### ⑤ 治療終了後

進学、就職と進み成人になることにより、病気はもはや自分のこととして受け止めコントロールしていく必要がある。治療後の後遺症や晩期合併症など抱えているものによって当然差異は出てくるが、当事者である小児がん患者には、周囲へ伝えるという仕事が常について回る。特に採用面接時、就職後も上司、同僚にどの程度何を伝えるのか自ら判断し

行動することが求められる。

これは小児がんだけでなく、小児期に慢性疾患を抱えた人たちすべてに言えることであるが、後遺症や晩期合併症、さらに慢性疾患を抱えた場合、成人科への移行という問題も浮上している。また、出産後子どもに自分の病気をどのように伝えたらいいか悩む小児がん患者の声も聞くようになった。

いずれにしても生存率の向上により、小児がん患者のその後の人生に様々な心理社会的な問題が浮上してくることがわかってきている。

### 3) 小児がん医療・支援の現状

前々項、前項にて、小児がんの概要及び小児がんによって引き起こされる問題について述べてきた。本項では、小児がん医療・支援についての現状を述べる。

1の最後に述べたように、小児がんの対策は小児がん第二期がん対策基本計画に重点項目としてようやく挙げられ、2012年から5年以内に小児がん拠点病院を整備し、小児がん医療・支援体制を構築していくことになっている。

重点項目に挙げられた経緯は、第一期計画の見直しに際し、検討課題として挙げられた3つのうちの一つが小児がんであったからである。このため2012年第二期計画策定のため、3つの課題について下部組織として専門委員会が設けられた（緩和ケア専門員会、がん研究専門委員会、小児がん専門委員会）。

小児がん専門委員会は6人の医師と小児がん患者・家族各1名、上部組織であるがん対策協議会・会長及び会長代理の9名で構成され、2011年1月から8月まで7回にわたり小児がん対策のあり方が検討された。本委員会の報告を受け、第二期がん対策基本計画に重点課題として、「小児がん対策」の取組が盛り込まれ、分野別施策と個別目標では、新規項目として「5年以内に、小児がん拠点病院を整備し、小児がんの中核的な機関の整備を開始する」と明記された。

上記計画を受け、2012年5月より「小児がん医療・支援のあり方検討会」が設置され、小児がん拠点病院に必要とされる機能、小児がんの中核的な機関のあり方について検討されることとなった。構成員は医師3名（うち1名はがん対策推進協議会・会長）の他、小児がん患者、がん患者各1名（協議会・会長代理）、CLS（チャイルドライフスペシャリスト）も加わった。検討会は3回にわたり開催され、小児がん拠点病院及び中核的な機関の具体的な役割が検討された。小児がん医療・支援の提供体制に関し作成された報告書は、第35回がん対策推進協議会に提出、この内容をふまえて策定された「小児がん拠点病院の整備について」（健発0907第2号平成24年9月7日）が健康局長より発出された。

この通知に伴い、2012年12月より「小児がん拠点病院の指定に関する検討会」が設置、選定にあたっての考え方及び選定方法が4回にわたり検討された。この検討会の報告書を受け、拠点病院の申請が行われ、申請した37病院のうち15の病院が小児がん拠点病院として指定された。続いて2014年2月に小児がんの中央機関として成育医療センター及び国立がん研究センターが指定された。

小児がん拠点病院の要件には、「成長期にある小児の特性を踏まえた全人的な小児がん医療及び支援を提供すること。すなわち各職種が専門性を活かし協力して、患者のみならず、その家族やきょうだいに対しても、身体的なケア、精神的なケアを提供し、教育の機

会の確保など社会的な問題にも対応すること」とし、専門的な知識及び技能を有するコメディカルスタッフの配置の中に、「チャイルドライフスペシャリスト、小児科領域に関する専門的知識を有する臨床心理士又は社会福祉士のような療養を支援する担当者を配置していることが望ましい」と記載された。その他、保育士の配置や遊戯室の配置、24時間の面会体制、きょうだい保育の体制整備、特別支援学校による教育支援等の内容が盛り込まれ、小児がん患者・家族が安心して療養生活を送れる環境の整備が進むこととなった。

余談であるが、小児がん拠点病院に特別支援学校の教育支援が記載されたことにより、文部科学省から平成25(2013)年3月、「病気療養児に対する教育の充実について」の通知が発出され、居住地によって格差のあった病弱児教育に大きな前進を見ることができた。

### 3. 小児がん医療・支援に対する今後の課題

1章では現在の日本における健康政策、死因第一位となった悪性新生物(がん)に対する政策、2章では、子どもの病気死因第一位の小児がんの概要、小児がん患者が抱える問題、そして小児がん対策の現状について述べてきた。

我が国では、死因第一位を占めるがんの発症増加に伴い、がん対策基本法を成立させ、その対策を進めてきた。3章ではがん対策全体、小児がん対策について考察を述べ、最後に今後さらに充実した小児がん対策が遂行していくための方向性について、対策に少なからず関わった立場として個人的見解を述べる。

#### 1) 日本のがん対策

今や国民の2人に一人ががんを発症し、3割の人たちががんによって死亡する時代に、患者活動が背中を押し、2006年がん対策基本法が成立した。がん対策を検討する場へのがん患者、家族、遺族の参画は、経験から基づく具体的、本質的な意見により、法の実施に意味ある大きな効果を及ぼした。

この法律の誕生により、どこに住んでいても、どんながんになっても安心して治療を受けることのできる環境整備は、ここ数年で大きく前進したと言える。国立がん研究センターが管理する情報センターも充実し、セカンドオピニオンも以前より進めやすくなった。

しかしながら、ドラッグラグの解消、若年性・難治性がんへの対応、緩和ケアの充実、がん相談支援センターの質の担保、在宅医療の整備、各専門職の育成、職場復帰支援、地域格差の解消とまだまだ問題は多く残っている。むしろ、がん対策が展開されてきたことにより、このような重要な問題を明らかにすることができたとも言える。専門家と当事者が問題を共有し検討できるこのしくみは、当事者の声が反映されにくい法整備の現状の中で大変画期的であり大きく評価される点ではないかと考える。

#### 2) 小児がん対策

成人のがんから5年の遅れをとったものの、なかなか光のあたらなかった小児がんが注目され、その対策が動き始めた。医療環境、療養環境の整備、人員の充実などが統一した基準において進められている。

一方、当然のことながら問題は山積しており、ドラッグラグの解消や緩和ケアの充実、

相談センターの質の担保、専門職の育成などは成人がんと同様の問題である。その他未成年である小児がん患者への適切な説明、復学・通学・進学支援、療養中の学びの地域格差解消、晩期合併症への対応、成人科への移行、自立支援並びに患者本人へのレジリエンス教育・健康教育、家族への支援体制整備、病弱児支援の資源開発と山積していることは明白である。違う見方をすれば、希少がんであった小児がんは、このような現状をこれまで小児がんに関係する人たちの熱意と思っただけで支えてきたとも言えよう。

### 3) 今後の小児がん対策への展望

これまで遂行されてきた小児がん医療・支援体制の取組は、小児がん専門委員会が設置された当初、ここまで充実した取組が遂行されるとは個人的に予測していなかったことであった。始まったばかりの取組であるが、今後より充実した体制が構築されていくための視点について3つほど個人的見解を述べる。

まず一つ目は、小児がん患者・家族の継続調査である。すでに先進国では実践されていることであるが、定期的かつ継続して小児がん患者・家族の現状把握をすることが、現状に則した対策検討の足掛かりとなる。加えて調査に答える小児がん患者にとっても病気の受容や整理につながる機会にもなる。

二つ目は、小児がん患者への教育体制の整備である。学童期を中心に発症する小児がんの場合、修学的な学び、そして疾病や健康に関する自己管理の学びの2つが必要である。就学に関しては前述したとおり、文部科学省の通知はあるもののいまだ地域格差は根強くあり、高等教育の整備は僅かな自治体のみが実施しているのが現状である。また、過酷な小児がんの経験をバネに、復元する力を身につけ、自立した社会生活が送れるようになるためには、発症当初から病気や健康を自分のこととして捉えることができるような周囲の関わりが重要となる。病気自体や晩期合併症に至るまで年齢に応じた十分な説明を必要に応じて行うことにより、ひいてはそれが小児がん患者への教育となり、自らの病気として受容するきっかけともなる。

三つ目は相談支援の充実である。発症当初から小児がん患者・家族は不安に陥る。またその不安は、患者・家族によってさまざまであり個別性の高い内容である。このため、必要時に必要な専門職が支援できるような相談支援の体制を整備していくことが重要である。さらに、相談支援の質を担保し向上していくために、相談支援業務にあたる専門職へのサポートが不可欠となる。

## おわりに

病気に関連した多くの支援を必要としている方たちへの最初の関わりは、「相談」であると考えられる。特に医療の現場では多くの専門職がこの「相談」を実践している。これまで縦割りと言われていたサービスを打破し、横断的な支援体制を形成できる可能性を相談支援センターは秘めている。相談支援が充実すれば、抱えている問題の早期発見、解決に結びつき、深刻な問題へと進行することなく患者・家族の負担は軽減される。

相談支援センターの充実、強化と共に、高額とは言えない費用の中で拠点病院の運営及び体制づくりに日々邁進している関係者へのサポートも重要であると考えられる。最近では、

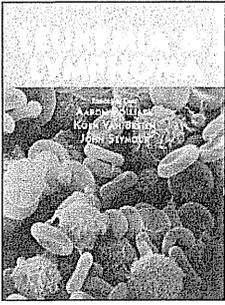
「支援する人を支援する」考え方をよく耳にする。できていないことを指摘するだけでは前進はない。問題を共有しどのような支援があれば円滑に進めるのか、実施者、行政、当事者・家族等、様々な立場の人が共に方策を考える体制が望まれる。

#### 注釈

1. 日本のがん医療の現状と課題
  - 1) 図1 厚生労働省平成24年(2012)人口動態調査
  - 2) 図2 20世紀における疾病構造の変化と食生活より抜粋

#### 参考文献

1. 日本のがん医療の現状と課題
  - 1) 我が国におけるがん登録の現状と今後の方向性：がん対策基盤としての役割  
祖父江友幸 J.natl.inst.Public Health 57(4):2008
  - 2) がん対策の推進と国民・患者参画－法制定に患者の声果たした役割－  
本田真由美 J.natl.inst.Public Health 57(4):2008
  - 3) がん対策基本法の意義とがん医療の在り方～立法過程からみた現状と課題～  
小林仁 立法と調査 No.265 2007.3
  - 4) 20世紀における疾病構造の変化と食生活  
青木國雄 食品衛生学雑誌 Vol.38, No.3 1997
  - 5) 厚生労働省 がん対策基本法 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-2>.
  - 6) 日本のがん対策：第一期がん対策推進基本計画期間(2007～2011年度)の総括と第二期期間(2012～2016年度)への展望  
埴岡健一 保健医療科学 2012 Vol.61 No.6 P524-542
  - 7) 今後の小児がん対策のあり方について  
(小児がん対策専門委員会のがん対策推進協議会への報告についての参考資料)  
第24回がん対策推進協議会提出 参考資料(2011.9.9)
  - 8) がん対策推進基本計画と小児がん拠点病院の設置にともなる看護師の役割  
井上玲子 小児看護 第36巻第8号 P912-918 2013
  - 9) よく理解できる子どものがん 別所文雄・横森欣司編集 永井書店 2006
  - 10) 小児がん チーム医療とトータルケア  
細谷亮太 真鍋淳 中公新書 2008
  - 11) 小児がん経験者の長期フォローアップ  
日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)長期フォローアップ委員会 日本医学館 2008
  - 12) 小児がんの子どもと家族を支える 小児がんを経験した人たちの声  
小俣智子 保健の科学 56巻9月号
  - 13) 小児がん患者家族の外傷後ストレス症状と心理的支援  
松浦ひろみ他 京都女子大学発達教育学部紀要 9号 P55-62 2013.2
  - 14) 小児の入院と母親の付き添いがきょうだいに及ぼす影響と支援  
新家一輝 小児看護 32巻10号 P1370-1378
  - 15) 難治性小児がん患児の家族が経験する困難の探索  
吉田沙蘭他 小児がん 第47巻第1号 2010 P91-97
  - 16) 厚生労働省 小児がん医療・支援のあり方について(報告書)  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002iraf-att/2r9852000002iret.pdf>
  - 17) 厚生労働省 小児がん拠点病院の整備について  
[http://ganjoho.jp/data/professional/cancer\\_control/files/childhood\\_20140205.pdf](http://ganjoho.jp/data/professional/cancer_control/files/childhood_20140205.pdf)
  - 18) 厚生労働省 がんに関する相談支援について(第35回がん対策推進協議会資料)  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002j3za-att/2r9852000002j44v.pdf>



## Randomized study of granulocyte colony stimulating factor for childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group B-NHL03 study

Masahito Tsurusawa, Tomoyuki Watanabe, Masahiko Goshō, Tetsuya Mori, Tetsuo Mitsui, Shosuke Sunami, Ryoji Kobayashi, Reiji Fukano, Fumiko Tanaka, Naoto Fujita, Hiroko Inada, Masahiro Sekimizu, Katsuyoshi Koh, Yoshiyuki Kosaka, Yoshihiro Komada, Akiko M. Saito, Atsuko Nakazawa, Keizo Horibe & for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group

To cite this article: Masahito Tsurusawa, Tomoyuki Watanabe, Masahiko Goshō, Tetsuya Mori, Tetsuo Mitsui, Shosuke Sunami, Ryoji Kobayashi, Reiji Fukano, Fumiko Tanaka, Naoto Fujita, Hiroko Inada, Masahiro Sekimizu, Katsuyoshi Koh, Yoshiyuki Kosaka, Yoshihiro Komada, Akiko M. Saito, Atsuko Nakazawa, Keizo Horibe & for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group (2015): Randomized study of granulocyte colony stimulating factor for childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group B-NHL03 study, *Leukemia & Lymphoma*, DOI: [10.3109/10428194.2015.1106534](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1106534)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1106534>



View supplementary material [↗](#)



Published online: 23 Dec 2015.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

## Randomized study of granulocyte colony stimulating factor for childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group B-NHL03 study

Masahito Tsurusawa<sup>a</sup>, Tomoyuki Watanabe<sup>b</sup>, Masahiko Goshō<sup>c</sup>, Tetsuya Mori<sup>d</sup>, Tetsuo Mitsui<sup>e</sup>, Shosuke Sunami<sup>f</sup>, Ryoji Kobayashi<sup>g</sup>, Reiji Fukano<sup>h</sup>, Fumiko Tanaka<sup>i</sup>, Naoto Fujita<sup>j</sup>, Hiroko Inada<sup>k</sup>, Masahiro Sekimizu<sup>l</sup>, Katsuyoshi Koh<sup>m</sup>, Yoshiyuki Kosaka<sup>n</sup>, Yoshihiro Komada<sup>o</sup>, Akiko M. Saito<sup>p</sup>, Atsuko Nakazawa<sup>q</sup>, Keizo Horibe<sup>p</sup>, for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group

<sup>a</sup>Advanced Medical Research Center, Aichi Medical University, Aichi, Japan; <sup>b</sup>Department of Nutritional Science, Faculty of Psychological and Physical Science, Aichi Gakuin University, Aichi, Japan; <sup>c</sup>Department of Clinical Trial and Clinical Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Yamagata University Hospital, Yamagata, Japan; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Narita Hospital, Chiba, Japan; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, Sapporo Hokuyu Hospital, Sapporo, Japan; <sup>h</sup>Department of Pediatrics, Kushu Cancer Center, Hakata, Japan; <sup>i</sup>Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohama Nanbu Hospital, Yokohama, Japan; <sup>j</sup>Department of Pediatrics, Hiroshima Red Cross Hospital, Hiroshima, Japan; <sup>k</sup>Department of Pediatrics, Kurume University Hospital, Kurume, Japan; <sup>l</sup>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan; <sup>m</sup>Department of Hematology/Oncology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan; <sup>n</sup>Department of Hematology-Oncology, Hyogo Children's Hospital, Hyogo, Japan; <sup>o</sup>Department of Pediatrics, Mie University Hospital, Mie, Japan; <sup>p</sup>Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; <sup>q</sup>Department of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

### ABSTRACT

The objective of this study was to assess the impact of the primary prophylaxis of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the management of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). Patients with advanced-stage mature B-NHL were randomized to receive prophylactic G-CSF (G-CSF+) or not receive G-CSF (G-CSF-) based on protocols of the B-NHL03 study. The G-CSF group received 5 µg/kg/d Lenograstim from day 2 after each course of six chemotherapy courses. Fifty-eight patients were assessable, 29 G-CSF+ and 29 G-CSF-. G-CSF+ patients showed a positive impact on the meantime to neutrophil recovery and hospital stay. On the other hand, they had no impact in the incidences of febrile neutropenia, serious infections, stomatitis and total cost. Our study showed that administration of prophylactic G-CSF through all six chemotherapy courses for childhood B-NHL showed no clinical and economic benefits for the management of childhood B-NHL treatment.

### ARTICLE HISTORY

Received 16 June 2015  
Revised 24 September 2015  
Accepted 7 October 2015

### KEYWORDS

B-NHL, childhood, granulocyte colony stimulating factor

### Introduction

The treatment outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) has been markedly improved over the past 30 years, and long-term survival rates have reached to approximately 90%. This is largely due to the development of a short intensive chemotherapy including a high-dose methotrexate (HDMTX), an intermediate dose of cyclophosphamide (CPA) and anthracyclines [1–4]. However, infectious complications during prolonged neutropenia remain a major cause of morbidity and the delay of treatment delivery. Recombinant granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) has been used to ameliorate drug-induced myelosuppression and many studies in adults and children with cancer have shown the biologic effects of G-CSF [5–8]. Several

practice guidelines have examined the role of G-CSF in a cost-effective manner, because these products are expensive [9–12]. In general they recommend that G-CSF can be used in combination with chemotherapy as primary prophylaxis if an overall risk of febrile neutropenia (FN) is >20%. In treatment guidelines for adult lymphoma, prophylactic use of G-CSF in the R-CHOP (rituximab combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) regimen is recommended to reduce FN and related morbidity [13], although recent updated review of published literature on adult patients with lymphoma cast doubt on the effectiveness of the use of primary prophylaxis with G-CSF for overall survival (OS), infection-related mortality and treatment-related cost [14]. While, there is no consensus for the use of prophylactic use of G-CSF for

childhood lymphomas, because there have been very few G-CSF studies on childhood B-NHL. Patte et al. prospectively studied the benefits of primary prophylaxis with G-CSF during the two consecutive induction courses in the treatment of childhood B-NHL, and they failed to show a significant reduction in the incidences of FN or the costs of chemotherapy [15,16]. However, the benefits of G-CSF may be different depending on the treatment courses. Welte and Riehm have indeed highlighted the real benefit of G-CSF in the later chemotherapy cycles as compared with the early cycles in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment [17].

Consequently, our study was performed to clarify whether prophylactic G-CSF use through the all chemotherapy courses is beneficial in the treatment of childhood B-NHL treatment in terms of the incidence of FN and total medical expense.

## Materials and methods

### Patients

The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) B-NHL03 G-CSF study protocol, which was registered with University Hospital Medical Information Network Japan (UMIN ID: 000000675), was conducted in 29 institutes of the JPLSG member hospitals after approval by each institution's review board between November 2004 and January 2011, and written informed consent was provided by patients or legal guardians before the treatment. All patients under 18 years of age with advanced diseases were treated in group 3 (stage III & CNS-negative stage IV) or group 4 (CNS-positive stage IV & B-ALL) in the B-NHL03 protocol [4].

### Treatment protocol

The treatment schedules for groups 3 and 4 are shown in Table I. All patients received a pre-phase and six courses (3A->3A->3B, x 2; 4A1->4A2->4B, x 2) of chemotherapy. Regimen A consisted of HDMTX, dexamethasone, vincristine, intermediate-dose CPA and pirarubicin (THP-adriamycin, THP). Regimen B consisted of etoposide, cytarabine, intermediate-dose MTX (3B), dexamethasone (4B) and vincristine (4B).

### Granulocyte colony-stimulating factor

Patients assigned to the G-CSF group received 5 µg/kg/d Lenograstim (glycosylated recombinant human G-CSF; Chugai Pharmaceuticals, Japan) subcutaneously from day 2 after completion of each course of chemotherapy

until an absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 500/\mu\text{l}$  was sustained over 48 h or ANC reached to  $1000/\mu\text{l}$ , after six courses of intensive short-pulse chemotherapy on the B-NHL03 protocols [Fig. 1]. The G-CSF costs were paid by medical health insurance in Japan.

### Endpoints

The primary endpoint was the incidence of febrile neutropenia. Fever was defined as an axillary temperature  $\geq 38^\circ\text{C}$  once or more than  $37.5^\circ\text{C}$  on three occasions within 24 h as shown previously [18]. Secondary objectives were the duration of neutropenia, fever and hospitalization; the incidence of grades 3 and 4 (NCI-CTC version 2.0.) infection, stomatitis, thrombocytopenia, interstitial pneumonia, respiratory distress syndrome, muscle pain and bone pain; the number of RBC and platelet transfusions; the complete remission (CR) rates and event-free survival (EFS) rates at 1 and 2 years; total sum of the medical insurance required for the protocol treatment. All data were systemically controlled to guarantee their quality in the JPLSG data center.

### Supportive care

Sulfamethoxazole/trimethoprim (0.05–0.1 g/kg/d) was administered 3 days per week during the treatment. Amphotericin B was administered for intestinal tract sterilization according to the routine policy of participating hospitals. Amphotericin B syrup (50–100 mg) was administered orally two times per day. Prophylactic use of antifungal drug and absorbable antibiotics and concomitant use of other hematopoietic growth factors (M-CSF, GM-CSF and erythropoietin) were prohibited.

### Statistical analysis

Comparison of baseline characteristics between patients in the G-CSF group and the control group was performed using Fisher's exact test for categorical variables, and Student's *t*-test or Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. CR and EFS rates were determined as the time to first events (induction failure, relapse at any site, death from any causes or second malignant neoplasm) from the first day of chemotherapy and OS was defined as the length of time from the first day of chemotherapy to death from any cause as previously reported [4]. The method of Kaplan–Meier and standard errors (SEs) with the Greenwood formula was used to estimate EFS and OS, and then the EFS and OS were compared by the log-rank test. Repeated measures of AEs were analyzed using the generalized

Table I. Treatment schedules of groups 3 and 4.

Regimen	Administration	Daily dose	Days
<i>Pre-phase</i>			
Prednisolone	Orally	30 mg and 60 mg/m <sup>2</sup>	Day 1-3 & 4-7
Vincristine	IV	1 mg/m <sup>2</sup>	Day 3
Cyclophosphamide	IV	150 mg/m <sup>2</sup>	Day 4, 5, 6
Methotrexate	DIT	12 mg/m <sup>2</sup>	Day 1
Hydrocortisone	DIT	25 mg/m <sup>2</sup>	Day 1
<i>Regimen 3A</i>			
Dexamethasone	Orally	10 mg/m <sup>2</sup>	Day 1-7
Methotrexate	IV 24 h with LV rescue	3 g/m <sup>2</sup>	Day 1
Vincristine	IV	1.5 mg/m <sup>2</sup>	Day 2
Cyclophosphamide	IV	250 g/m <sup>2</sup> BID	Day 2, 3, 4
THP-adriamycin	IV	30 mg/m <sup>2</sup>	Day 3, 4
Methotrexate	TIT	12 mg	Day 1
Hydrocortisone	TIT	25 mg	Day 1
Cytarabine	TIT	30 mg	Day 1
<i>Regimen 3B</i>			
Methotrexate	IV 6 h	500 mg/m <sup>2</sup>	Day 1
Cytarabine	cIV	150 mg/m <sup>2</sup>	Day 1-6
Etoposide	IV	100 mg/m <sup>2</sup>	Day 3, 4, 5
Methotrexate	TIT	12 mg	Day 1
Hydrocortisone	TIT	25 mg	Day 1
Cytarabine	TIT	30 mg	Day 1
<i>Regimen 4A1</i>			
Same as 3A except for			
Methotrexate	IV 24 h with LV rescue	5 g/m <sup>2</sup>	Day 1
Methotrexate	TIT	12 mg	Day 1, (5)*, 8
Hydrocortisone	TIT	25 mg	Day 1, (5)*, 8
Cytarabine	TIT	30 mg	Day 1, (5)*, 8
<i>Regimen 4A2</i>			
Same as 4A1 except for			
Cyclophosphamide	IV	1 g/m <sup>2</sup>	Day 4, 5
<i>Regimen 4B</i>			
Same as 3B but without methotrexate, DIT at day 1 and TIT at day 8, and			
Dexamethasone	Orally	10 mg/m <sup>2</sup>	Day 1-5
Cytarabine	IV	2 g/m <sup>2</sup> BID	Day 2, 3, 4
Etoposide	IV	150 mg/m <sup>2</sup>	Day 2, 3, 4, 5
Vincristine	IV	1.5 mg/m <sup>2</sup>	Day 1

Each dose of IT drugs shows a dose for patients >3years old.

\*For CNS positive patients, LV, leucovolin; IV, intravenous; cIV, continuous intravenous; DIT, double intrathecal; TIT, triple intrathecal.

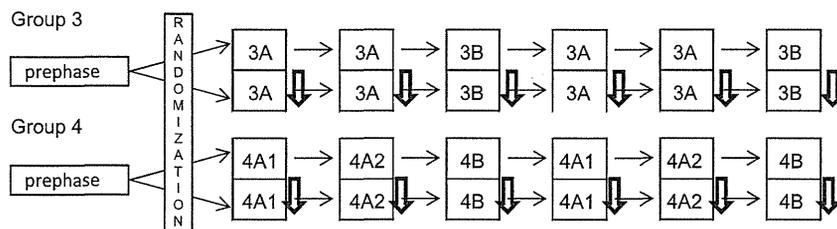


Figure 1. Treatment schedule. Arrows show the G-CSF which was administered 5 µg/kg/d subcutaneously from day 2 until an absolute neutrophil count (ANC) ≥ 500/µl was sustained over 48 h or ANC reached to 1000/µl, after every six courses of chemotherapy.

estimating equations method, with logistic link and binominal distribution, and an exchangeable correlation structure, including the treatment group and the treatment course as factors and their interaction. Confidence intervals (CIs) were computed with a 95% confidence level. A two-tailed *p* value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were done following intention-to-treat principles, that is, all measurements of each outcome were analyzed. All data analyses were performed using STATA® statistical software (version

13.0; StataCorp LP, College Station, TX) or the SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

**Results**

*Patient characteristics*

Between November 2004 and January 2011, 76 cases of newly diagnosed B-NHL were enrolled in this study. Of these, 18 cases were excluded: 10 due to cessation or modification of protocol treatment, six due to refusal for

randomization and two due to severe adverse events. A total of 58 patients were randomized, 29 in the G-CSF (G-CSF+) arm and 29 in the control arm without prophylactic G-CSF (G-CSF-). Patient characteristics are shown in Table II. There was no significant difference between the two groups in terms of age, sex, clinical stage, therapy group, primary tumor sites or BM involvement.

### End points

The effects of G-CSF during the six chemotherapy courses were compared with the control group and the results are shown in Table III (FN, duration of neutropenia, blood transfusion, fever, hospitalization, remission rate, EFS and medical expense). The interaction between G-CSF effects and the treatment courses (the first three courses versus the last three courses) was studied for the four adverse events (AEs) of FN, infection, stomatitis and thrombocytopenia [Table IV]. We excluded four AEs which were interstitial pneumonia, respiratory distress syndrome, muscle pain and bone pain, because the number of patients with the AEs were too small (two interstitial pneumonia, no respiratory distress syndrome, one muscle pain and one bone pain) to analyze statistically.

### Neutropenia

The incidence of FN was not significantly different between the two groups: 82.7% in the G-CSF group and 86% in the control group. However, the mean number of days of neutropenia for the six chemotherapy courses was significantly shorter in the G-CSF group (39 days, 6.5 days per course) as compared with the control group (50 days, 8.3 days per course).

### Fever, infection, stomatitis and thrombocytopenia

There were no significant differences in incidences of fever, infection, stomatitis and thrombocytopenia between the two groups. Fungal infection was observed in two patients in the G-CSF group, but none in the control group.

### Blood transfusions

Mean numbers of times of RBC and platelet transfusions in the G-CSF group were higher than the control group, but the difference did not reach a significant level.

Table II. Patient characteristics.

	G-CSF (n = 29)	Control (n = 29)	p
<i>Age (years)</i>			
Median	10.1	8.1	0.565*
Mean $\pm$ SD	9.4 $\pm$ 4.3	8.8 $\pm$ 3.8	
<i>Sex</i>			
Male/female	22/7	24/5	0.747 <sup>†</sup>
<i>Stage</i>			
III	11	11	1.000 <sup>†</sup>
IV	6	7	
Burkitt leukemia	12	11	
<i>Therapy group</i>			
G3	13	16	0.600 <sup>†</sup>
G4	16	13	
<i>Primary sites</i>			
Abdomen	9	8	0.663 <sup>†</sup>
Ileocecal	7	5	
BM	5	5	
Mediastinum	2	2	
Cervical	2	3	
Tonsil	2	0	
Others	2	6	
BM involvement	5	5	
% blasts in BM	76%	85%	0.6015*

\*t-test.

<sup>†</sup>Fisher's exact test.

### Outcomes

CR rate (78%) in the G-CSF was significantly lower than those (96%) in the control group, but there was no significant difference in the EFS rates between the two groups.

Number of children who did not achieve CR or unconfirmed CR (CRu) at the final evaluation point was four in the G-CSF group and one in the control group. The residual diseases of the four patients were three in abdominal lesions and one in bone lesion. Of these, second look surgery was performed on only one case with abdominal lesion and residual lymphoma cells were shown. On the other hand, other three patients who did not receive surgery were alive without tumors after salvage chemotherapy.

### Hospitalization and cost analysis

The mean number of hospitalization days in the G-CSF group was 117 days, significantly shorter than the 142 days of the control group. Since a day of hospitalization costs approximately \$600 in Japan, total hospital day cost in the G-CSF group saves \$15 000. The mean cost of prophylactic G-CSF was \$6915 per patients, and we could cover G-CSF charges with the hospitalization savings. But the mean total cost for patients (\$103 256, range: \$60 619–\$172 381) of the G-CSF group was significantly higher than those of the control group (\$85 858, range: \$45 932–\$153 932) [ $p = 0.037$ , Table III]. The analysis of the total treatment cost was done by comparing the cost incurred by the two groups,

Table III. Comparison of clinical endpoints between the G-CSF and control groups for all treatment courses.

		G-CSF	Control	<i>p</i>
Duration of neutropenia	<i>n</i>	28	27	<i>p</i> *
	Mean (days)	39.89	50.48	0.032
Platelet transfusion	<i>n</i>	28	27	<i>p</i> †
	Mean (times)	8.68	6.52	0.112
RBC transfusion	<i>n</i>	28	27	<i>p</i> ‡
	Mean (times)	10.71	6.70	0.107
Fever	<i>n</i>	28	27	<i>p</i> ‡
	Mean (days)	23.39	22.93	0.544
CR	<i>n</i>	27	29	<i>p</i> ‡
	CR (number of patients)	20	28	0.016
EFS	<i>n</i>	29	29	<i>p</i> ¶
	2-year EFS ± SE	0.7241 ± 0.083	0.862 ± 0.064	0.187
Treatment duration	<i>n</i>	29	29	<i>p</i> ‡
	Mean (days)	116.9	141.5	0.045
Total cost	<i>n</i>	20	23	<i>p</i> *
	Mean (\$)	103 256	85 858	0.037

\**t*-test.

†Wilcoxon's rank sum test.

‡Two-sample test of proportion.

¶Log-rank test.

although data of 15 cases (nine cases in the G-CSF group and six cases in the control group) was unavailable.

### Interaction

To clarify whether the effects of G-CSF depend on the treatment courses or not, we studied the interaction between the treatment groups and the treatment courses on FN, thrombocytopenia, stomatitis and infection. As shown in the upper half of Table IV, there were no significant differences in the incidences between the G-CSF group and the control group throughout the six chemotherapy courses in whole.

When we compared the incidences between the G-CSF group and the control group by each treatment course (the first half and the latter half), there was no significant difference in the four AEs. However, according to the lower half of Table IV, significant interaction was observed in thrombocytopenia and stomatitis; thrombocytopenia was much more frequent in the second half of the G-CSF group and stomatitis was much more frequent in the first half of the control group.

### Discussion

In this prospective randomized study, we showed that prophylactic use of G-CSF for children with B-NHL through six chemotherapy courses significantly reduced the duration of FN than the control group. However, the use of G-CSF failed to reduce the incidence of FN, which is the primary endpoint of our study, as compared with the control group. These findings are consistent with pediatric leukemia studies which have been previously reported [19–24]. Heath et al. conducted a large cohort study, and showed that G-CSF shortened the duration of

FN but did not decrease episodes of FN compared to the control group [24], and other smaller studies have shown similar results. However, Welte et al. have shown positive results for prophylactic use of the G-CSF. They evaluated the influence of G-CSF in children with high risk ALL treated with nine cycles of chemotherapy and concluded that G-CSF significantly reduced FN [19]. They also suggested that the benefits of G-CSF in pediatric ALL may be underestimated if the interpretation of clinical results is based on only one or two chemotherapy cycles per patient [17]. Their hypothesis may explain Patte et al.'s negative results, in childhood B-NHL, in which they failed to find the clinical benefit of prophylactic use of G-CSF during the two induction courses of chemotherapy. Since the effect of G-CSF may appear in the second half of the treatment as suggested by Welte et al., we studied the interaction of G-CSF effects on the incidence of FN between the first and last three courses, but there were no significant differences in the incidence according to the chemotherapy courses. These findings suggest that short intensive chemotherapy for children with B-NHL suppressed hematopoietic stem cells too severely to allow an effective early response to G-CSF stimulation. In fact, severe neutropenia (<500/μl) was observed in almost all patients (>95%) after every chemotherapy course in our study [4]. Even if the incidence of FN is not significantly reduced in the G-CSF group, it might be expected that short duration of FN days causes a decrease in the incidence infection. However, our study showed no significant reduction, and further analysis of interaction between the first and last three courses did not show any benefit in the G-CSF group.

As for cost benefit, there are a few G-CSF studies on pediatric patients in which an analysis has been

Table IV. Comparison of adverse events according to the Treatment Courses between the G-CSF and control groups.

AEs is grade 3	Treatment courses	N*	G-CSF AE, n (%)	N	Control AE, n (%)	OR (95%CI)	p**
FN	Total	139	115 (82.7)	150	129 (86.0)	0.77 (0.32, 1.85)	0.564
	The first 3 courses	79	69 (87.3)	79	69 (87.3)	0.99 (0.38, 2.59)	0.987
	The latter 3 courses	60	46 (76.7)	71	60 (84.5)	0.64 (0.24, 1.69)	0.368
	1st	28	28 (100.0)	27	26 (96.3)		
	2nd	24	19 (79.2)	27	23 (85.2)		
	3rd	27	22 (81.5)	25	20 (80.0)		
	4th	20	16 (80.0)	24	21 (87.5)		
Thrombocytopenia	Total	139	110 (79.1)	150	117 (78.0)	1.08 (0.56, 2.01)	0.811
	The first three courses	79	54 (68.4)	79	59 (74.7)	0.74 (0.39, 1.42)	0.369
	The latter three courses	60	56 (93.3)	71	58 (81.7)	3.15	0.101
	1st	28	20 (71.4)	27	20 (74.1)		
	2nd	24	7 (29.2)	27	14 (51.9)		
	3rd	27	27 (100.0)	25	25 (100.0)		
	4th	20	18 (90.0)	24	17 (70.8)		
Stomatitis	Total	139	30 (21.6)	150	33 (22.0)	0.91 (0.45, 1.84)	0.786
	The first three courses	79	17 (21.5)	79	26 (32.9)	0.58 (0.28, 1.19)	0.137
	The latter three courses	60	13 (21.7)	71	7 (9.9)	2.66 (0.86, 8.26)	0.090
	1st	28	13 (46.4)	27	18 (66.7)		
	2nd	24	3 (12.5)	27	8 (29.6)		
	3rd	27	1 (3.7)	25	0 (0.0)		
	4th	20	5 (25.0)	24	4 (16.7)		
Infection	Total	139	99 (71.2)	150	117 (78.0)	0.71 (0.31, 1.66)	0.436
	The first three courses	79	60 (75.9)	79	66 (83.5)	0.63 (0.27, 1.48)	0.291
	The latter three courses	60	39 (65.0)	71	51 (71.8)	0.78 (0.29, 2.07)	0.615
	1st	28	25 (89.3)	27	26 (96.3)		
	2nd	24	16 (66.7)	27	22 (81.5)		
	3rd	27	19 (70.4)	25	18 (72.0)		
	4th	20	14 (70.0)	24	18 (75.0)		
AEs is grade 3	Group	N	AE, n (%)	N	AE, n (%)	OR (95%CI)	p**
	FN	79	69 (87.3)	60	46 (76.7)	0.51 (0.28, 0.91)	0.023
Thrombocytopenia	G-CSF	79	69 (87.3)	71	60 (84.5)	0.79 (0.42, 1.47)	0.456
	Control	79	69 (87.3)	71	60 (84.5)		0.319
Stomatitis	G-CSF	79	54 (68.4)	60	56 (93.3)	6.43 (2.12, 19.57)	0.001
	Control	79	59 (74.7)	71	58 (81.7)	1.52 (0.70, 3.28)	0.291
Infection	G-CSF	79	17 (21.5)	60	13 (21.7)	1.08 (0.58, 2.01)	0.803
	Control	79	26 (32.9)	71	7 (9.9)	0.23 (0.10, 0.56)	0.001
	Interaction						0.012
	G-CSF	79	60 (75.9)	60	39 (65.0)	0.62 (0.34, 1.15)	0.129

AE, adverse events; N\*, number of treatment courses; p\*\*, generalized estimating equations method with the exchangeable structure using logistic model including treatment and course (first and second half) and the interaction term. Interaction<sup>^</sup>, interaction term between treatment (G-CSF and control) and course (first and latter half).

incorporated [15,25,26]. Rubino et al. failed to reduce the costs of chemotherapy of two induction courses by prophylactic use of G-CSF for pediatric B-NHL [15]. In the study by Pui et al., despite the reduction in duration of hospital stay and documented infections, the saving associated with the use of G-CSF was not sufficient to offset its cost in childhood ALL [25]. Bennett et al. also showed that the prophylactic use of G-CSF did not result in significant cost savings, despite the shorter hospital stays or lower antibiotic use in childhood ALL and lymphoblastic lymphoma [26]. Similarly, our study showed no demonstrable cost benefit derived

from the prophylactic administration of G-CSF even if the hospital stay of the G-CSF group was significantly shorter than the control group. This finding suggested that G-CSF treatment did not reduce the cost of supportive care and chemotherapy, although we did not have an expense details document. Our saving cost with \$15 000 by shortened hospital stay was much higher compared to amount (\$2000–\$3000) of the previous studies [15,25,26]. This difference may be derived from the relatively longer hospital stay in Japan as compared with the western countries, because hospitalization costs of pediatric cancer patients

younger than 18 years are all covered with public money in Japan.

Since many previous studies for childhood ALL and NHL have shown that prophylactic use of G-CSF had no prognostic impact on their outcomes [10,13,16,26], a significantly lower CR rate of the G-CSF group as compared with the control group is unexpected. However, three patients in the G-CSF group of our study did not receive second look surgery and were still alive without tumors after completion of the chemotherapy. These results suggest that the three patients did not have viable tumor cells at the final evaluation time even if the radiographic examination image was not completely normalized, because the low CR rate was not significantly related to long-term outcomes.

In conclusion, prophylactic use of G-CSF could not be expected to reduce the incidence of FN or the cost of medical expense for the childhood B-NHL treatment. Furthermore, since daily and subcutaneous administration of G-CSF is an additional and painful procedure, it should be restricted to those who are highly likely to benefit.

### Acknowledgements

We thank the patients who enrolled in the B-NHL03 G-CSF study and their families, and late Dr. A. Kikuchi who was the principal investigator of this study.

This study was supported by Grants for Clinical Cancer Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; H14-Koka(Gan)-031, H15-Koka(Gan)-024, H16-GanRinsho-004, H17-GanRinsho-004, H20-GanRinsho-Ippan-017, H23-GanRinsho-Ippan-014.

**Potential conflict of interest:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1106534>

### References

- [1] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: reports of the Berlin-Frankfurt-Münster Group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294–3306.
- [2] Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97: 3370–3379.
- [3] Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. It is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007; 109: 2773–2780.
- [4] Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1215–1221.
- [5] Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1998; 318: 1414–1422.
- [6] Morstyn G, Campbell L, Souza LM, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988; 1: 667–672.
- [7] Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 164–170.
- [8] Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 319–324.
- [9] American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1957–1960.
- [10] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
- [11] Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008; 15: 9–23.
- [12] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8–32.
- [13] Pettengell R, Aapro M, Brusamolino E, et al. Implications of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for lymphoma care. *Clin Drug Invest* 2009; 29: 491–513.
- [14] Kansara R, Kumar R, Seftel M. Is primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) indicated in the treatment of lymphoma? *Transfus Apher Sci* 2013; 49: 51–55.
- [15] Rubino C, Laplanche A, Patte C, et al. Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 750–755.
- [16] Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 441–448.
- [17] Welte K, Riehm H. Granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1320–1321.
- [18] Sarashina T, Kobayashi R, Yoshida M, et al. A randomized trial of cefazopran versus cefepime as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenia in Pediatric cancer patients. *Pediatric Blood Cancer* 2014; 61: 1992–1995.