

# 特集 小児科医が見逃したくない外科系疾患

## Ⅲ. 消化器・腹部疾患

### 腹部固形腫瘍

池田均 獨協医科大学越谷病院小児外科

#### Key Words

神経芽腫  
腎芽腫  
肝芽腫  
肝細胞がん

#### 要旨

小児の腹部固形腫瘍は頻度の高い疾患ではないが、いずれも確実な早期診断と高度な専門的治療を要する疾患である。腹部腫瘍や腹部の膨隆、腹痛などのほか、さまざまな症状を呈することがあり、日常診療においても忘れてはならない。また見逃してはならない疾患である。本稿では、代表的な小児腹部固形腫瘍のうち神経芽腫、腎芽腫、および小児肝がんについて概説する。

#### はじめに

小児の腹部固形腫瘍は日常的に遭遇する疾患とはいえないものの、腹部の膨隆や腹部腫瘍、腹痛、発熱などを初発症状として、救急外来を訪れることもまれではない。外来を担当する初診医として、見逃してはならない疾患のひとつである。

本稿では、小児腹部固形腫瘍のうち代表的な疾患として神経芽腫、腎芽腫、および小児肝がんについて概説する。

#### 神経芽腫

神経芽腫は神経堤由来の副腎髄質や交感神経節に発生する腫瘍で、小児の悪性腫瘍としては白血病に次いで多く、その大部分は5歳以下の乳幼児に発生する。腹部原発の神経芽腫は腹部腫瘍として発見されることが多い(図1)。その

ほかに、眼窩転移による眼球突出や眼周囲の出血斑(図2)、骨転移による疼痛、肝転移による腹部の膨大や呼吸障害、脊椎管内進展による下肢麻痺や、直腸膀胱障害などの症状で発見されることもある。

神経芽腫の約80%はカテコールアミンを産生し、その代謝物バニルマンデル酸(以下、VMAと略す)や、ホモバニリン酸(以下、HVAと略す)は、尿中に排泄されるため、尿中のVMA、HVAは神経芽腫の腫瘍マーカーとして有用である。ほかに血中の乳酸脱水素酵素(LDH)、神経特異エノラーゼ(NSE)、フェリチンなども神経芽腫の重要な腫瘍マーカーである。

神経芽腫では、多くの予後因子が存在する(表1)。中でも年齢と病期は、もっとも重要な因子で、とくに1歳未満の神経芽腫では、無治療で自然退縮や良性の神経節腫への分化が期待

表1 神経芽腫の予後因子

	予後	
	良好	不良
年齢	1歳未満	1歳以上
病期 (INSS)*	1, 2, 4S	3, 4
組織型 (Shimada分類)	favorable histology	unfavorable histology
MYCNの増幅	なし	あり
DNA ploidy	Aneuploid (hyperdiploid)	Diploid Tetraploid
1p欠失またはLOH	なし	あり
17q gain	なし	あり
TRK-Aの発現	あり	なし
血中フェリチン	< 142 ng/mL	> 142 ng/mL
血中NSE	< 100 ng/mL	> 100 ng/mL

\* INSS: International Neuroblastoma Staging System

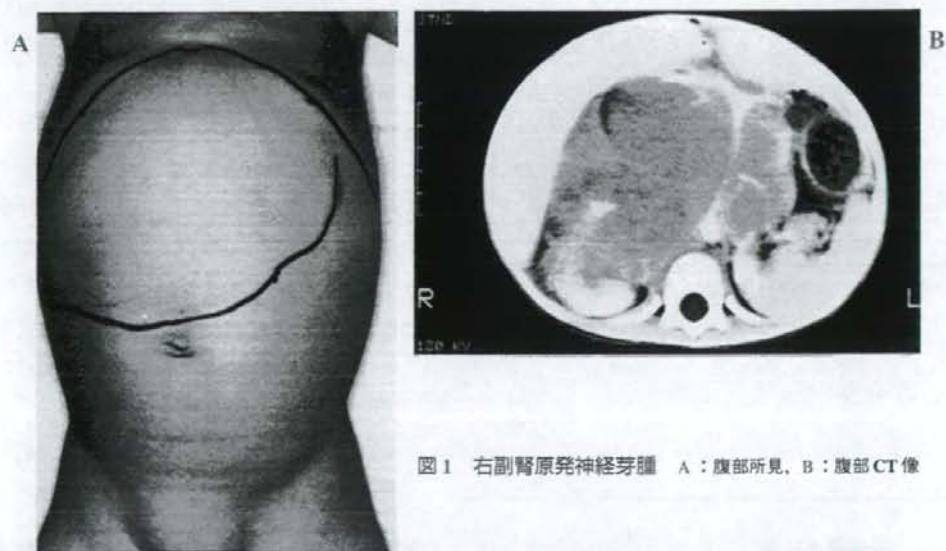


図1 右副腎原発神経芽腫 A: 腹部所見, B: 腹部CT像



図2 神経芽腫の眼窩転移

A: 両側眼球の突出と眼周囲の出血斑, B: 頭部CTでは眼窩周囲の骨破壊と腫瘍像を認める



できる症例も多く認められる。

このほか、Shimada分類に基づく組織型、がん遺伝子MYCN増幅の有無、DNA diploidyなどが生物学的悪性度を反映する重要な予後因子であり、わが国では一般に、年齢、病期、MYCN増幅の有無などにより悪性度を判定し、治療の選択を行っている。

治療成績は1歳未満の神経芽腫では大多数の例で悪性度は低く、摘出術±化学療法で95%を超える5年生存率が得られている<sup>1)</sup>。

したがって、治療は腫瘍の圧迫による呼吸障害や、肝・腎などの臓器障害の回避を優先する。抗腫瘍療法は最小限で奏効することが多く、とくに、臓器や大血管の合併切除を行うような手術は厳に慎むべきである。ただし乳児期の神経芽腫でも、骨や遠隔リンパ節への転移を伴う症例や2～3%のMYCN増幅例では、進行神経芽腫に準じた強力な治療が必要となる。

表2 神経芽腫の治療成績

年齢	病期 (INSS)	5年生存率
<1歳	1, 2, 3, 4S	95%以上
	4	70%
	any stage, MYCN増幅あり	40%
≥1歳	1, 2	95%以上
	3	75%
	4	30%

一方、1歳以上の進行症例の治療成績は依然、5年生存率で30%を上回る程度である(表2)<sup>1)</sup>。1歳以降では、診断時にすでに腫瘍が切除不能と判断される症例や、骨、リンパ節に遠隔転移を認める症例が75%を超え、MYCN増幅例も30%に認められる。これらの腫瘍では手術、化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植などを組み合わせた積極的な治療が行われるが、上記のように、治療成績はまだまだ不良であり、有効な新規治療法の開発が待たれている。

### 腎芽腫 (Wilms 腫瘍)

腎芽腫は小児期の代表的な悪性腎腫瘍で、胎生期の後腎芽細胞 (metanephrogenic blastema) から発生すると考えられている。米国では、年間500人の新たな患者の発生があり、100万人に7.9人の頻度で小児腫瘍の6.3%を占めるとされるが<sup>2)</sup>、わが国の年間登録数は数十例程度である。腎芽腫の75%は3歳までに発症し、同時性両側性の症例が5%の頻度で、また家族内発症例も1%に認められる。無症状の腹部腫瘍として発見される場合が多いが、血尿や腫瘍破裂に伴う腹痛などを主訴に診断されることもある(図3)。

腎芽腫には5～12%の頻度で無虹彩症、片側肥大、停留精巣、尿道下裂などの先天奇形を合

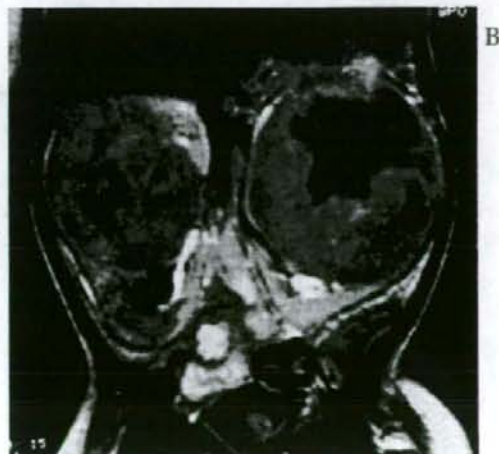
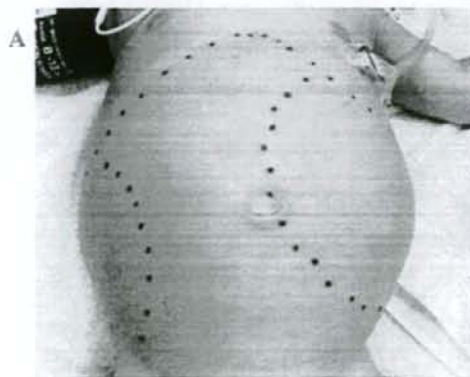


図3 両側腎芽腫

A: 腹部所見, B: 腹部MR像

併する(表3)。とくに腎芽腫に無虹彩, 泌尿生殖器奇形, 精神発達遅延を合併したものをWAGR症候群, 腎疾患, 生殖器奇形を合併したものをDenys-Drash症候群という。

一方, 身体の一部の過成長や肥大を伴う症候群と腎芽腫との関連も知られており, Beckwith-Wiedemann症候群では腎芽腫のほか, 肝芽腫, 横紋筋肉腫, 副腎皮質腫瘍などの発生をみることがある。

WAGR症候群では, 11番染色体短腕13領域(11p13)に欠失のあることが知られていたが, 1990年, 11p13に位置するがん抑制遺伝子WT-1が単離された<sup>3)</sup>。WT-1は, 腎および泌尿生殖器の分化に関連する転写調節因子で, WAGR症候群のほか, Denys-Drash症候群および一部の腎芽腫の原因遺伝子と考えられている。一方, Beckwith-Wiedemann症候群にみられる染色体異常は11p15.5の異常であり, この部位に, 第二の腎芽腫原因遺伝子WT-2の存在が想定されている。WT-2の有力な候補であるIGF2遺伝子は, 一部の腎芽腫で過剰発現が観察されており, その過剰発現が臓器の過成長や肥大, また腎芽腫の発生原因になると考えられている。

腎芽腫の前がん病変と考えられているnephrogenic rests, あるいは腎芽腫症(nephroblastomatosis)は, 正常腎組織内における後腎芽細胞の遺残で, 腎芽腫の30~40%に認められ, 新生児の剖検例でも1%の頻度で観察される。この

病変は, 腎内の存在部位によりintraobar nephrogenic rests(ILNR)とperilobar nephrogenic rests(PLNR)に分類される。

わが国における腎芽腫の治療は, 一般に米国のグループ研究National Wilms Tumor Study(NWTS)の治療プロトコールに従って行われることが多い。すなわち組織型がfavorable histologyで病期がI, IIであれば, 腫瘍摘出後にactinomycin D(AMD)とvincristine(VCR)による化学療法を行う。一方, III, IVでは腫瘍摘出後にAMD, VCR, adriamycin(ADR)の3剤併用療法と放射線療法を行う。さらに, 病期Vの同時性両側性の腎芽腫では, 腎機能を可及的に温存する治療戦略が選択される。現在, 腎芽腫全体の生存率は90%を超えともいわれており<sup>4)</sup>, 晩期障害を回避すべく, 縮小治療の開発研究が行われている。しかし腎芽腫は, 肺や局所に転移再発することもまれでなく, 治療終了後も慎重に経過観察する必要がある。

## 小児肝がん

小児期の原発性肝腫瘍は, 小児腫瘍全体の0.5~2%で, 良性および悪性の上皮性腫瘍と間葉系腫瘍が含まれる<sup>5)</sup>。悪性腫瘍は肝腫瘍全体の55~65%で, その90%が肝芽腫または肝細胞がん(成人型肝がん)である<sup>6)</sup>。鑑別すべきその他の腫瘍にはfibrolamellar carcinoma, 未分化肉腫, 胆道原発の横紋筋肉腫などに加え, 卵黄

表3 腎芽腫の先天異常と原因遺伝子

過成長	症候群・症状・前がん病変	原因遺伝子	遺伝子座	遺伝子のはたらき
なし	WAGR症候群 Denys-Drash症候群 intraobar nephrogenic rests (ILNR)	がん抑制遺伝子WT-1	11p13	腎・泌尿生殖器の分化 転写調節
あり	Beckwith-Wiedemann症候群 片側肥大 Perlman症候群 perilobar nephrogenic rests (PLNR)	WT-2?	11p15.5	



表4 小児肝腫瘍の好発年齢

乳幼児期 (~5歳)	肝芽腫 横紋筋肉腫 乳児血管内皮腫 間葉性造血腫
学童期以降 (6歳~)	肝細胞がん 未分化肉腫

嚢腫瘍、絨毛がん、転移性肝腫瘍（神経芽腫など）などがある。

一方、良性腫瘍の大部分は血管腫で、ほかに間葉性過誤腫など小児に特異な腫瘍がある。それぞれの腫瘍には好発年齢があるので、鑑別診断の際には患児の年齢を参考とする（表4）。

### 1. 肝芽腫

肝芽腫の45%は1歳前に、また80%は4歳未満で発症し男児にやや多い<sup>6)</sup>。多くは散発例であるが、数%に Beckwith-Wiedemann 症候群、片側肥大、家族性大腸ポリポシス、18トリソミーなどを伴う。また、低出生体重児においても高率に肝芽腫が発生することが知られている<sup>7)</sup>。

肝芽腫では $\beta$ -カテニン遺伝子の異常が認められ、腫瘍発生への関与が示唆されている。 $\beta$ -カテニン蛋白は、家族性大腸ポリポシス症で異常のみられる adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子産物により分解されるため、 $\beta$ -カテニンや APC に異常がある場合、 $\beta$ -カテニンが分解されずに細胞内に蓄積し、 $\beta$ -カテニンの転写活性が亢進し、肝細胞ががん化すると仮説されている。

初発症状は腹部腫瘍、腹痛、発熱などで、食欲不振、体重減少、貧血などの症状もみられる。画像検査は腫瘍の性状、局在診断、切除可能性などの評価を目的に腹部超音波検査、CT、MRIなどが行われる。また肺、腹部リンパ節、骨などへの転移の有無を検索する目的でCT、骨シンチが必要である。腹部単純X線検査では石灰化がみられることもある。肝芽腫は通常、肝内

の単発性腫瘍として発生するが、20%の症例では、多発性またはびまん性の浸潤形態を示し、転移は肺に多い。組織学的には高分化型（胎児型、fetal type）、低分化型（胎芽型、embryonal type）、未熟型などに分類され、とくに胎児型の亜型である純高分化型（pure fetal type）の予後は良好である。

肝芽腫では、血中の $\alpha$ -フェトプロテイン（AFP）がほぼ全例で高値を示すため、腫瘍マーカーとして用いられる。性早熟を伴う症例では血中の $\beta$ -hCGが高値を示す。血小板増多や高コレステロール血症もしばしばみられ、骨粗鬆症を合併することもある。

治療は外科的切除の役割が大きく、切除の可否が重要な予後因子である。原発巣を一次的または二期的に切除し、同時に cisplatin (CDDP) や THP-adriamycin などによる化学療法を行う。原発巣が切除不能な症例や、診断時に遠隔転移を伴う症例では、化学療法を優先し、腫瘍の縮小を待って切除を行う。肺転移巣も化学療法と切除によりコントロールが可能である。腫瘍が肝に限局し、かつ、切除不能な症例に対しては肝移植の適応が検討される。

わが国では、一次的切除が可能な症例では95%以上の生存率が得られ、化学療法が先行される進行例では39~74%の治療成績である<sup>8)</sup>。

### 2. 肝細胞がん（成人型肝がん）

肝細胞がん（成人型肝がん）は、小児肝悪性腫瘍の10~30%を占め、肝芽腫に次いで多い。男児に多く、好発年齢は学童期以降である。

肝細胞がんはチロシン血症、胆道閉鎖症、新生児肝炎、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症などの慢性肝疾患からも発生する。長期間の中心静脈栄養に起因する肝硬変や、B型肝炎ウイルス感染も肝細胞がんの発生原因である。

初発症状は肝芽腫と同様、腹痛や腹部腫瘍で、発熱、体重減少、黄疸のほか、腫瘍破裂による出血性ショックを呈することもある。血清の

AFPは50～80%の症例で高値を示す。また肝細胞がんでは、satellite lesionや門脈内浸潤の頻度が高いこともその特徴である。

肝細胞がんは化学療法に対する反応性が乏しく、したがって、切除不能例の予後は不良である<sup>9)</sup>。完全切除が可能な症例は10～20%程度で、切除不能例では2年以内に死亡する例が多い。

### 腹部固形腫瘍を見逃さないために

神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫などの腹部固形腫瘍は固い腫瘍として触知され、同時に腹部の膨隆を認めることが多い。日頃から胸部の聴打診とともに、丹念に腹部所見をとる習慣を身につけることが、これらの腫瘍に代表される腹部の腫瘍性病変を見逃さないために、きわめて重要である。

また、触診により腹部の固形腫瘍を疑った際には、腹部の超音波検査が第一選択である。超音波検査により腹部腫瘍の存在を確認したら、速やかに腹部の画像診断や腫瘍マーカーの検索を行える施設に、患児を紹介または転送する。これらの施設において、本稿で述べた腫瘍の存在が診断されたら、小児がんの治療のできる施設において治療が行われるべきである。

### 文 献

- 1) Ikeda H, Iehara T, Tsuchida Y et al.: Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification. *Br J Cancer* 86:1110-1116, 2002
- 2) Bernstein L, Linet M, Smith MA et al.: Renal tumors. In: *Cancer Incidence and Survival among*

*Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute Publication, 79-90, 1999

- 3) Call KM, Glaser T, Ito CY et al.: Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms tumor locus. *Cell* 60: 509-520, 1990
- 4) D'Angio GJ: The National Wilms Tumor Study: A 40 year perspective. *Lifetime Data Anal* 13: 463-470, 2007
- 5) Stocker JT, Husain AN, Dehner LP et al.: Hepatic neoplasms. In: Stocker JT, Dehner LP (eds.): *Pediatric Pathology* (2nd ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 752-795, 2001
- 6) Ikeda H, Matsunaga T, Tsuchida Y et al.: In: Vöute PA, Barrett A, Stevens MCG, Caron HN (eds.): *Cancer in Children* (5th ed.), Oxford University Press, Oxford, 370-383, 2005
- 7) Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M: Association between hepatoblastoma and very low birth weight: A trend or a chance? *J Pediatr* 130:557-560, 1997
- 8) 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* 37: 851-856, 2002
- 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* 20:2789-2797, 2002

### 著者連絡先

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50  
獨協医科大学越谷病院小児外科  
池田 均



# 小児がん登録システムの現状と展望

池田 均\*

Ikeda Hitoshi

\* 聖協医科大学越谷病院小児外科教授

**要旨**：現在、日本小児がん学会では小児がんの罹患数(率)を求めることを目的に「小児がん全数把握登録事業」を実施している。しかしこの登録では患者の個人情報保護の観点からいまだ十分なシステムの確立に至っておらず、わが国では小児がんの正確な罹患率は把握されていない。本稿では小児がんを対象としたがん登録の意義と重要性、米国ならびにわが国における小児がん登録の現状、またわが国における小児がん登録システムの確立への動きと今後の展望について概説する。

**Key Words**：小児がん、がん登録、罹患率

## はじめに

がん登録は、疾患情報を収集し罹患率の計測、受療状況や予後の把握、またその結果を患者管理や患者サービスに利用することを目的に行われる疾病登録の一つである<sup>1)</sup>。すなわち、がんの罹患率(罹患数または発生数)や受療状況、生存率などを把握し、がん予防やがん医療の企画・評価、がん治療施設への情報提供、医学・疫学研究への利用などに役立てることを目的にがん登録は行われる。したがって登録作業では実態を正確に把握するため、高い登録率や、二重登録・誤登録を排除した情報の精度が求められ、その結果は年ごとの比較や他地域、特に諸外国との比較が可能となるように集計される。

本稿では小児がんを対象としたがん登録の意義と重要性、米国ならびにわが国における小児がん登録の現状、またわが国における小児がん登録システムの確立への動

表1 ●主な小児がんの登録

1. 日本小児がん全国登録  
(日本小児がん全国登録委員会)
2. 小児の外科的悪性腫瘍登録  
(日本小児外科学会悪性腫瘍委員会)
3. 腫瘍別登録  
(各種瘍の研究グループ)
4. 小児がん全数把握登録事業  
(日本小児がん学会)

( )は実施主体

きと今後の展望について概説する。

## I 現在、実施されている小児がんの登録

現在、実施されている小児の主ながん登録を表1に示す。「日本小児がん全国登録」は疫学者、小児科医、小児外科医などからなる日本小児がん全国登録委員会が主体

小児看護, 31(11):1474-1479, 2008.

となり実施している登録で、疫学研究として主に小児がんの発生原因やこれに関連する因子を明らかにすることを目的としている。本登録には40年近いデータの蓄積があり、すでに小児がんに関する複数の重要な知見がこの登録から得られている。なかでも同登録によりはじめて明らかにされた肝芽腫と低出生体重児との関連は極めて重要な事実として注目されている<sup>2</sup>。しかし登録される小児がんは全体の50~60%またはそれ以下と推測され、本登録から小児がんの罹患率を求めることは困難である。

「小児の外科的悪性腫瘍登録」は日本小児外科学会悪性腫瘍委員会が実施する登録で、神経芽腫や腎芽腫、肝芽腫、横紋筋肉腫などの小児固形腫瘍の診断、治療、予後などについて調査を行うものである。また「腫瘍別登録」は腫瘍ごとの研究グループがその実施する治療研究に関連し行う登録である。いずれも患者の詳細な情報を集めるが、小児がんの罹患率を求めることを主たる目的とはしていない。

一方、「小児がん全数把握登録事業」は日本小児がん学会が実施する登録事業で、罹患率(率)を求めることを目的に2005年から開始された。しかしこの登録では個人情報保護の観点から患者の個人識別情報が収集できず、登録漏れや二重登録・誤登録などを確認するシステムが確立していない。したがって、わが国においてはまだまだ小児がんの正確な罹患率の把握には至っていないのが現状である。

## II 小児がん罹患率の把握はどうして必要なのか

小児がんの罹患率の把握がどうして必要なのだろうか。以下に例をあげて説明する。

神経芽腫のマス・スクリーニングは生後6カ月の乳児を対象に全国規模で実施されたが、2004年、長年の議論に終止符が打たれ、マス・スクリーニングは有効性を証明しえずに中止された。北米とドイツで実施された2つの疫学研究における結果が中止の直接の引き金となった<sup>3,4</sup>。皮肉なことにわが国で始められたスクリーニング検査であるにもかかわらず、中止の根拠となったデー

タは海外の研究結果によるものであった。もちろんこの間、わが国からはマス・スクリーニングの効果に関するさまざまなデータが発表された。しかし残念ながら、示されるデータは後方視的研究によるエビデンスレベルの低いもので、結果もスクリーニングを支持するものとこれを否定するものに分かれた。例えば、1歳以降の神経芽腫の罹患率については、マス・スクリーニング実施後に減少したとする報告と変化がないとの報告がみられた。いずれも道府県単位の少数例の集計から得られた結果であり、わが国には全国規模の罹患率データが存在しないため、いずれがマス・スクリーニング施行後の実態をとらえたものかいまだに不明である。

肝芽腫についても同様で、わが国には肝芽腫の正確な罹患率データが存在しない。上述のごとく肝芽腫と低出生体重との関連は「日本小児がん全国登録」の集計から得られた知見であるが、これは登録された肝芽腫のうち低出生体重児の占める割合が増加したことから発見された。しかし、肝芽腫全体の罹患率や低出生体重児における肝芽腫の罹患率などはいずれも不明で、したがって諸外国との比較や、新生児医療の現場や家族への正確な情報提供も困難な状況である。これに対し米国では、このような罹患率のデータが蓄積されており、肝芽腫の罹患率は0.61/100万人/年(1973~1977年)から1.18/100万人/年(1993~1997年)に有意に増加したと報告されている<sup>5</sup>。因みに小児の肝細胞癌では同期間に0.45~0.29で有意な変化がない。米国ではわが国と同様に、低出生体重児における肝芽腫が増加していると確認されているが<sup>6</sup>、これが肝芽腫全体の増加の一因とも推測される。

以上のように小児がんの罹患率(数)、さらには治療の状況や予後などの情報を得ることは小児がんの医療や研究を行ううえでその基礎となる極めて重要な事柄である。特に罹患率に関してはわが国には正確なデータが存在せず、不完全な推測値や背景の異なる欧米のデータで代替しているのが実状である。

## III 米国における小児がん登録

米国における小児がん登録は成人がんを含めたがん登録プログラムの一部として実施されている。これはSEER



表2 ●がん登録の種類

種 類	実施主体	対 象	目 的
院内がん登録	病院	診断・治療を受けたがん患者	院内医療活動の評価 患者のフォローアップ
地域がん登録	道府県市	地域のがん患者	がん罹患率の計測 受療状況の把握 生存率の計測
全国臓器別がん登録	学会・研究会	医療施設で治療を受けた患者	がんの臨床病理学的特徴・進行度の把握 治療指針の確立 進行度分類の検討

〔地域がん登録全国協議会ホームページ(<http://www.cancerinfo.jp/jacr/>)より引用・一部改変〕

(Surveillance, Epidemiology and End Results) Program とよばれ、がんの罹患率と生存率に関する情報を提供する米国の最も権威ある登録事業である。SEER では、1971年の国家がん法(National Cancer Act)の制定により1973年からデータの収集を開始している。がんの罹患率や死亡率・生存率などの計測、またはその地域差などの評価を行い、罹患率の年次変化を追い、がんの進展度や治療、治療成績に関する情報を公開し、がん予防の研究を推進することなどを主たる目的としている。最新情報によれば、現在、データベースには700万人以上のがん患者の情報が蓄積され、米国民人口の26%を対象に年間37万人の新たながん患者の情報が収集されている<sup>7)</sup>。

SEERによれば年齢20歳未満の小児および若年者のがんは1年間に12,400例の新たな発生があり、また年間2,500例が死亡し、がん死は外傷、他殺、自殺に次いで4番目の死亡原因とされている<sup>8)</sup>。すでに主ながん腫ごとに詳細な罹患率、死亡率などのデータがまとめられ公表されている。先の肝芽腫の発生数に関するデータもSEERのデータから得られたものである。

#### IV わが国におけるがん登録

わが国においてSEERに相当するがん登録のシステムは確立されているのであろうか。一般にがん登録はその目的や規模により主に3つに分類される(表2)<sup>9)</sup>。院内がん登録は医療施設において診断、治療された患者を対象に情報を収集し、病院の医療活動の評価や患者のフォ

ローアップに利用するものである(図1)。地域がん登録は都道府県や市などの行政が主体となり行政区域内で発生したがん患者を対象に情報を収集するもので、地域のがん発生の実態や患者の受療状況、生存率の把握などを目的とする。地域がん登録は患者情報を医療施設や院内がん登録から収集し、生存や死亡に関する情報は市区町村からも収集する<sup>1)</sup>。ほかに学会や研究会が、所属する医療施設で治療された患者の情報を集める全国臓器別がん登録がある。小児がんを対象とした「小児の外科的悪性腫瘍登録」や「腫瘍別登録」はこれに属する。

地域がん登録では地域のがん患者の情報を集めることにより、地域における食生活習慣の改善や禁煙などの一次予防の効果を評価することができる<sup>9)</sup>。また検診による早期発見、すなわち二次予防の効果を評価し、診断や治療などの医療の状況や質を評価することも可能となる。地域ごとのがん登録が確実に実施されていれば、これを全国レベルで集計することによりSEERに匹敵するような全国全体のがん登録システムを整備、構築することが可能になる。しかし、現実の地域がん登録にはいまだ不十分な点があり、全国レベルのがん登録集計システムの構築には至っていない。

表3に地域がん登録が抱える問題点をまとめた<sup>9)</sup>。まず地域がん登録には法整備がなく医療者には何ら届け出の義務がない。したがって信頼性のある集計結果を得るのに必要な登録率が得られているのか不明である。また国からの予算的措置がなく、実施は地方自治体の判断に委ねられている。登録の方法や内容、その担当部局は自治体により異なっており、作業の標準化、マニュアル作

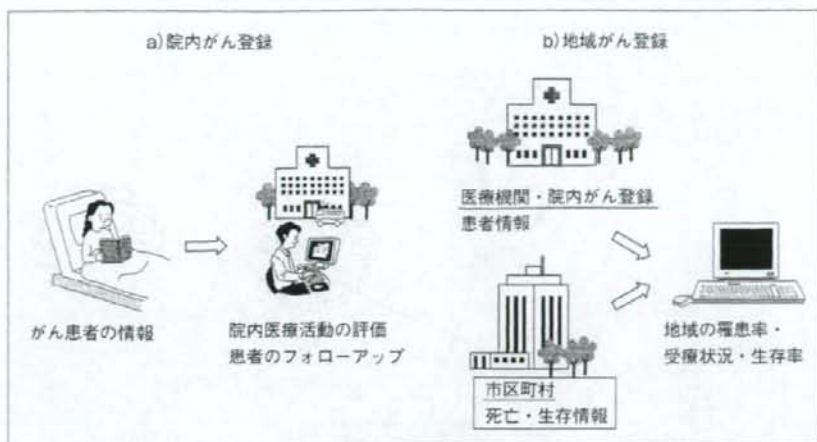


図1 院内がん登録と地域がん登録

表3 地域がん登録の問題点

1. がん登録の法整備(届出義務)がない
2. 国からの予算的措置がない
3. 実施は地方自治体の判断による
4. 方法, 担当部局が自治体により異なる
5. 作業の標準化, マニュアル整備, 担当者の育成など, 技術面の整備が不十分
6. 統計内容の信頼性に問題がある

[地域がん登録全国協議会のホームページ(<http://www.cancerinfo.jp/jacr/>)を参考にまとめた]

成, 担当者の育成などの技術面においてもいまだ整備が不十分といわれている。地域がん登録全国協議会のホームページによると2008年5月現在, 登録は34道府県と1市で実施されているが<sup>9)</sup>, 国際比較可能なデータが得られているのはその一部ともいわれている。すなわち, 地方自治体の地域がん登録への取り組みはいまだに不十分あるいは消極的であり, 医療施設における院内がん登録の整備や本格的な地域がん登録への対応も今後の課題として残っている。

## V がん対策基本法の制定とがん登録

平成19(2007)年4月に施行されたがん対策基本法に

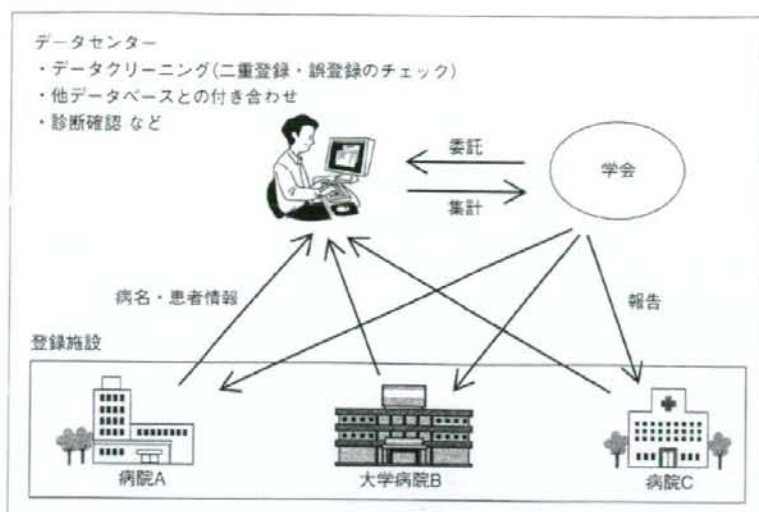
小児看護 第31巻第11号 2008年10月

1477

よる「がん対策推進基本計画」(平成19年6月)では重点的に取り組むべき課題としてがん登録の推進が挙げられている。「がん登録は…がん対策の企画立案と評価に際しての基礎となるデータを把握・提供するとともに, …国民に対して科学的知見に基づく適切ながん医療を提供するために必要なものである。…個人情報の保護を徹底しつつ, がん登録を円滑に推進するための体制整備を行っていく必要がある」(中略)と記載されており, 小児のがん登録についても取り組むべき施策として「…臓器がん登録との連携や小児がん登録の整備など, …更なる検討を行っていく。」(中略)とある。

一方, がん登録に関連した個人情報保護の問題に関しては平成16(2004)年1月8日付けの厚生労働省健康局長通達で「健康増進法に基づく地域がん登録事業において医療機関が国または地方公共団体へ診療情報を提供する場合は, 個人情報保護法の利用目的の制限と第三者提供の制限における本人同意原則の適用除外の事例に該当する」と整理されている。このように国の行政レベルでは, がん医療や研究におけるがん登録の重要性が認識されており, その推進が明言されている。小児がんに関しては地域がん登録の法的あるいは制度的枠組みの中で推進されるべきものとして整理されており, いわばSEERを範としわが国における小児がんの登録が実施されるべ





わが国における小児がん登録事業の一形態としての提案を示す

図2 ●小児がん登録のネットワーク

く期待されている。行政の立場からすれば当然の帰結と理解できる。

## VI 小児がん登録と日本小児がん学会

小児がん登録の必要性や将来的な事業の持続性などを考慮すれば、法規や行政的関与などが整備されつつある地域がん登録を基盤とし、その上に形成される全国的ながん登録システムのなかで登録事業の実施されることが最も望ましい形態であろうと考えられる。しかし基盤となる地域がん登録の整備、実施が不十分な現状ではその充実を待てられないというのが、小児がんに関わる医療者や研究者の本音である。すなわち、小児がんは成人がんに比し希少な疾患(例えば肝芽腫の年間罹患数は30~50例程度)であり、正確な罹患率を知るためには全国からもれなく情報を集めることが必須であり、したがって全国的実施に至っていない地域がん登録を基盤としての情報収集は極めて困難と判断せざるを得ない。

以上のような背景から日本小児がん学会では独自に小児がん全数把握登録事業を開始した。しかしながら学会ががん登録を行う場合、厚生労働省健康局長通達におけ

る本人同意原則の適用除外の対象とはならないため、患者の同意を得たうえで登録事業を行う必要がある。しかし、個々の患者の同意を求めるとほかの多くの登録がそうであるように、登録率が低くなるというジレンマがある。また学会が事業として登録を行う場合、その財源確保が困難で持続的の事業として実施しうるのか、あるいはシステムの構築と運営を誰が担当するのかといった別の問題も生じる。現在、日本小児がん学会では小児がん登録委員会が小児がん全数把握登録事業を担当している。同委員会では患者の個人情報保護について、現段階では登録を罹患率の把握のための事業に限定すること、また収集する個人識別情報は二重登録や誤登録を排除するための必要最小限の情報とすることなどにより事業を成立させるべく、解決方法を模索しながら登録の改定作業を進めている。

## VII 小児がん登録のこれから

一般に信頼できる登録とするためには届出の精度や診断の精度が確保されなければならない。届出精度の目安は実際の小児がん患者の90%以上がもれずに登録され

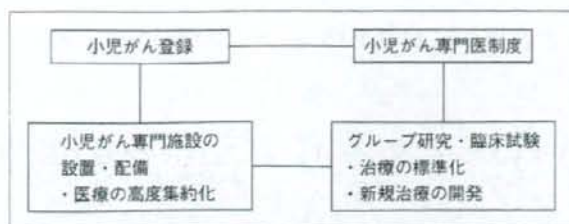


図3 ●小児がん登録と小児がん医療体制の整備

ていることや、死亡票のみで確認される患者の割合が5%未満などともいわれている。登録の実務を担当するデータセンターでは二重登録や誤登録をチェックするためにデータクリーニングを行い、患者を網羅すべく他のデータベースとの付き合い合わせ作業を行ったりする(図2)。診断精度を確保するためには担当医への個別の確認作業や各グループ研究で実施されている中央病理診断などとの連携も必要となる。このような極めて重要かつ大規模な事業を展開するためには行政による支援はもちろん、一般社会の理解が不可欠であり、個人情報保護の障壁を乗り越えるためにも、一般社会に対する登録事業の趣旨の説明や広告・キャンペーンなど、理解を求めるための多種多様な働きかけが必要である。

一方、小児がんの医療体制の面からは小児がん登録の実施は小児がん治療の高度集約化(治療専門施設の設置)、小児がん専門医制度、グループ研究や臨床試験による標準治療や新規治療の開発研究などの実施と相俟って本格的に整備され充実していくものと考えられる(図3)。日本小児がん学会や各グループ研究においてはそのような共通認識があるものと理解している。

## おわりに

わが国では小児がんに限らず、成人がんを含めたがん登録がまだシステムとして確立していない。つい最近までわが国ではがんは告知されず、がんであることは患者本人のみならず社会に対しても秘匿すべきものとの慣習があった。日本人のそのような国民性がわが国におけるがん登録制度の確立の妨げの一因になっている可能性

もある。しかし、現在の日本は国民の4人に1人ががんで死亡する時代であり、正確ながんの罹患率を把握し、これを医療や医学の進歩の基盤とすべきことは多くの賛同を得るところであろう。患者の個人情報保護などの倫理的配慮を十分に確保したうえでのがん登録制度に対し、社会の理解と法整備、行政の積極的な関与によりこれが整備、確立されることを強く望んでいる。

## ●文 献●

- 1) 日本疫学会・編：疫学。南江堂、東京、1996、pp.163-177.
- 2) Ikeda, H., Matsuyama, S., Tanimura, M.: Association between hepatoblastoma and very low birth weight: A trend or a chance? *J. Pediatr.*, 130: 557-560, 1997.
- 3) Woods, W. G., Gao, R., Shuster, J. J., et al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 346: 1041-1046, 2002.
- 4) Schilling, F. H., Spix, C., Berthold, F., et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N. Engl. J. Med.*, 346: 1047-1053, 2002.
- 5) Darbari, A., Sabin, K. M., Shapiro, C. N., et al.: Epidemiology of primary hepatic malignancies in U. S. children. *Hepatology*, 38: 560-566, 2003.
- 6) Reynolds, P., Urayama, K. Y., Behren, J. V., et al.: Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer*, 100: 1070-1076, 2004.
- 7) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute (<http://seer.cancer.gov/>)
- 8) Ries, L. A. G., Smith, M. A., Gurney, J. G., et al.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. National Cancer Institute, Bethesda, 1999.
- 9) 地域がん登録全国協議会(<http://www.cancerinfo.jp/jacr/>)



## ■ 特集 神経芽腫マスキングの今後

## 18 カ月マスキングの問題点

池田 均\*

## はじめに

生後 6 カ月の乳児を対象に全国規模で実施されてきた神経芽腫マスキング（以下、事業としての「マスキング」も検査としての「スクリーニング」もすべて用語は「スクリーニング」で統一した）は 2004 年、その有効性を証明しえず中止された。北米とドイツで実施された 2 つの前方視的研究の結果が一致し、長年の議論に終止符が打たれた<sup>1-4)</sup>。最近、わが国から新たな疫学研究の結果が示されたが、従来と同様、さまざまなバイアスの影響を否定できない後方視的解析の結果であり、信頼性の高い前方視的研究の結果を覆すには至っていない<sup>5)</sup>。

本特集のテーマは「神経芽腫マスキングの今後」であり、与えられたテーマは生後 18 カ月児を対象としたスクリーニングであるが、上記の前方視的研究の結果とこれまでのわが国からの報告を併せ考えると、施行時期を変えたスクリーニングにその有効性を期待することは甚だ難しい。

## 1. 乳児期スクリーニングの有効性に関する議論

神経芽腫のスクリーニングは悪性度の高い予後不良な腫瘍を早期に発見し、治療の早期介入による効果を期待し治療成績を改善しようとのみくろみで開始された。この発想は、従来から神経芽腫が臨床的に乳児期の悪性度の低い腫瘍と 1 歳以降に発症する悪性度の高い腫瘍に大別されると知られていたことから生まれた。すなわち 1 歳以降のいわゆる進行神経芽腫は乳児期の予後良好な神

経芽腫から進展したものだとの考えがスクリーニング開始当初の作業仮説の根底にある<sup>6)</sup>。

果たしてこの仮説どおりの効果が得られたのであろうか？ 当初の期待どおりの効果が得られれば、1 歳以降の神経芽腫の頻度は減少し、早期治療の効果をj得て神経芽腫全体の治療成績が向上するはずである。しかしわが国から欧文誌に報告されたデータは一樣に乳児期の有意な増加（過剰診断）を示したものの、期待された効果に関しては真つ向から対立する結果を示した（表 1）。まさにバイアスに影響されやすい後方視的研究の限界とも言えるが、スクリーニングの有効性に関する結論が得られない状況が続き、このため多くの時間がさまざまな議論に費やされた。一方で、スクリーニングで陰性と判断されてもその後に神経芽腫を発症する偽陰性例（見逃し例）の存在も指摘され、これも同時にスクリーニングの有効性に大きな疑問を投げかけた。以上の議論に最終的な結論を与えたのは北米とドイツで実施された前方視的研究であった<sup>1-4)</sup>。両研究の結果はスクリーニングにより神経芽腫の発見例が増えてもその後の発症例は減少せず、また死亡率も改善しないとの点で一致し、スクリーニングの有効性は認められないとの結論が導かれた（表 2）。

スクリーニングの効果は否定されたが、この間の検討により神経芽腫の発生と特性に関するさまざまな知見が得られた。しかし同時に、1 歳以降の悪性度の高い神経芽腫を 1 回のみのスクリーニングで早期に発見することは極めて難しいことが示唆された。

\* 獨協医科大学越谷病院小児外科  
〔〒343-8555 越谷市南越谷 2-1-50〕

表 1 神経芽腫スクリーニングの結果：日本から欧文誌に発表されたデータ

報告者	文献	解析対象		方法 <sup>2)</sup>	結果
		地域	年代 <sup>1)</sup>		
1) スクリーニングについて肯定的なデータ					
Nishi M	Cancer 60 : 433-436, 1987 J Pediatr Surg 25 : 545-546, 1990 Int J Cancer, 71 : 552-555, 1997 J Exp Clin Cancer Res 21 : 73-78, 2002	札幌	-1988	a	乳児例の増加, 1歳以上の減少, 生存率の改善, 死亡率の減少
Sawada T	Am J Pediatr Hematol Oncol 13 : 3-7, 1991	京都	-1988	a	乳児例の増加, 2歳以上の減少, 生存率の改善, 死亡率の減少
Hiyama	Lancet 371 : 1173-1180, 2008	全国	-1998	a	神経芽腫の増加, 2歳以上の減少, 死亡率の減少
2) スクリーニングについて否定的なデータ					
Bessho F	J Pediatr 119 : 237-241, 1991 Int J Cancer 67 : 520-522, 1996 Acta Paediatr 88 : 404-406, 1999	関東甲信越 全国 全国	-1989 -1992 -1994	a a b	乳児例の増加 乳児例の増加, 2, 3歳は不変 1歳以上の頻度に差なし
Yamamoto K	J Clin Oncol 13 : 2033-2038, 1995 J Clin Oncol 20 : 1209-1214, 2002	埼玉 青森他, 7県	-1992 -1991	a a, b	乳児例の増加, 1歳以上は不変 乳児例の増加, 1歳以上は不変, 死亡率も不変
Asami T	Acta Paediatr 84 : 1173-1176, 1995	新潟	-1994	a	頻度の増加, 死亡率は不変
Suita S	J Pediatr Surg 33 : 1674-1678, 1998 J Pediatr Surg 37 : 949-954, 2002	九州 九州	-1992 -2000	b a, b	死亡率に差なし 頻度の増加, 1歳以上は不変, 死亡率も不変
Ajiki W	Cancer Causes Control 9 : 631-636, 1998	大阪	-1989	a	乳児例の増加, 1歳以上は不変, 死亡率も不変
Honjo S	Int J Cancer 103 : 538-543, 2003	大阪	-1994	a	乳児例の増加, 1歳以上は不変, 死亡率も不変
Tsuchida Y	Med Pediatr Oncol 34 : 80-81, 2000	全国	-1996	a	1歳以上・病期4の減少なし

<sup>1)</sup>解析対象のスクリーニング施行年の最終年のみを示す。

<sup>2)</sup>解析方法 a: スクリーニング開始前(対照)と開始後, または開始前と定性的および定量的方法による年代間の比較。b: スクリーニング受検群と非受検群の比較。

表 2 神経芽腫スクリーニングの有効性に関する前方視的研究

報告者	文献	実施地域・年	スクリーニング年齢	研究方法	結果
Woods WG	Lancet 348 : 1682-1687, 1996 N Engl J Med 346 : 1041-1046, 2002	Quebec 1989~1994	生後3週 と6カ月	対照地域 との比較	乳児例の増加, 1歳以上の頻度・神経芽腫による死亡率ともに減少せず
Schilling FH	N Engl J Med 346 : 1047-1053, 2002 Cancer Lett 197 : 19-28, 2003	Germany 1995~2001	生後9~ 18カ月	対照地域 との比較	スクリーニング対象年齢(12~24カ月)における増加(過剰診断), 進行例(stage 4)・死亡率ともに減少せず

## II. 生後18カ月児を対象とするスクリーニングの可能性

それでは生後18カ月児を対象とするスクリー

ニングでは有効性を期待することができるのだろうか。そもそも生後18カ月という月齢は過剰診断を最小限にし, なおかつ早期発見の効果を期待できる月齢として設定されているはずである。し



かし、悪性度の高い神経芽腫が1回のスクリーニングでは捕捉することができない、つまりいつ発生し、いつ検査でみつかる程度に大きくなるのがわからないのであればどの時点でスクリーニングを実施しても効果は期待できない。実際、ドイツの研究ではスクリーニングの時期を生後9カ月から18カ月の間としたが、スクリーニングの効果は認められていない<sup>3,4)</sup>。わが国では、Nishiら<sup>7)</sup>が札幌市における生後14カ月児を対象としたスクリーニングの結果を報告している。同報告によると発見率は10万人に対し12.4~25.0人で依然、自然発生率に比し高く、また偽陰性例も存在すると述べられている。またHayashiら<sup>8)</sup>は生後18カ月児を対象とした二次スクリーニングの結果を報告し、14,282人の受検者のなかから2人の神経芽腫症例を発見したと述べている。約7,000人に1人の頻度で、生後18カ月児を対象としても依然、過剰診断例が存在する可能性が示唆される。

わが国では2004年のスクリーニングの中止後も実施時期を変えてスクリーニングを実施している地域がある(2008年4月現在)<sup>9)</sup>。しかし、これらの地域から時期を遅らせたスクリーニングの有効性に関する報告は見当たらない。

### III. 生後18カ月児を対象とした研究的スクリーニングの実施は可能か

それでは生後18カ月児を対象としたスクリーニングの有効性を実証するため、研究目的のスクリーニングを実施することは可能であろうか。それは以下のような理由から困難と考える。

1) これまでの生後12カ月から18カ月児を対象としたスクリーニングの結果から、生後18カ月児を対象としても依然、高率な過剰診断(治療の困難な悪性度の高い神経芽腫を早期に発見しようとする本来の目的からすると偽陽性例にあたる)の存在が否定できない。

2) 同様に時期を遅らせても偽陰性例が存在することから、実施時期を遅らせてもスクリーニングは過剰診断(偽陽性例)と偽陰性例の存在する信頼度の低い検査法と言わざるを得ない。

3) これまでの疫学研究からは、悪性度の高い

神経芽腫がいつ発生するのか、またいつ発見可能な大きさになるのかは不明であり、1回のスクリーニングでこれを早期に発見、治療し治療成績を改善しようとするスクリーニングの作業仮説を肯定するデータがない。

4) 18カ月齢におけるスクリーニングの有効性を示唆するデータが存在しない一方、被検者を過剰診断・過剰治療の危険に晒すことは倫理的側面からも許容し難い。

研究的スクリーニングを困難とする理由は以上のとおりであるが、ただしスクリーニングの利益と不利益を被検者に十分に説明したうえで自由意思による研究参加の同意を前提にこれが実施されるのであれば、妨げるべきでないとも言える。もちろん検査の内容を理解したうえで個人が任意に受けるスクリーニング検査も否定される理由はない。しかし、研究的スクリーニングが保健事業や自治体の施策と連携しながら実施されるのであれば、それには公益性という観点から実施の根拠となる十分な妥当性と倫理的配慮が備わっていなければならない。同時に半強制力をともなう公的事業には受益者側の自由意思の喪失という問題が随伴することも忘れてはならない。

### おわりに

いわゆる進行神経芽腫、とくにハイリスクの神経芽腫の治療成績はいまだに5年生存率で30%を超える程度である。なんとかしたいという臨床家の思いがわが国のスクリーニング事業とその研究を進めたが、長い議論の末、スクリーニングの有効性は否定された。施策や事業として展開するためには事前の厳密な評価が極めて重要なことはTsubonoら<sup>10)</sup>の指摘するとおりである。もちろん神経芽腫に携わる研究者がスクリーニングを通じて神経芽腫の発生や特性にかかわる数多くの重要な知見を得たことは間違いのない事実である。一方で過剰診断による不利益を被った数多くの子どもたちがいたことも事実として真摯に受け止める必要がある。

## 文 献

- 1) Woods WG, Tuchman M, Robison LL, et al : A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* **348** : 1682-1687, 1996
- 2) Woods WG, Gao R, Shuster JJ, et al : Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* **346** : 1041-1046, 2002
- 3) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al : Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* **346** : 1047-1053, 2002
- 4) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al : Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated results of the population based controlled trial in Germany. *Cancer Lett* **197** : 19-28, 2003
- 5) Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, et al : Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age : A retrospective population-based cohort study. *Lancet* **371** : 1173-1180, 2008
- 6) 澤田 淳 : 神経芽細胞腫マス・スクリーニングー歴史と現況. *小児外科* **24** : 9-12, 1992
- 7) Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al : Mass screening for neuroblastoma targeting children age 14 months in Sapporo City. *Cancer* **82** : 1973-1977, 1998
- 8) Hayashi Y, Ohi R, Yaoita S, et al : Problems of neuroblastoma screening for 6 month olds and results of second screening for 18 month olds. *J Pediatr Surg* **30** : 467-470, 1995
- 9) 「大阪府健康福祉部保健医療室健康づくり課母子グループ」  
<http://www.pref.osaka.jp/chiiki/shippei/boshi/index.html>
- 10) Tsubono Y, Hisamichi S : A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med* **350** : 2010-2011, 2004

---

**Issues Regarding Neuroblastoma Screening at 18 Months of Age**

HITOSHI IKEDA

*Department of Pediatric Surgery, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital***Key words** : Neuroblastoma, Screening.

Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(9) ; 1079~1082, 2008.

Issues regarding neuroblastoma screening at the age of 18 months old are discussed. The author does not support mass screening for neuroblastoma as a public health policy even if it is conducted as part of a research program. The reasons include the presence of false-positive (overdiagnosis) cases and that of false-negative cases. In particular, the risk of overdiagnosis, which results in unnecessary treatment and adverse complications in some cases, is not acceptable.

\* \* \*



ORIGINAL ARTICLE

## Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature

N Tomioka<sup>1,2,3,11</sup>, S Oba<sup>4,11</sup>, M Ohira<sup>1,11</sup>, A Misra<sup>2,12</sup>, J Fridlyand<sup>5</sup>, S Ishii<sup>4,13</sup>, Y Nakamura<sup>1</sup>, E Isogai<sup>1</sup>, T Hirata<sup>6</sup>, Y Yoshida<sup>7</sup>, S Todo<sup>3</sup>, Y Kaneko<sup>8</sup>, DG Albertson<sup>9,10</sup>, D Pinke<sup>9,10</sup>, BG Feuerstein<sup>2,9,10,12</sup> and A Nakagawara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Biochemistry, Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba, Japan; <sup>2</sup>Department of Neurological Surgery, Brain Tumor Research Center, University of California, San Francisco, CA, USA; <sup>3</sup>Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan; <sup>4</sup>Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, Ikoma, Japan; <sup>5</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, CA, USA; <sup>6</sup>Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc., Tokyo, Japan; <sup>7</sup>GENESHOT project, R&D Center, NGK Insulators, Ltd, Nagoya, Japan; <sup>8</sup>Saitama Cancer Center Research Institute, Saitama, Japan; <sup>9</sup>Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA and <sup>10</sup>Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, USA

Human neuroblastoma remains enigmatic because it often shows spontaneous regression and aggressive growth. The prognosis of advanced stage of sporadic neuroblastomas is still poor. Here, we investigated whether genomic and molecular signatures could categorize new therapeutic risk groups in primary neuroblastomas. We conducted microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) with a DNA chip carrying 2464 BAC clones to examine genomic aberrations of 236 neuroblastomas and used in-house cDNA microarrays for gene-expression profiling. Array-CGH demonstrated three major genomic groups of chromosomal aberrations: silent (GGS), partial gains and/or losses (GGP) and whole gains and/or losses (GGW), which well corresponded with the patterns of chromosome 17 abnormalities. They were further classified into subgroups with different outcomes. In 112 sporadic neuroblastomas, *MYCN* amplification was frequent in GGS (22%) and GGP (53%) and caused serious outcomes in patients. Sporadic tumors with a single copy of *MYCN* showed the 5-year cumulative survival rates of 89% in GGS, 53% in GGP and 85% in GGW. Molecular signatures also segregated patients into the favorable and unfavorable prognosis groups ( $P=0.001$ ). Both univariate and multivariate analyses revealed that genomic and molecular signatures were mutually independent, powerful prognostic indicators. Thus, combined genomic and molecular signatures may categorize novel risk groups and confer new clues for

allowing tailored or even individualized medicine to patients with neuroblastoma.

*Oncogene* (2008) 27, 441–449; doi:10.1038/sj.onc.1210661; published online 16 July 2007

**Keywords:** neuroblastoma; array-CGH; molecular signature; risk stratification; microarray

### Introduction

Neuroblastoma is one of the most common solid tumors in children. However, its clinical behavior is enigmatic because the tumor usually regresses spontaneously when developed in patients under 1 year of age, but often grows rapidly to cause fatal outcomes when developed as an advanced tumor in patients over the age of 1 year (Brodeur, 2003; Schwab *et al.*, 2003). Recent nationwide mass screening (MS) in Japan for discovering neuroblastoma at the age of 6 months clearly demonstrated the presence of a large number of asymptomatic tumors undergoing spontaneous regression (Woods *et al.*, 2002), which had been suggested by Beckwith and Perrin (1963). The involvement of TrkA, a high-affinity receptor for nerve growth factor, in the regression of neuroblastoma has been suggested; however, the molecular mechanisms of the regressive event still remain elusive (Nakagawara *et al.*, 1993; Nakagawara, 1998). On the other hand, the majority of sporadic neuroblastomas are discovered at advanced stages, and their prognosis is still very poor (Brodeur, 2003; Schwab *et al.*, 2003). Recently advanced cytogenetic analyses revealed that given subsets of neuroblastomas with a favorable prognosis possess the hyperdiploid karyotype of chromosomes (Look *et al.*, 1984; Tomioka *et al.*, 2003) and that the other subsets with an unfavorable prognosis usually possess the diploid or tetraploid karyotype and often have *MYCN* amplification, gains of chromosome arms 1q, 2p and 17q, as well as allelic losses of chromosome arms 1p, 3p and 11q (Brodeur,

Correspondence: Dr A Nakagawara, Division of Biochemistry, Chiba Cancer Center Research Institute, 666-2 Nitona, Chuoh-Ku, Chiba 260-8717, Japan.  
E-mail: akiranak@chiba-cc.jp

<sup>11</sup>These authors contributed equally to this work.

<sup>12</sup>Current address: Department of Neurology, Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, USA.

<sup>13</sup>Current address: Graduate School of Informatics, Kyoto University, Kyoto, Japan.

Received 29 December 2006; revised 29 May 2007; accepted 11 June 2007; published online 16 July 2007



2003; Schwab *et al.*, 2003). We and other investigators have previously reported the high accuracy of gene-expression profiling to predict the prognosis of neuroblastoma (Wei *et al.*, 2004; Ohira *et al.*, 2005). However, the prognostic significance of genomic signatures when using a high-resolution DNA microarray in primary neuroblastomas has never been reported. Here, we applied microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) to both sporadic and MS-detected neuroblastomas in order to comprehend their clinical behavior and found that genomic signatures, together with molecular signatures, stratified the novel risk groups in sporadic neuroblastomas.

## Results

### Patterns of genomic signatures in 236 primary neuroblastomas

The most prominent feature of 236 primary neuroblastomas (112 sporadic and 124 MS detected) was the apparent presence of three genomic groups (GGs) (Figure 1a, its magnified, high-resolution figures are also indicated in Supplementary Figures S1a and b): the group of few chromosomal events (silent, GGS;  $n=29$ ); the group of partial chromosomal gains/losses (GGP;  $n=77$ ) and the group of whole chromosomal gains/losses (GGW;  $n=130$ ) (Supplementary Figures S2a and b). Correlation analysis revealed that the global feature (see Materials and methods) was maximally correlated with the gain of the long arm of chromosome 17 ( $R=-0.807$ ) and with the gain of a whole chromosome 17 ( $R=0.75$ ) (Supplementary Table S1a), therefore the genomic groups GGP and GGW were defined by the status of aberration, by 17q gain and 17 whole chromosomal gain occurred in chromosome 17, respectively. They were followed by DNA ploidy ( $R=-0.642$ ), loss of chromosome 1p ( $R=-0.521$ ), *MYCN* amplification ( $R=-0.531$ ), loss of chromosome 11q ( $R=-0.5$ ), low *TrkA* expression ( $R=-0.47$ ) and age  $\geq 1$ -year old ( $R=-0.466$ ). Even when tested in 112 sporadic tumors, the correlation coefficient was  $-0.773$  in 17q gain,  $-0.705$  in DNA ploidy,  $-0.598$  in 1p loss,  $-0.565$  in tumor stages,  $-0.502$  in *MYCN* amplification,  $-0.49$  in low *TrkA* expression and  $-0.458$  in age  $\geq 1$ -year old (Supplementary Table S1b). These suggested that 17q gain was a characteristic and prognosis-related event in primary neuroblastomas. The percentages of DNA diploidy or tetraploidy were 83% (15/18), 66% (33/50) and 18% (17/94) in GGS, GGP and GGW tumors, respectively (Supplementary Table S2a).

GGS tumors rarely showed chromosomal aberrations except *MYCN* amplification in 5 among 29 tumors (Figure 1b, a high-resolution figure is also indicated in Supplementary Figure S1c). To date, the presence of the GGS subgroup with very silent aberrations of the tumor genome has never been verified definitely. The concern about the possible dilution of the tumor-cell DNA content by contamination of stromal cells was cleared by the detailed examination of GGS tumor specimens

(see Supplementary Figure S2b and Supplementary Information).

Seventy-seven GGP tumors, which had 17q gain, were further subgrouped computationally according to the detailed chromosomal event, the presence and/or absence of 1p loss and 11q loss, which are characteristic and *MYCN* amplification (s, single copy of *MYCN*; a, *MYCN* amplification) (Figures 1a and b, and see Supplementary Information). GGP1 tumors were characterized by 1p loss and 17q gain as main aberrations. GGP1a ( $n=23$ ) was one of the most common GGP tumors. They showed the diploid karyotype (10/13, 77%) and had *MYCN* amplification in addition to 1p loss and 17q gain. Interestingly, GGP1s tumors lacking *MYCN* amplification ( $n=6$ ) showed relatively frequent 2p gain, as well as 14q loss, 1q gain, 4p loss and 7p gain that were rare in GGP1a tumors with *MYCN* amplification. GGP2 tumors were characterized by the presence of both 1p loss and 11q loss, in addition to 17q gain. In GGP2a, tumors with *MYCN* amplification ( $n=4$ ) also frequently showed 1q gain. GGP3 tumors formed a group typically characterized by the presence of 11q loss and 17q gain without 1p loss. Intriguingly, only 1 of 27 GGP3 tumors had *MYCN* amplification. All GGP4 tumors except one, which presented neither 1p loss nor 11q loss, also had no *MYCN* amplification. The percentages of diploidy/tetraploidy in GGP1, GGP2, GGP3 and GGP4 tumors were 76% (13/17), 75% (6/8), 76% (13/17) and 13% (1/8), respectively (Supplementary Table S2a).

GGW tumors with whole chromosomal gains and/or losses, especially with the predominant gain of whole chromosome 17 (Figure 1b), were mostly the tumors detected by MS (94/130, 73%; see Supplementary Table S2a). The highest incidence of MS-detected neuroblastomas was observed in GGW4s tumors that were purely composed of whole chromosomal gains/losses. The DNA ploidy analysis revealed that 82% (77/94) of GGW tumors were hyperdiploidy. Similarly to GGP tumors, GGW tumors were categorized into tumors with the following aberrations: 1p loss (GGW1,  $n=5$ ); both 1p loss and 11q loss (GGW2,  $n=2$ ); 11q loss (GGW3,  $n=11$ ) and without any one (GGW4,  $n=92$ ). GGW5 tumors ( $n=20$ ) formed a group of tumors with a low frequency of chromosome 17 on the BAC array. Like chromosome 17, chromosomes 6 and 7 were frequently gained in GGW tumors. *MYCN* amplification was observed in only three tumors belonging to GGW4 or GGW5 (3/112, 2.7%).

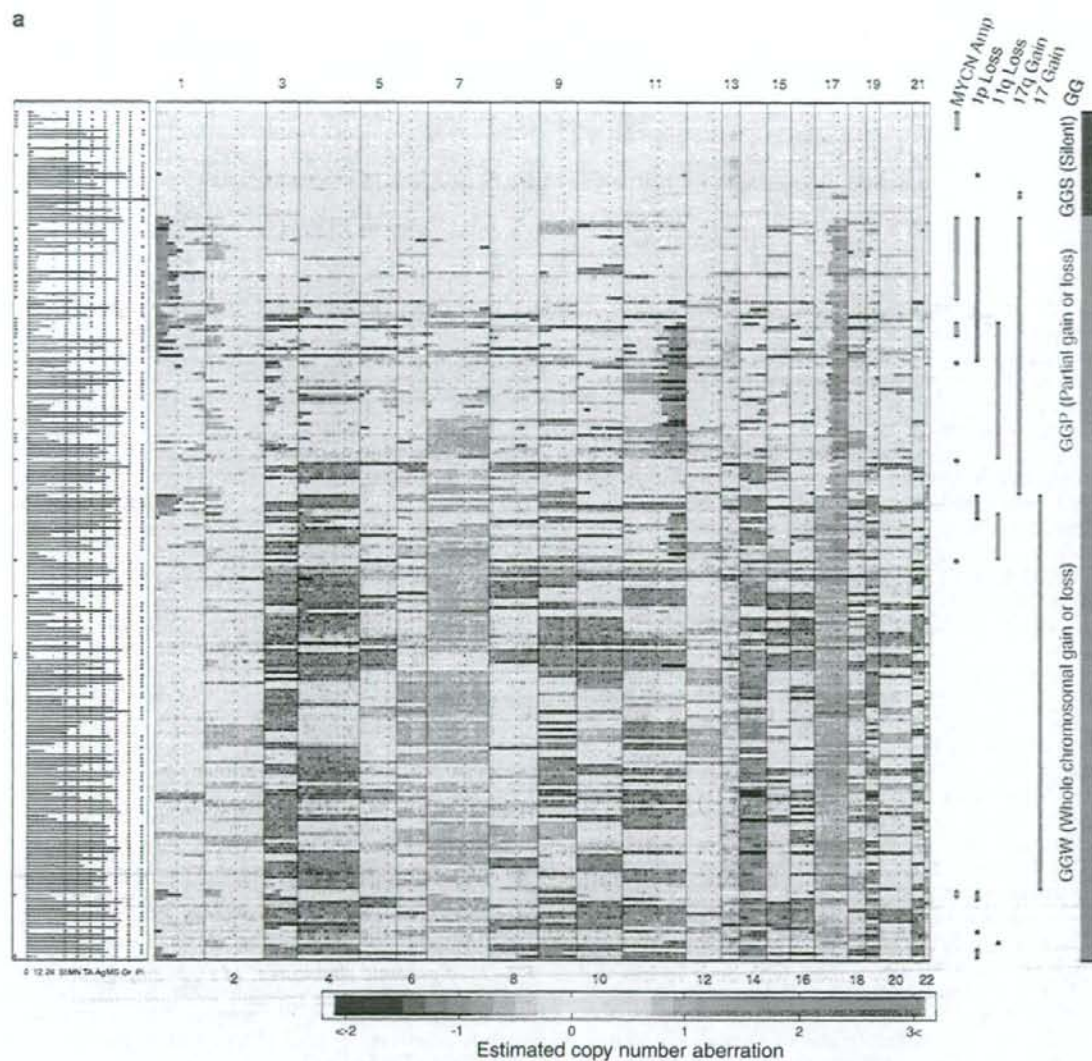
### Genomic signatures and clinical outcomes

Genomic signatures of neuroblastomas unveiled previously unknown relationships between genetic subgroup and patient prognosis (Figure 1b). The greatest surprise was the difference in the 5-year survival rates between the GGSa (0%,  $n=5$ ) and GGSs (91%,  $n=24$ ) subgroups ( $P<0.001$ ). The other *MYCN*-amplified tumor subgroups, GGP1a ( $n=23$ ), GGP2a ( $n=4$ ) and GGWa ( $n=3$ ), also showed very poor survival rates of 42, 0 and 0%, respectively. On the other hand, GGWs



neuroblastomas demonstrated good outcomes (GGW1s: 100%,  $n=5$ ; GGW2s: 100%,  $n=2$ ; GGW3s: 100%,  $n=11$ ; GGW4s: 97%,  $n=91$  and GGW5s: 89%,

$n=18$ ). The intermediate 5-year cumulative survival rates were demonstrated in GGP tumors (GGP1s: 80%,  $n=6$ ; GGP2s: 57%,  $n=7$ ; GGP3s: 75%,  $n=26$



**Figure 1** Genomic signatures of 236 primary neuroblastomas by array-based comparative genomic hybridization (array-CGH). (a) Overall schematic of the genomic signatures of 236 primary neuroblastomas. The left panel summarizes information about patient diagnostic factors: survival time in months after diagnosis for censored (blue bars) or dead (red bars) patients, stages 1, 2 and 4s (blue) or 3 and 4 (red) (ST), *MYCN* amplification (red) or not (blue) (MN), TrkA low (red) or high expression (blue) (TA), age more (red) or less (blue) than 12 months (Ag), sporadic tumors (red) or tumors detected by mass screening (blue) (Ms), adrenal gland (red) or others (blue) in origin (Or) and hyperploidy (blue) or diploidy/tetraploidy (red) (Pl). The central panel shows estimated copy number aberrations of DNA as color matrixes (blue: loss, red: gain) at chromosome locations complementary to BAC clones in each sample. The right panel shows the important features of chromosomal events, including *MYCN* amplification, deletions of chromosomes 1p and 11q, chromosome 17q gain and whole chromosome 17 gain. Furthermore, genomic groups (GGS, silent genomic group; GGP, partial chromosomal gains/losses genomic group and GGW, whole gains and/or losses genomic group) are also indicated. (b) Genomic signatures in each genomic group and the 5-year survival rates for all neuroblastomas including MS detected and sporadic tumors. Regarding each genomic group, the colored histogram represents the rates of gains and losses for each clone, where the red areas on the baseline correspond to gain and the blue areas under the baseline to loss. The right panel indicates the presence of *MYCN* amplification, 1p loss, 11q loss, 17q gain and 17 gain. The 5-year survival rates (SR) of each genomic subgroup are indicated in the right panel.

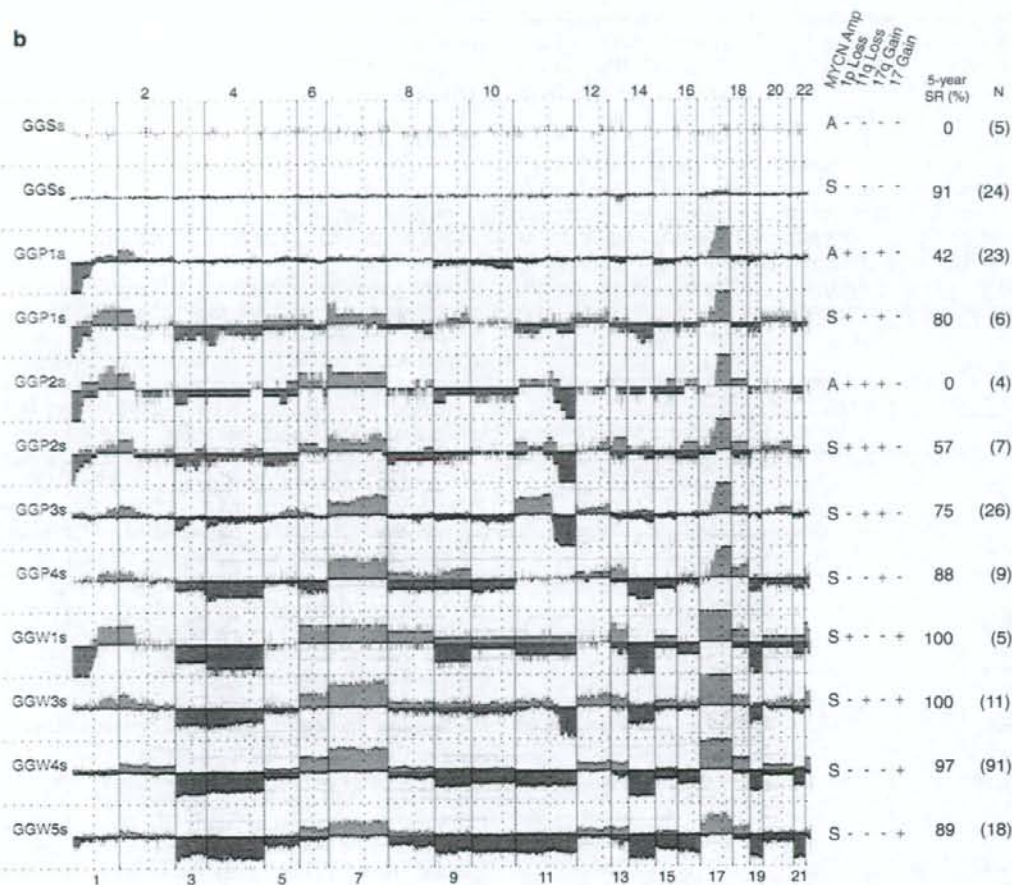


Figure 1 Continued.

and GGP4s: 88%,  $n=9$ ). Interestingly, in GGP tumors, 1p loss (GGP1s,  $n=6$ ) and 11q loss (GGP3s,  $n=26$ ) seemed to have a similar effect on patient prognosis (5-year survival rates: 80 and 75%, respectively). However, GGP2s tumors with both 1p loss and 11q loss ( $n=7$ ) had a poorer prognosis (57%) in an additive manner. Furthermore, the addition of 11q loss and 1q gain to *MYCN* amplification apparently afforded absolutely poor outcomes as suggested by the comparison between GGP1a (42%) and GGP2a tumors (0%). An analysis of 112 sporadic tumors also revealed a similar tendency except GGP1s, in which 2 sporadic tumors showed 0% survival, whereas all 4 MS-detected tumors gave good outcomes (Table 1 and Supplementary Figure S3). These suggested that *MYCN* amplification had the most powerful influence on clinical outcomes. We next compared the patterns of whole genome abnormalities of *MYCN*-amplified neuroblastomas between survivors (disease-free for more than 2 years after initiating treatment) and non-survivors (dead

of disease). One of the most striking differences was frequent loss of 11q (Supplementary Figure S4).

#### Effects of genomic signatures, *MYCN* amplification and age on prognosis in sporadic neuroblastomas

Figure 2 shows the Kaplan–Meier cumulative survival curves in each genetic group. In sporadic neuroblastomas, the overall survival rates of GGW, GGS and GGP were 80% ( $n=36$ ), 68% ( $n=23$ ) and 43% ( $n=53$ ), respectively (Figure 2a). The prognosis of GGP was significantly poorer than that of GGW ( $P=0.002$ ). In MS-detected tumors, on the other hand, the survival rates of GGW, GGS and GGP were 100% ( $n=94$ ), 100% ( $n=6$ ) and 96% ( $n=24$ ), respectively (no significant difference among the groups; Figure 2b). The main difference between sporadic and MS-detected tumors was that the latter was detected before 1 year of age and had very few *MYCN* amplifications. Therefore, sporadic tumors were next subcategorized according