

図3 当院での MRI

内部には大きな結節が見られ、線維性の隔膜などの構造が見られる。

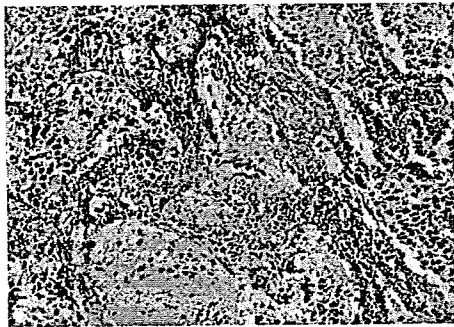


図4 はじめの生検病理像

花冠形成が見られ、神経細線維も豊富であるが、神経節細胞へ分化した腫瘍細胞も明らかに認められた。中央診断は neuroblastoma, poorly differentiated, low MKI, favorable histology であった。治療後の生検では神経節細胞への分化が明らかに見られた。

腫瘍があるのでまず切除する必要があるか、肝移植の適応に問題がないかの問い合わせがあった。腫瘍切除は勧められないが肝移植には問題ないこと、その場合可能であれば腫瘍生検を行うことが望ましい、と回答し、現在肝自体に肝移植の適応があるか経過観察中である。

病理：当時の病理診断は第1回の生検標本が、rather differentiated neuroblastoma, 第2回の治療後の生検が ganglioneuroblastoma in differentiation であった。取り寄せたパラフィンブロック標本による中央病理診断の結果は初回生検標本が neuroblastoma, poorly differentiated subtype, low MKI, INPC favorable histology であり、治療後はやや分化傾向が認められた(図4)。

III 考 察

本症例は生後9か月、下痢で発症した後腹膜原発神経

芽腫病期3, image defined risk factor (IDRF) 陽性例である。下痢の原因としてVIP産生腫瘍の可能性はあるが、測定できていない。当時は手術で全摘することが生存への唯一の道であると考えられ、手術が行われたが、全摘は全く不能であった。術後VCRとdaunorubicin投与と放射線治療を行ったが僅かの縮小に留まり、再度の手術でも腫瘍切除はできなかった。引き続き化学療法が行われたが、腫瘍縮小は得られなかったようで、10年以上の経過観察後はフォローされていない。

当時はこのような成熟・消退症例があることは全く知られていなかった。もう少し時代が下ると手術手技が向上し、おそらく、このような症例にも積極的な手術が行われていたと予想される。しかし、このような腫瘍の手術は現在でも高度な技術を要し、術後血管攣縮による臓器障害や大量リンパ漏などの後障害が問題とされる。乳児神経芽腫スクリーニングを経験した今では、乳児期神経芽腫の生物学的特性が明らかになっており¹⁾、このような症例に大きなリスクを伴う切除術は控えることのできるコンセンサスが得られつつある²³⁾。しかし、1980年から最近まで、このような症例にも積極的な手術が行われていた。本患者は手術ができなかったことが幸いしたともいえる。また、40歳近くになっても、まだこのような画像を呈する神経芽腫群腫瘍があるという認識を新たにさせる症例である。この患者に行った化学療法、放射線治療の意義は必ずしも明らかではない。化学療法は不必要であった可能性も十分考えられる。ただ、化学療法による副作用は比較的軽度で、敗血症を来す感染症や臓器障害の記載もない。また、幸い2児の母になっていることから大きな影響はなかったと考えて良い。一方、切除不能であったことから放射線療法は大きな照射野にX線で30Gy照射され、皮膚移植を要する重篤な

皮膚障害を来した。照射野前面の肋骨肋軟骨は消失している。椎骨の変化は軽度で、脊椎変形は殆どない。大血管の狭小化も見られなかった。手術とは逆に放射線治療はこれ以後乳幼児には控える傾向になり、おそらく1980年以降であれば照射は行われなかったであろう。

神経節腫は良性腫瘍である。通常切除は容易であるが、大きな血管を巻き込んだ摘出困難例があり、それらはあえて全摘する必要はないと考えられる。ただ、病理組織なしで神経節腫と断定することは容易でなく、また神経節腫から神経芽腫に悪性転化の報告がきわめて少ないが見られる⁴⁵⁾。5歳以後でたまたま指摘された神経芽腫群腫瘍を考えさせる腫瘍で、VMA, NSEなどのマーカーが陰性、内部が均一、MIBG取り込みなし(神経節腫でも取り込みが見られることもある⁴⁶⁾)、の場合にはしばらく経過観察が許されよう。

超音波検査が普及し、肝胆道の超音波中に副腎や後腹膜腫瘍がたまたま見つかって“incidentaloma”として手術される成人例が増加している⁷⁸⁾。成人例では副腎の腺腫が多いが、神経節腫も見られる。手術が容易な例が多いが、この症例のように切除困難例では画像診断や生検で診断し、過大な手術を避けるのが望ましい。

神経節腫は予後良好な乳児神経芽腫から発生すると考えるのが有力である。神経芽腫スクリーニングを施行した年齢層では神経節腫の頻度が非常に低くなる可能性がある。また、スクリーニング中止後の年齢層では逆にスクリーニング施行前に戻って神経節腫の頻度が高くなるのが想定される。その検証が今後必要であり、それらに対し、どのような診断治療方針をとるかが問題となろう。本症例はその問題に一石を投ずる貴重な症例と考えられる。

IV ま と め

乳児期後腹膜原発病期3の神経芽腫が38年後に再発見された。腫瘍は6×8cm、充実性で石灰化がなく、内部を腹腔動脈・上腸間膜動脈が貫通しており一見悪性腫瘍を思わせた。腫瘍マーカーは正常でその後の観察でも腫瘍マーカーに変化がなく、神経節腫と考えられた。乳児期神経芽腫の特性を示す症例で、乳児期限局性神経芽腫の手術・化学療法の治療方針決定に非常に示唆に富

む症例と考えられ、報告した。

(貴重な症例のかつての主治医であり、当科へ紹介して下さった近江恵子博士、病理検体を送付していただいた東京大学小児外科金森豊准教授、中央診断していただいた国立成育医療センター病理中川温子先生に深謝いたします。)

文 献

- 1) Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, et al: Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age; Retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 371: 1173-1180, 2008.
- 2) 金子道夫, 平井みさ子, 大川治夫, 他: 進行神経芽腫の両腎温存手術. *小児外科*, 40(6): 609-613, 2008.
- 3) Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, et al: Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg*, 33(11): 1690-1694, 1998.
- 4) Cronin EM, Coffey JC, Herlihy D, et al: Massive retroperitoneal ganglioneuroma presenting with small bowel obstruction 18 years following initial diagnosis. *Ir J Med Sci*, 174: 63-66, 2005.
- 5) Kulkarni AV, Bilbao JM, Cusimano MD, et al: Malignant transformation of ganglioneuroma into spinal neuroblastoma in an adult: Case report. *J Neurosurg*, 88: 324-327, 1998.
- 6) De Bernardi B, Gambini C, Haupt R, et al: Retrospective study of childhood ganglioneuroma. *J Clin Oncol*, 26: 1710-1716, 2008.

Maweja S, Materne R, Detrembleur N, et al: Adrenal ganglioneuroma. *Am J Surg*, 194(5): 683-684, 2007.

- 8) Radin R, David CL, Goldfarb H, et al: Adrenal and extra-adrenal retroperitoneal ganglioneuroma: Imaging findings in 13 adults. *Radiology*, 202: 703-707, 1997.

(2009年7月6日受付)

(2009年7月27日採用)

Retroperitoneal Stage 3 Neuroblastoma Revisited 38 Years After Initial Treatment

Michio Kaneko*

* *Department of Pediatric Surgery, University of Tsukuba*

A large retroperitoneal tumor was depicted by sonography in a patient aged 39 years complaining of epigastralgia. She had been treated for a retroperitoneal neuroblastoma at 9 months with chemotherapy and 30 Gy X-radiation. Surgical resection was attempted twice but did not succeed. The central pathological review diagnosis of the biopsied specimens performed recently is neuroblastoma, poorly differentiated subtype, low MKI, INPC favorable histology. Radiation

brought maldevelopment of ribs in the epigastrium and necessitated skin grafting to the anterior abdominal wall. The tumor recently found was solid without obvious calcification. The celiac axis and superior mesenteric artery penetrated through the tumor. Tumor markers were all within normal ranges and the tumor didn't uptake ^{123}I -MIBG, strongly suggesting a mature ganglioneuroma. The tumor has been observed for 18 months without any change of its size or abnormal elevation of the tumor markers. This is the first report of an infantile neuroblastoma found so many years later without change of size or imaging characters, probably matured to ganglioneuroma.

Key words: ganglioneuroma, infantile neuroblastoma, incidentaloma, radiation

* 1-1-1, Temodai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8575 JAPAN

リンパ節転移・胸膜播種をともなった縦隔・後腹膜神経節腫の1例

金子 道夫*, 大川 治夫*

要 旨

3歳7か月に背部腫瘤を主訴に受診し大きな腹部腫瘤を指摘された。画像診断の結果脊柱管進展を有する巨大な後縦隔後腹膜腫瘍で、背部腫瘤の生検では神経節腫であった。胸腔内への進展があり、リンパ節転移を強く疑わせる病変もあったことから、悪性成分がある可能性が高いと判断し、腫瘍の縮小も期待して進行神経芽腫のレジメンを3クール施行したが無効であった。開胸すると多数の大きなリンパ節転移と胸膜播種が見られ、亜全摘後腫瘍床に術中照射と術後化学療法を3クール追加した。摘出腫瘍は原発・転移巣ともすべて神経節腫で悪性成分はなかった。尿中 VMA, HVA は正常化し腫瘍の再発はないが8年後側弯が出現進行し10年後に側弯に対し手術が必要となった。本症例は乳児期に神経芽腫が進展して転移を起こした後に成熟化したものと考えられた。このような巨大で転移・播種のある成熟化した神経芽腫群腫瘍に対し、今後、過大にならない診断治療方針が必要で、神経節腫なら選択肢として無治療もありうる考えた。

索引用語：神経節腫，転移，成熟化，側弯，脊柱管進展

I はじめに

神経芽腫、特に乳児期の神経芽腫は転移が見られる症例でも、治療により、あるいは無治療でも成熟化して神経節腫になることが報告されている。背部腫瘤で紹介された3歳女児、縦隔・後腹膜腫瘍の本症例は生検では神経節腫であったが、画像所見などから神経芽腫の治療を施行した。その画像診断・手術所見・病理所見が神経芽腫群腫瘍の特性を知る上できわめて特異であったので報告する。

II 症 例

患児：3歳7か月女児。

妊娠・分娩歴に異常なし。同胞4人の4番目で家族歴に特記すべきことなし。神経芽腫マスキリング(当時は定性法)は受検していない。

1990年夏(3歳)、水着姿の時に周囲から腹部膨隆を指摘されたが、母親は便秘のためではないかと考えていた。同年11月入浴時に母親が右背部膨隆に気付き、近医受診したところ腹部腫瘤を指摘され、当院に紹介され

た。肝(腫瘤)が肋骨弓下11cmまで触れた。右背部肩甲骨の下に横径6cm辺縁不明瞭な硬い腫瘤を触知した。胸部X-Pでは肺門の高さまで達する腫瘤陰影を認めるが、ほぼ正常の位置に右横隔膜のラインを指摘できた。側面像で腫瘤は後方に位置している(図1)ことから後縦隔腫瘤と診断された。CT(図2)およびMRI(図3)では後縦隔から横隔膜を越えて腎下極の高さに達し、椎体左端を越え対側に進展する巨大な腫瘤で、横隔膜によりくびれて砂時計状を呈していた。右腎は外側へ大きく変位し、肝が強く前方へ圧排されていた。縦隔腫瘤後方は破綻し胸腔内への進展を疑わせた。また、少なくとも4椎体にわたり椎間孔から脊柱管内への進展が観察されたが、脊髄への圧迫はなかった。胸椎のerosionと軽度の側弯を認めた。また腫瘤は肋間から皮下へ進展して、背部腫瘤となっていた。造影CTで一部がenhanceされた。Gaシンチで腫瘤に取り込みがあり、MDP骨シンチで腫瘤に接した背部肋骨に2か所取り込みが見られるが、明らかな骨転移は指摘できなかった。なお、MIBGシンチは施行されていない。骨髄に腫瘍細胞はなかった。以上より右後縦隔・後腹膜原発の神経芽腫で病期はIIIとした。背部腫瘤を直ちに生検し、良性の神経節腫(図4上)と診断された。MYCN増幅はなかった。腫瘍マーカーはVMA 36.4 mg/gCr, HVA

*筑波大学小児外科

(〒305-8575 つくば市天王台1-1-1)

131.4 mg/gCr と明らかに高値であったが、NSE は 15 ng/ml で上昇はなかった。明らかな神経症状は認めなかった。

治療方針：生検では神経節腫であったが、被膜を破り上方および胸腔内進展があること、巨大で手術は困難なことから、神経芽腫あるいは神経節芽腫など悪性成分がある可能性が高いと判断し、腫瘍の縮小を期待して厚生省班プロトコール 91A1 レジメンを 3クール投与したが、VMA, HVA は明らかな低下を示さず、また、腫瘍も全く縮小しなかった。これ以上化学療法を続けても腫瘍縮小は期待できないとして、91年2月全摘手術に踏み切った。

手術所見：第8肋間開胸とし、術創をそのまま左方まで延長、しかし開腹せず開胸のみで摘出術を施行した。胸水はないが縦隔側の胸膜に多数の播種を認めた。主腫瘍は灰黄褐色で弾性硬、表面に血管が怒張しており、これに接して径3～4cmの多数の転移リンパ節と考えられる硬い灰白色の腫瘍が認められた。横隔膜を少し切開後、腫瘍を腎から剥離した。下行大動脈周囲に3cm以上のリンパ節転移が4～5個認められ切除した。主腫瘍は椎体に固着するとともに椎間孔から脊柱管へ進展し、また肋間から後方へ進展し、肋骨を著しく扁平化させていた。腫瘍と椎骨、肋骨からの剥離が非常に困難で椎間孔および肋骨・椎体間に腫瘍が残存した。以上より転

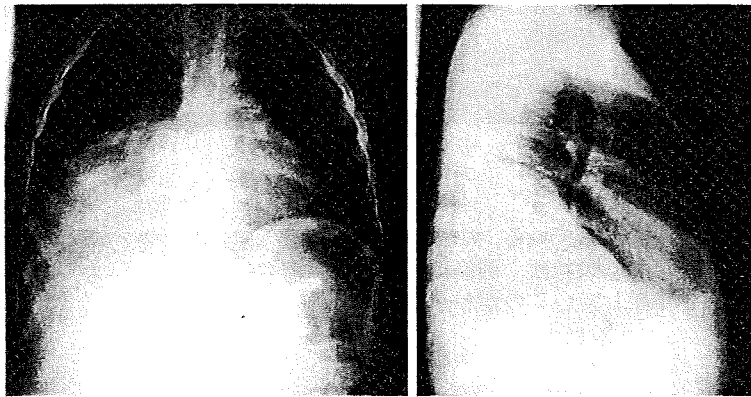


図1 入院時胸部 X-P

右肺門部に達する大きな腫瘍で、側面像で後縦隔腫瘍であることがわかる。

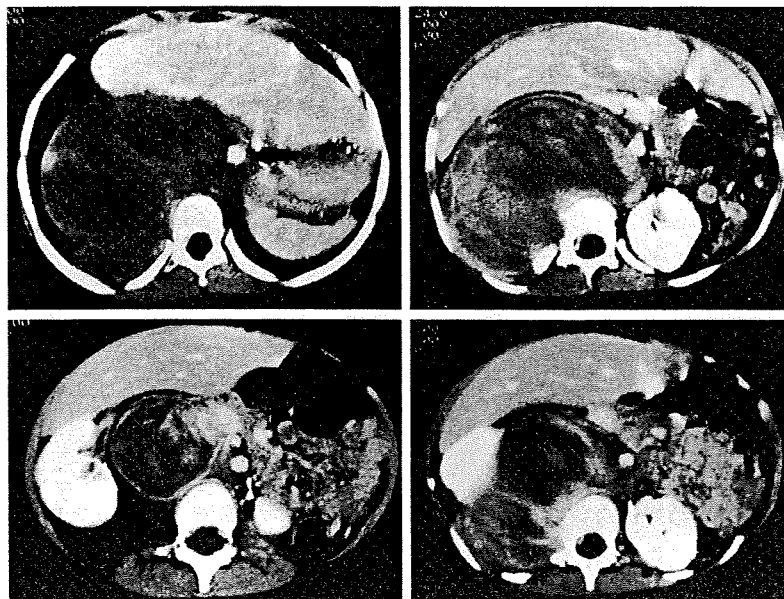


図2 CT写真

左上：腫瘍は被膜破綻し胸腔内へ進展している。右上：椎骨前面に erosion が見られる。脊柱管内進展もあるが脊髄は圧迫されていない。下：腎血管の後方に腫瘍がある。腫瘍の一部が enhance されている。

移・播種をともなう神経芽腫群腫瘍と手術診断し、残存腫瘍に対し6×8cmの楕円形の照射野で15Gy術中照射を施行した。摘出腫瘍(図5)は砂時計型をしており腫瘍に接して多数のリンパ節とそれと離れた大動脈周囲のリンパ節転移があり、いずれも3cmを越える大きなものであった。

病理診断：20×14×10cm, 765g, 小型紡錘形細胞と大型神経節細胞からなる神経節腫で、未熟な腫瘍細胞はなかった。リンパ節として提出されたものにはリンパ節構造は残存せず、やはり神経節腫であった(図4下)。

術後経過は順調で横隔膜の動きも正常、VMA, HVAもすべて正常化した(図6)。3クルールの91A1による

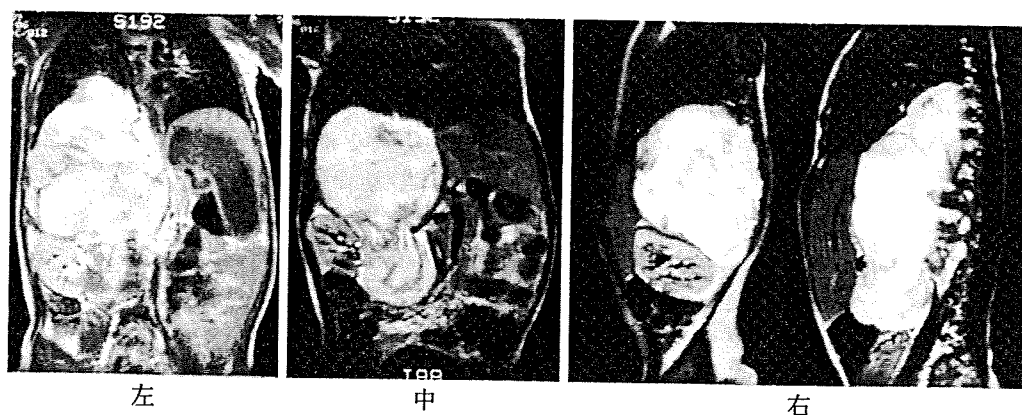


図3 MRI写真

左：前額断：腫瘍は椎骨の左端を越えている。中：横隔膜を下方へ圧排し、その中を通過して後腹膜へ進展し、腎を外側へ圧排しているのがわかる。右：矢状断：腫瘍は腎を下方、前方へ圧迫している。肝は前方へ圧迫され扁平化している。椎間孔から脊柱管内へ進展しているのがわかる。

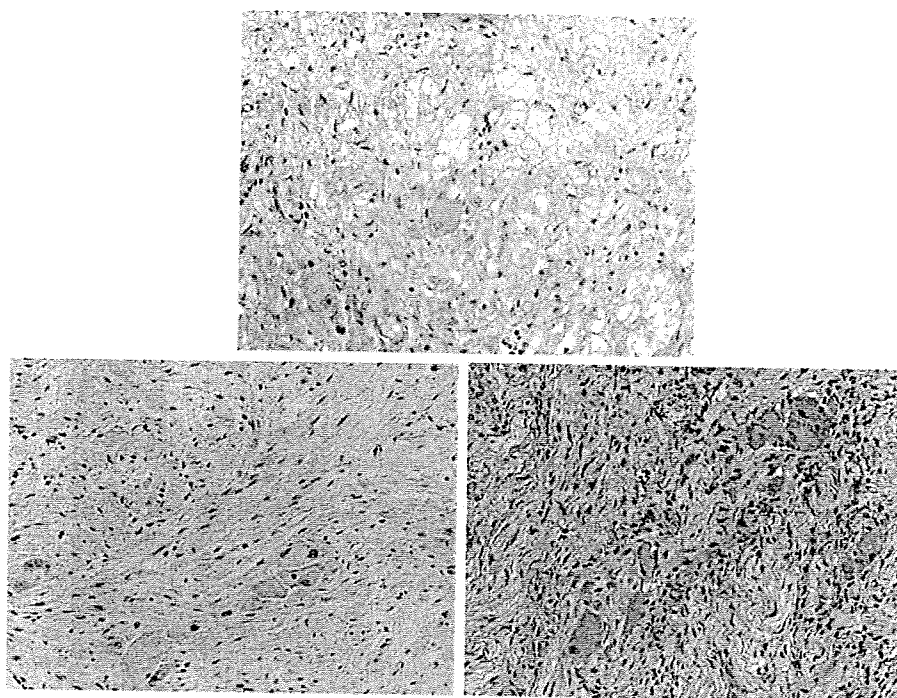


図4 病理組織

上段：背部腫瘍の生検像。大きな神経節細胞とそれを取り巻く小型紡錘形の Schwann 細胞からなる神経節腫。左下：摘出した原発腫瘍。生検と同じ典型的な神経節腫。治療の影響と考えられる壊死像や異常な形態の腫瘍細胞は全く見られない。右下：リンパ節。リンパ組織はほとんど残存しておらず、被膜を有する娘結節ともいえる。これも原発巣同様に異型性のほとんど見られない神経節腫である。



図5 摘出腫瘍

左が頭側，右が尾側．長い矢印（白と黒）は横隔膜を越える部位で狭くなっている．短い矢印は転移したリンパ節で3 cmを越えている．断面は黄灰白色で myxomatous であった．

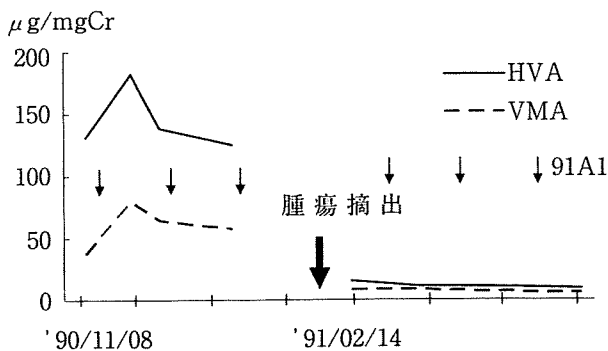


図6 治療と腫瘍マーカーの推移

術前化学療法での腫瘍マーカーの低下は明らかでなく，腫瘍の縮小も全く見られなかった．腫瘍摘出後 VMA, HVA は正常化した．

化学療法を追加して退院した．退院後，摘出手術での肋間神経切除に起因する腹筋麻痺により右腹壁膨隆が見られた．1993年頃より背屈すると左右胸郭がやや非対称となり，Th9-L1の椎体の成長障害が疑われた．1994年より腰痛が出現し，1998年には側弯が明瞭になり，その後急速に進行し，整形外科で照射後側弯と診断された．2006年 Cobb角が50°となり，2007年に脊椎矯正骨切り術を施行した．術後後弯が出現したが，2009年現在（22歳）後弯・側弯の進行はなく，Cobb角が37°である．身長は146 cmで低身長が認められた．これまで腫瘍マーカーは全く正常で腫瘍の再発はない．

III 考 察

本症例は，巨大な後縦隔・後腹膜腫瘍で，多数の大きなリンパ節転移および胸膜播種が見られたが，治療前の生検で神経節腫と診断された．背部腫瘍の生検で神経節腫であったが，

1. 背部腫瘍はそれまで気付かれてなく，新たに出現した病変であること，
2. 腫瘍の画像所見で胸腔内に破綻進展する所見があり，また上方は被膜破綻または結節性のリンパ節転移を示唆する画像であったこと，
3. 腫瘍が巨大で石灰化はなく，内部が一様とはいえなかったこと，
4. VMA, HVA が高値であったこと

から，大きな腫瘍のかなりの部分に神経芽腫または神経節芽腫の成分がある可能性が高いと考え，91A1を3クール施行した．しかし，腫瘍は全く縮小せず，腫瘍マーカーも明らかな下降を示さなかった．術中照射をスタンバイさせ開胸したところ，腫瘍周囲および下行大動脈周囲に3 cmを越えるリンパ節転移が多数認められ，縦隔側の胸膜に多数の播種病変を認めたことから，悪性と判断し，肋間などに残存した病巣に対し術中照射を施行した．しかし，原発腫瘍の12か所で組織標本作製して精査したが神経芽腫の成分はなく，すべて神経節腫であった．また，リンパ節転移および胸膜播種もすべて神経節腫で悪性所見を示唆する部位はなく，治療による変性・壊死となった部位も見いだせなかった．

この症例の原発腫瘍は横隔膜を越えてC3，リンパ節転移は両側でN2，以上より本邦病期分類で病期をIIIとしたが，胸膜播種をどう扱うかは明確な記載はない．他臓器転移の中に大網が記載されており，これを腹膜播種とするなら，胸膜播種も他臓器転移と考えるのが自然であり，その場合病期はIVAとする考えも成り立つ．

Miyauchiら¹⁾は厚生省班研究プロトコルで治療した進行神経芽腫で治療前後の組織像を比較し，進行神経芽腫に強力な化学療法を施行した場合，ほとんど神経芽腫成分を認めなくなる場合もあり，その治療成績は良い傾向にあったと報告した．ただ，注意深く治療後の組織を検討すると，悪性腫瘍の壊死巣または成熟化した異常細胞を認め，完全に神経節腫成分のみになるということはほとんどない．

Bhattacharyaら²⁾は9か月乳児の副腎原発で骨髄転移をともなった undifferentiated neuroblastoma（骨シンチと全身骨X-Pで骨転移が見られなかった）が，治療により原発巣に大きさの変化はなかったが生検で神経

節腫となり、さらに7年後に下顎骨の「骨嚢胞」を生検したところ神経節腫であった症例を報告した。また、Patterson ら³⁾は左上顎骨骨融解性病変が生検の結果神経節腫であった12歳女子例を報告した。この症例は精査の結果、大きな副腎腫瘍と大腿骨病変が認められ、切除した副腎腫瘍はやはり神経節腫であった。その後4年間再発はない。さらに、Srinivasan ら⁴⁾は大動脈周囲に転移の見られる52歳の婦人に右副腎腫瘍を発見し、手術の結果原発巣もリンパ節転移も神経節腫であったと報告した。

これらはきわめて珍しい症例であるが、本邦の神経芽腫マスキリングにより、乳児期の神経芽腫が治療をしなくとも成熟化して神経節腫になりうる事が明らかになっている⁶⁾。米国 CCG, COG の神経節腫・神経節芽腫報告⁵⁾では、43例の神経節腫が含まれるが、40例が完全切除、3例が不完全切除であり、5例に生検後化学療法・放射線治療が行われた。全例が無病生存しているが、病期3の症例数は不明である。

以上のことから考察すると、今回の症例の発見年齢は3歳であるが、腫瘍は乳児期に神経芽腫として発生し、周囲のリンパ節に広範に転移を起こしたが、原発巣・リンパ節転移共々成熟化したものと考えるのが最も適切であろう。マスキリング症例の無治療経過観察の報告⁶⁾では、退縮して消失するものと、成熟化し腫瘍として遺残するものがある。観察中に腫瘍が増大したため手術すると、神経節芽腫であることが多いがすでに神経節腫であった場合もある。神経節腫は年長児に多く乳児期では稀であり、ほとんどすべて神経芽腫が成熟化したものである可能性が高い。

現時点でこの症例の治療を振り返ると、初期治療はある程度やむを得ないにせよ、生検では神経節腫であり、腫瘍の進展範囲も右縦隔・胸腔から後腹膜への「限局例」であることからもっと軽い治療が選定されて良かった。手術所見で転移・播種が見られたため術中照射を15 Gy 施行したが、結果的には中止するのがより良い方法と考えられた。また、術後化学療法はおそらく不要で、経過を観察するのが最も良かったであろう。初診時の画像診断ですでに椎骨の異常、軽度の側弯が見られたが、高度の側弯の出現は放射線治療の後遺症である可能性が最も高く、また肋間神経を少なくとも4本合併切除したことも、ある程度関係していると考えられた。

IV ま と め

当時の神経芽腫の概念・治療成績からするとこの治療法の選択は妥当性を欠くとはいえない。しかし、マスキリングから得られた経験をもとにこの症例の経過を後方視的に再検討すると、debulking surgery のみで十分であった可能性が高く、無治療という選択肢も全くありえなくはない。今後は巨大な神経節腫や予後良好な限局性神経節芽腫には後障害の最も少ない治療法が検討されるべきである。その意味で非常に貴重な症例と考え報告した。

文 献

- 1) Miyauchi J, Matsuoka K, Oka T, et al: Histopathologic findings of advanced neuroblastoma after intensive induction chemotherapy. *J Pediatr Surg*, 32(11): 1620-1623, 1997.
- 2) Bhattacharya I, Williamson A, Cohen D, et al: Metastatic neuroblastoma with ganglioneuromatous differentiation and mandibular involvement. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88: 586-592, 1999.
- 3) Patterson AR, Barker CS, Loukota RA, et al: Ganglioneuroma of the mandible resulting from metastasis of neuroblastoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 38: 196-198, 2009.
- 4) Srinivasan R, Koliyadan KS, Krishnand G, et al: Retroperitoneal ganglioneuroma with lymphnode metastasis: A case report. *Indian J Pathol Microbiol*, 50(1): 32-35, 2007.
- 5) Okamatsu C, London WB, Naranjo A, et al: Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: A report from CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer Epub*, 2009.
- 6) Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al: Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening. *J Clin Oncol*, 16(4): 1265-1269, 1998.
- 7) Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al: Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: A 5-year prospective study at a single institution. *J Clin Oncol*, 18(16): 3012-3017, 2000.

(2009年8月12日受付)

(2009年9月30日採用)

A Huge Mediastino-Retroperitoneal Ganglioneuroma Associated With Multiple Lymph Node Metastases and Pleural Dissemination

Michio Kaneko* and Haruo Ohkawa*

* *Department of Pediatric Surgery, University of Tsukuba*

A right back tumor and a huge abdominal mass were pointed out in a 3-year-and-7-month-old girl. Imaging studies revealed a huge mediastino-retroperitoneal tumor with intrapleural tumor rupture and intraspinal extension. Though histological diagnosis of a biopsied back tumor was benign ganglioneuroma, intrapleural tumor rupture and strongly suspected multiple lymph node metastases in the imaging studies prompted us to give preoperative chemotherapy. After 3 cycles of 91A1 induction chemotherapy neither the size of the tumor nor the elevated urinary VMA

and HVA excretion diminished. The main tumor, multiple lymph node metastases and pleural dissemination were subtotally extirpated followed by intraoperative radiation. Histologic diagnosis of the main tumor and all of the lymph node metastases were uniformly ganglioneuroma. The tumor markers normalized postoperatively and tumor recurrence has never been observed. Scoliosis developed 8 years later, necessitating corrective surgery at 10 years. The tumor was considered to have originated as metastatic neuroblastoma in early infancy then gradually matured to ganglioneuroma. Restricted surgery without intensive chemotherapy and radiation might have been the best treatment of choice.

Key words: ganglioneuroma, metastasis, maturation, scoliosis, intraspinal extension

* 1-1-1, Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8575 JAPAN

ヌードマウス移植ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫に対するイリノテカン(CPT-11)の抗腫瘍作用

金子 節子¹⁾, 金子 道夫

要 旨

10種類の抗腫瘍剤を用いたヌードマウス移植ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫の感受性試験で通常用量 CPT-11 は CPA と並ぶ優れた増殖抑制作用を有した。さらに、通常用量 CPT-11・間欠投与法に比べ、低用量 CPT-11・連日投与法の抗腫瘍効果は6系統の移植腫瘍のうち5系統で有意に高かった。低用量 CPT-11 投与では休薬期間を長くしない方がより有効であった。CPT-11 の投与用量に関わらずマウスにスコア 1 の急性下痢を認めしたが遅発性の下痢は見られなかった。低用量 CPT-11・連日投与による白血球数減少も深刻な体重減少もなかった。

Key Words: 神経芽腫, 横紋筋肉腫, ニードマウス移植ヒト腫瘍, CPT-11, 抗腫瘍作用

I はじめに

イリノテカン(CPT-11)はトポイソメラーゼ I 阻害という新しい作用機序をもつカンプトテシンの易水溶性誘導体として我が国で開発された抗腫瘍剤で¹⁻³⁾, 小児悪性腫瘍の治療薬としては未だ認可されていないが, 再発例を中心に既に広く臨床で使用されている。時に難治性下痢, 骨髄障害を主体とする重篤な副作用をきたす^{4,5)}。今回我々はヌードマウス移植ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫に対する CPT-11 の抗腫瘍作用を他の抗腫瘍剤と比較し, マウスへの副作用についても検討したので報告する。

II 材料および方法

1) ニードマウス移植ヒト神経芽腫およびヒト横紋筋肉腫

用いたヌードマウス移植腫瘍とその性状を表 1

表 1 ニードマウス移植ヒト神経芽腫およびヒト横紋筋肉腫の性状

ヌードマウス 移植神経芽腫	患児の				
	年齢	性別	原発	Stage	MYCN
SK-N-ASnu	8y	F	no date	4	×1
TNB9	1y	M	副腎	IV	×80
TS-N-2nu	4y	F	副腎	IV	×13
TS-N-5nu	1y	M	後腹膜	4	×100<

ヌードマウス 移植横紋筋肉腫	患児の				
	年齢	性別	原発	Stage	組織型
TS-RM-1nu	5y	F	頸部	II	胞巣型
TS-RM-2nu	8mo	M	肩胛骨部	II	多形型
TS-RM-3nu	3y	M	後腹膜	III	胎児型
TS-RM-5nu	14y	M	傍精巣	1	胎児型
TS-RM-6nu	14y	F	側頭部	2	胎児型

に示した。神経芽腫株細胞 SK-N-AS 由来の SK-N-ASnu および東京大学の土田等により樹立された TNB9 以外は全て本研究室で樹立された。

2) 抗腫瘍剤感受性試験

用いた抗腫瘍剤は, 小児腫瘍に対する従来の治

1) 筑波大学大学院総合人間科学研究科小児外科

療薬である cyclophosphamide (CPA), ifosfamide (IFM), cisplatin (CDDP), carboplatin (CBDCA), melphalan (L-PAM), vincristine (VCR), etoposide (VP-16), pirarubicin (THP) に CPT-11 を加えた 9 薬剤, 横紋筋肉腫移植系に対しては, さらに actinomycin D (ACD) を加えた 10 薬剤であった. 実験方法は, ほぼ Battelle Columbus Laboratories のプロトコル^{6,7)}に従い, 雄の 5 週齢 BALB/c-nu/nu マウス (CLEA Japan) の片側皮下に 1 辺 4 mm 大の腫瘍を移植し, 以下の換算式で求めた腫瘍重量が 150~200 mg に達した時点でマウスを 6 匹ずつ治療群と対照群に分け, 抗腫瘍剤または生理食塩液の投与を開始した (day 0). 以後, 4 日ごとにマウス体重と腫瘍の大きさを計測し, 次式により腫瘍重量を計算した.

$$\text{腫瘍重量 (mg)} = \text{短径 (mm)}^2 \times \text{長径 (mm)} \times 1/2$$

抗腫瘍剤はマウス半数致死量 (LD₅₀) の 1/3 を 4 日ごとに 3 回, THP は静脈内, その他は腹腔内投与した. 幹細胞移植の前処置に用いられる L-PAM だけは LD₅₀ 量を day 0 に単回投与した. 抗腫瘍効果は次式で得られる腫瘍増殖抑制率 (I. R.) の最大値により評価した.

$$\text{I.R.} = [1 - \text{RTWt}(x) / \text{RTWc}(x)] \times 100 (\%)$$

RTWt(x) および RTWc(x) : day x での治療群および対照群のそれぞれ day 0 に対する平均腫瘍重量比.

そして, 治療終了後に腫瘍が day 0 より縮小した場合を著効(++), 治療群の腫瘍の短径・長径がともに最大で対照群の 3/4 以下となった場合 (max.I.R. ≥ 58%) を有効, max.I.R. < 58% を無効と判定した.

3) CPT-11 の低用量・連日投与

CPT-11 については抗がん剤感受性試験の通常投与方法である 1 回 LD₅₀ × 1/3 量 (59 mg/kg/dose, 通常用量) の 4 日ごと 3 回投与の他に LD₅₀ × 1/30 量 (5.9 mg/kg/dose, 低用量) を ① 14 日間または 20 日間連日投与 (qd × 14 または qd × 20), あるいは ② 週 5 日連日・2 週間連続のサイクルを 3 週間ごとに 2 回繰り返して投与 ([(qd × 5)]₂) する方法も試みた. 各治療群の平均腫瘍重量倍加時間 (TD₂) を比較して抗腫瘍効果を評価した. 有意差

検定には Student's t-test あるいは Welch's t-test を用いた.

4) CPT-11 による副作用の検討

各治療群について経時的に [マウス体重 - 腫瘍重量] の平均値を求め, 対照群マウスに対する最大体重減少率を算出した. さらに, CPT-11 投与によって引き起こされる下痢の頻度と Kurita et al.⁸⁾ が示したスコア, および治療終了後 1 日, 7 日, 14 日目の白血球数を調べた.

III 結 果

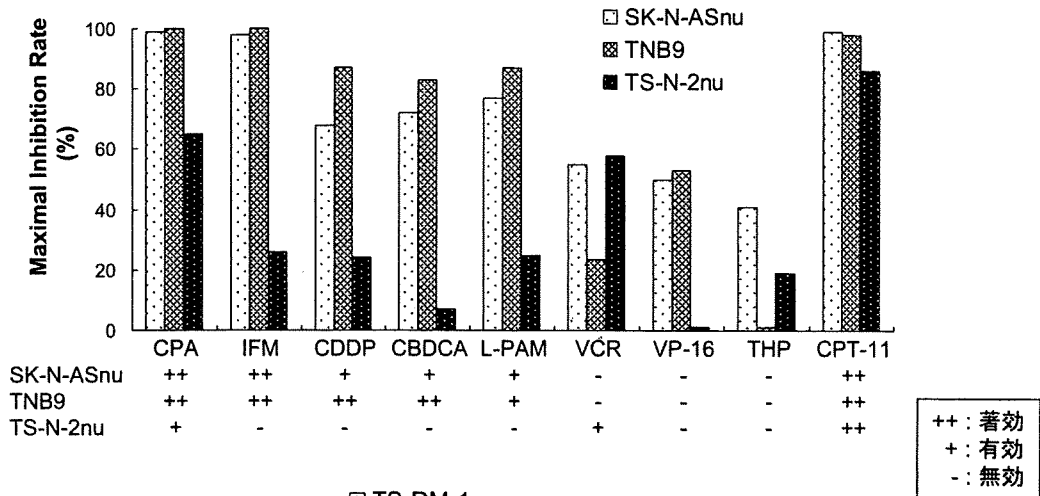
1) 抗腫瘍剤の最大腫瘍増殖抑制率と抗腫瘍効果判定

ヌードマウス移植ヒト神経芽腫に対して CPT-11 と CPA は特に優れた腫瘍増殖抑制作用を有し, 3 系統全てに有効あるいは著効であった (図 1A). 一方, VP-16 と THP は全てに無効の判定であった. SK-N-ASnu と TNB9 の抗がん剤感受性は比較的高かったが TS-N-2nu は多剤耐性の移植腫瘍で, 同じ神経芽腫でも薬剤感受性に大きな差がみられた. ヌードマウス移植ヒト横紋筋肉腫のうち TS-RM-1nu と TS-RM-3nu に対しては CPT-11, CPA, IFM, L-PAM, VCR が著効を示したが, 多形型横紋筋肉腫由来の TS-RM-2nu は抗がん剤高度耐性の移植腫瘍で, 調べた 10 薬剤全てが無効と判定された (図 1B). VCR は神経芽腫よりも横紋筋肉腫で有効性が高い傾向があった. 横紋筋肉腫の主要な治療薬である ACD は TS-RM-3nu で有効であった以外は無効, VP-16 と THP はヌードマウス移植横紋筋肉腫でも 3 系統全てに無効であった.

2) ヌードマウス移植腫瘍に対する CPT-11 の抗腫瘍作用

4 系統のヌードマウス移植ヒト神経芽腫および 2 系統のヌードマウス移植ヒト横紋筋肉腫に対し低用量 CPT-11 を連日投与すると, 通常用量 CPT-11・間欠投与の場合に比べ TS-N-2nu 以外の 5 系統では通常用量投与のときを上回る腫瘍の縮小効果と, 腫瘍倍加時間 (TD₂) の有意な延長が得られた (図 2, 表 2). SK-N-ASnu, TS-RM-5nu, TS-RM-6nu では低用量 CPT-11 治療終了後

(A)



(B)

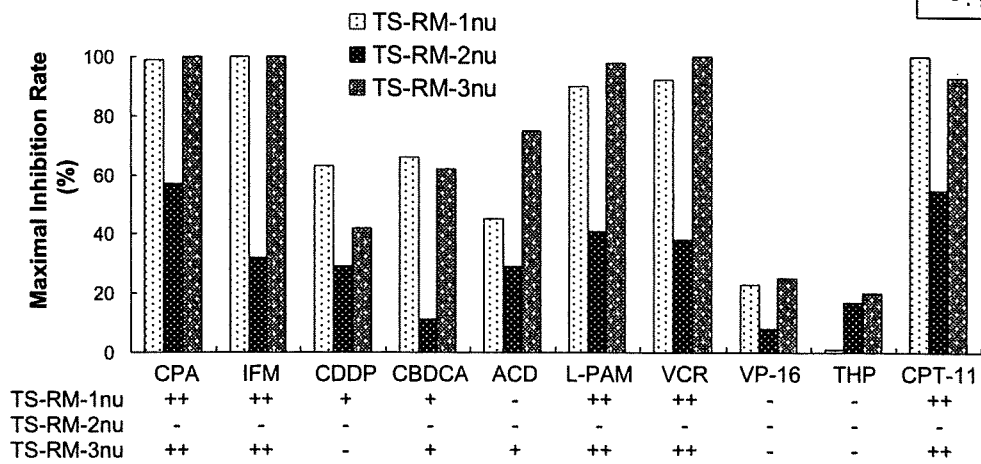


図1 ノードマウス移植 (A) ヒト神経芽腫および (B) ヒト横紋筋肉腫に対する抗腫瘍剤の最大腫瘍増殖抑制率と抗腫瘍効果判定

CPT-11 は CPA と並ぶ優れた腫瘍増殖抑制作用を有した。

CPA, cyclophosphamide; IFM, ifosfamide; CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; L-PAM, melphalan; VCR, vincristine; VP-16, etoposide; THP, pirarubicin; CPT-11, irinotecan; ACD, actinomycin D.

2~3 週間にわたって腫瘍の再増殖を認めなかった。一方 TS-N-2nu に対する低用量 CPT-11 連日投与の場合は、治療中にもかかわらず腫瘍の再増殖が始まった。

次に、低用量 CPT-11 の抗腫瘍効果を、qd×20 の場合と Houghton et al.⁹⁾ の報告に従って間に 1 週間以上の休薬期間を設けながら 1 か月以上かけて 20 回頻回投与する場合([(qd×5)2]2)とで比較した結果、qd×20 の TD₂ は検討した 4 腫瘍のうち 1 腫瘍で [(qd×5)2]2 より有意に延長され(表 2)、抗腫瘍効果は [(qd×5)2]2 の場合と同等以上であった。[(qd×5)2]2 では調べた 4 系統全てで休薬期間中に腫瘍が再増殖し始め、ヌ

ードマウス移植神経芽腫は 3 系統とも次の治療サイクルでの CPT-11 感受性が明らかに低下した(図 3)。

TS-N-2nu の [(qd×5)2]2 での TD₂ は休薬期間内にあり、通常用量・間欠投与の場合よりも有意に短かった(表 2)。

3) CPT-11 による副作用

マウスの体重減少は TS-N-5nu と TS-RM-6nu に対する通常用量 CPT-11・間欠投与の場合が最も大きく、低用量 CPT-11・頻回投与での最大体重減少率はいずれも 10% 未満であった(表 2)。全ての実験を通じてマウスの死亡はなかった。CPT-11 を投与すると、用量に関わら

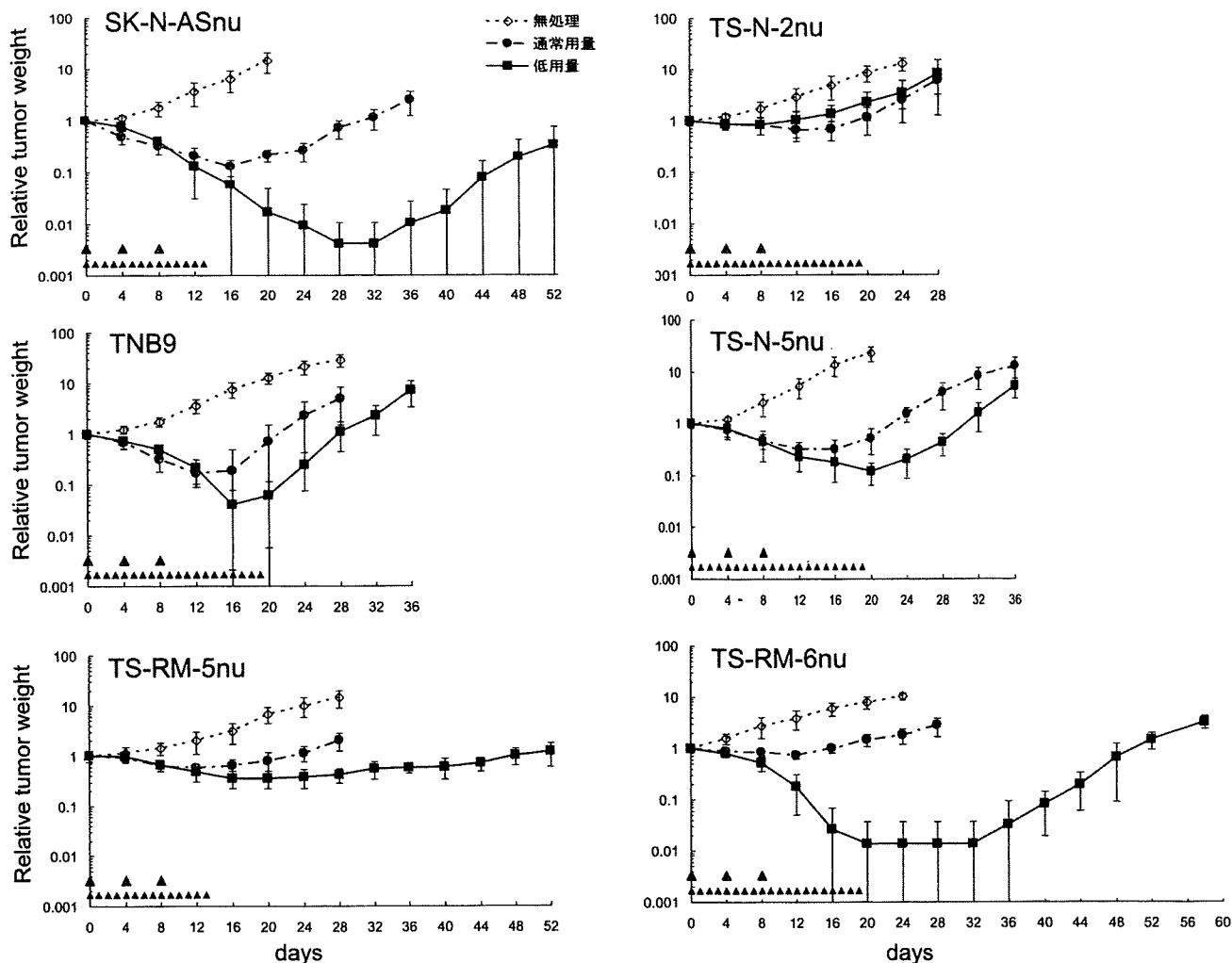


図2 ヌードマウス移植ヒト神経芽腫およびヒト横紋筋肉腫に対する通常用量 CPT-11 と低用量 CPT-11 の作用
 低用量 CPT-11・連日投与による抗腫瘍効果は調べた 6 系統中 5 系統で従来の投与方法よりも明らかに高かった。
 通常用量：LD₅₀ × 1/3, 59 mg CPT-11/kg/dose
 低用量：LD₅₀ × 1/30, 5.9 mg CPT-11/kg/dose

ずその都度、投与後 90 分以内にマウスのほぼ 80% に Kurita et al.⁸⁾ の定義によるスコア 1 の軽微な下痢(有形軟便)が観察された(表 3)。下痢は 4 時間以内に治まり、治療終了後の遅発性の下痢は全く認めなかった。通常用量 CPT-11・間欠投与による治療終了 24 時間後の白血球数は無治療の場合と比べて有意に減少していた(p<0.01)。

IV 考 察

ヌードマウス移植ヒト神経芽腫および横紋筋肉腫に対して通常用量・間欠投与での CPT-11 は CPA と並ぶ優れた腫瘍増殖抑制作用を有した。

CPA など主要な抗腫瘍剤の細胞増殖抑制効果の発現は用量依存性であるが、CPT-11 では時間依存性である¹⁰⁾。今回、実験に用いた CPT-11 の総投与量は通常用量・間欠投与では半数致死量であったのに対し低用量・連日投与ではその 1/2 未満~2/3 で、後者はより少ない総投与量で前者と同等あるいは有意にそれ以上の抗腫瘍効果を示した。同じトポイソメラーゼ I 阻害作用をもつカンプトテシン類でも同様の結果が得られている^{9,11,12)}。Houghton et al.⁹⁾ はヌードマウス移植小児横紋筋肉腫 6 系統を含む 21 移植腫瘍系に CPT-11 を 1 治療サイクル(qd×5)2 で投与し、

表2 CPT-11の投与スケジュールとマウスの最大体重減少率および腫瘍倍加時間

ヌードマウス移植腫瘍	CPT-11		最大体重減少率(%)	腫瘍倍加時間(日)			
	用量, 投与スケジュール	総投与量					
神経芽腫	SK-N-Asnu	0	0	9.5±2.3] $p < 0.001$		
		通常用量, q4d×3	LD ₅₀	35.5±2.6			
		低用量, qd×14	< LD ₅₀ ×1/2	>52.0			
	TNB9	0	0		8.9±1.9] $p = 0.0077$	
			通常用量, q4d×3	LD ₅₀	6		25.3±3.8
			低用量, qd×20	LD ₅₀ ×2/3	2		31.6±2.7
	TS-N-2nu	0	0		6	22.4±7.6] $p = 0.0318$
			低用量, [(qd×5)2]2	LD ₅₀ ×2/3	6		
			通常用量, q4d×3	LD ₅₀	4	23.0±2.4	
TS-N-5nu	0	0		8	21.2±4.3] $p = 0.412$	
		低用量, qd×20	LD ₅₀ ×2/3	8	16.6±2.7		
		低用量, [(qd×5)2]2	LD ₅₀ ×2/3	5			
TS-N-5nu	0	0		11	7.1±1.1] $p < 0.001$	
		通常用量, q4d×3	LD ₅₀	11	25.8±1.9		
		低用量, qd×20	LD ₅₀ ×2/3	9	33.1±1.2		
TS-N-5nu	0	0		8	36.5±4.6] $p = 0.133$	
		低用量, [(qd×5)2]2	LD ₅₀ ×2/3	8			
		通常用量, q4d×3	LD ₅₀	2	28.0±2.1		
横紋筋肉腫	TS-RM-5nu	0	0		11.8±1.5] $p < 0.001$	
		通常用量, q4d×3	LD ₅₀	2	28.0±2.1		
		低用量, qd×14	< LD ₅₀ ×1/2	3	> 52.0		
TS-RM-6nu	0	0		11	7.0±2.4] $p < 0.001$	
		通常用量, q4d×3	LD ₅₀	11	23.6±2.9		
		低用量, qd×20	LD ₅₀ ×2/3	8	53.7±1.7		
TS-RM-6nu	0	0		2	54.5±1.8] $p = 0.439$	
		低用量, [(qd×5)2]2	LD ₅₀ ×2/3	2			
		通常用量, q4d×3	LD ₅₀	2	54.5±1.8		

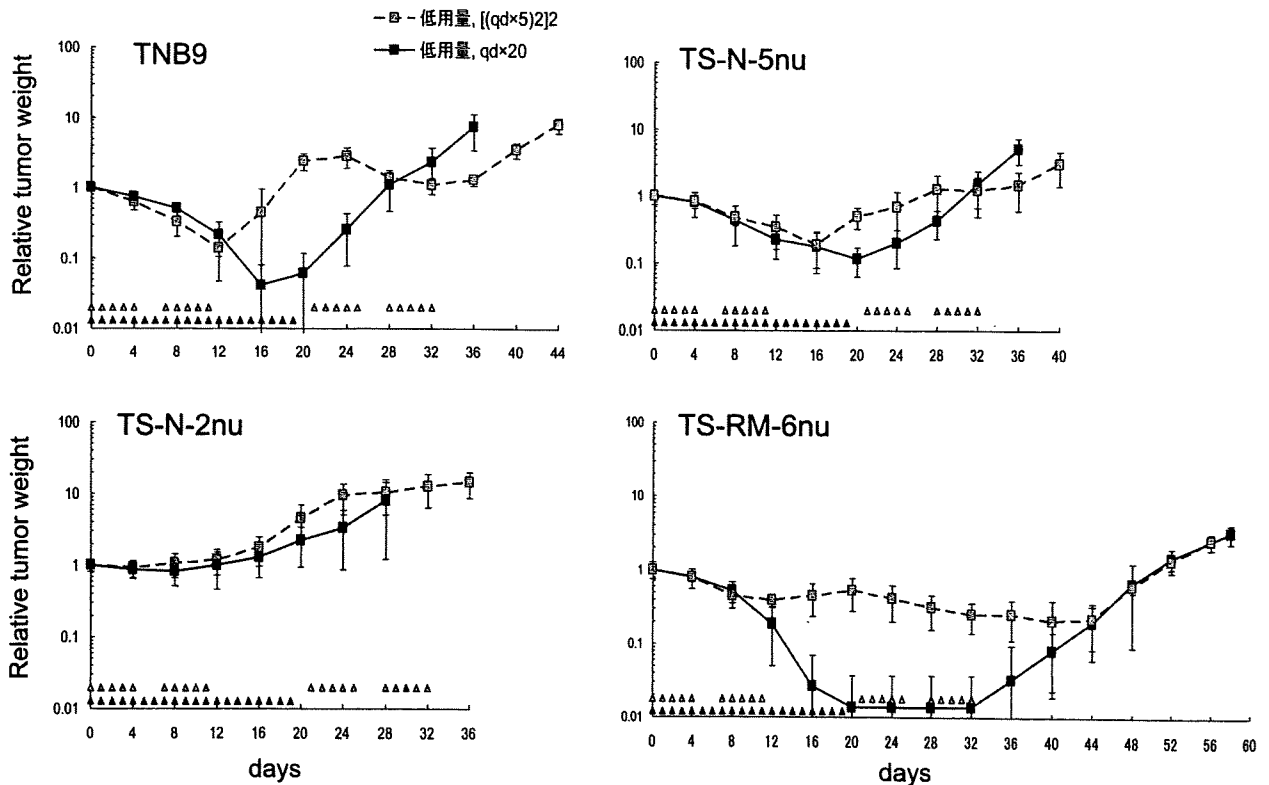


図3 ヌードマウス移植ヒト神経芽腫およびヒト横紋筋肉腫に対する低用量CPT-11の作用
 qd×20による腫瘍倍加時間は休薬期間を入れた投与方法の場合と同等かそれ以上であった。
 [(qd×5)2]2: 週5日連続・2週間連続投与, のサイクルを3週間ごとに2回。
 qd×20: 20日間連日投与

表3 CPT-11 投与による下痢の発生頻度および白血球数の変化

CPT-11 用量, 投与スケジュール	匹数	CPT-11 投与後の 下痢発生頻度 (%)	白血球数 $\times 10^2/\mu\text{l}$		
			治療終了後の日数		
			1	7	14
無処理コントロール	4	0	71 \pm 13		
通常用量, q4d \times 3	3	78 \pm 19	30 \pm 6*	52 \pm 16	84 \pm 16
低用量, qd \times 20	3	82 \pm 12	93 \pm 33	73 \pm 20	73 \pm 16

* $p < 0.01$, 無処理のコントロールとの比較

高い抗腫瘍効果を得た。3週間ごとのサイクルを3回繰り返したときのMTDは10 mg/kg/doseであった。我々は5.9 mg CPT-11/kg/doseで[(qd \times 5) \times 2]2の方法と、それとは異なって休薬期間を設けないqd \times 20での抗腫瘍効果を比較し、後者の連日投与方法の方でより腫瘍の縮小が得られ、TD₂は同等以上に延長されることを見出した。ただし、特にヌードマウス移植神経芽腫は低用量CPT-11での連日治療終了後すぐに再増殖し始めた。

CPT-11投与により時にヒトで引き起こされる重篤な好中球減少や下痢はCPT-11の活性代謝物であるSN-38のグルクロン酸抱合能の低下と関連している^{13,14}。マウスにCPT-11を投与すると、投与用量に関わらずその都度ほぼ80%の頻度で急性の下痢が認められたがいずれも軽微で、臨床で問題になる遅発性の下痢は全く見られなかった。低用量CPT-11・qd \times 20の治療によるマウスの最大体重減少率は1週間の休薬期間を設ける[(qd \times 5) \times 2]2の場合と比べて必ずしも高くなく、qd \times 20治療後の白血球数は無処理の対照群と変わらなかった。

CPT-11の*in vivo*での低用量・頻回投与あるいは連日投与が抗腫瘍効果を高めることがHoughton et alの研究でも我々の研究結果でも確認できたので、我々はすでに臨床でCPT-11を従来の3日間連日投与からHoughton et alに従った投与方法や低用量で長期に投与する方法に改め、明らかな有効性の向上をみている(未発表データ)。現在は12時間投与あるいは24時間の連続投与を試みている。Osone et al.¹⁵も末期神経芽腫患児にCPT-11の低用量・頻回投与を行い、その有

効性と患児のQOLの著明な改善を報告した。

CPT-11は*in vivo*非常に優れた抗腫瘍作用を有するが単剤では腫瘍の治療は困難である。今後は低用量CPT-11のさらなる長期投与やそれと併用して相乗的な抗腫瘍効果が期待できる抗腫瘍剤、および、我々が報告¹⁶)した鎮痛・抗炎症薬であるcelecoxibのようなmodulator薬剤の探索が急務である。

文 献

- 1) Wall ME, et al: Plant Antitumor agents I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *Am Chem Soc*, 88: 3888-3890, 1966
- 2) Hsian YH, et al: Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem*, 260: 14873-14878, 1985
- 3) Kunimoto T, et al: Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors. *Cancer Res*, 47: 5944-5947, 1987
- 4) Toffoli G, et al: Pharmacogenetics of Irinotecan. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 3: 225-237, 2003
- 5) Hahn KK, et al: Pharmacogenetics and irinotecan therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 63: 2211-2217, 2006
- 6) Geran RI, et al: Protocols for screening chemical agents and natural products against tumors and biological systems. *Cancer Chemother Rep*, 3: 51-61, 1972

- 7) Ovejera AA, et al: Chemotherapy of human tumor xenografts in genetically athymic mice. *Ann Clin Lab Sci*, 8 : 50-56, 1978
- 8) Kurita A, et al: Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 46 : 211-220, 2000
- 9) Houghton PJ, et al: Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 36 : 393-403, 1995
- 10) Kawato Y, et al: Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res*, 51 : 4187-4191, 1991
- 11) O'Leary J, Muggia FM: Camptothecins: a review of their development and schedules of administration. *Eur J Cancer*, 34 : 1500-1508, 1998
- 12) Rapisarda A, et al: Schedule-dependent inhibition of hypoxia-inducible factor-1 α protein accumulation, angiogenesis, and tumor growth by topotecan in U251-HRE glioblastoma xenografts. *Cancer Res*, 64 : 6845-6848, 2004
- 13) Innocenti F, et al: Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*, 22 : 1382-1388, 2004
- 14) Palomaki GE, et al: Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genet Med*, 11 : 21-34, 2009
- 15) Osone S, et al: Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 30 : 853-856, 2008
- 16) Kaneko M, et al: Prolonged low-dose administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib enhances the antitumor activity of irinotecan against neuroblastoma xenografts. *Cancer Sci*, 100 : 2193-2201, 2009

Antitumor effects of irinotecan (CPT-11) against human neuroblastoma and rhabdomyosarcoma xenografts in nude mice

Setsuko KANEKO¹⁾, Michio KANEKO

1) Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

Among 10 antitumor drugs, i. e., cyclophosphamide, ifosfamide, cisplatin, carboplatin, melphalan, vincristine, etoposide, pirarubicin, actinomycin D and irinotecan (CPT-11), a semisynthetic derivative of camptothecin with topoisomerase I inhibitory activity, CPT-11 and cyclophosphamide were the most effective against three human neuroblastoma and three childhood rhabdomyosarcoma xenografts in nude mice when they were administered in conventional doses ($LD_{50} \times 1/3$ per dose), three times at 4-day intervals. Treatment with low-dose ($LD_{50} \times 1/30$ per dose, 5.9 mg/kg/dose) CPT-11 daily for 14 or 20 days was significantly more effective against 5 xenografted tumors out of the 6 compared to intermittent administration of conventional-dose CPT-11. Low-dose protracted CPT-11 administered without a long resting period had the most successful antitumor activity. CPT-11 induced an acute diarrhea score of 1 in approximately 80% of the mice at every injection, irrespective of the administered dose. However, no CPT-11-induced delayed diarrhea was observed. The daily low-dose schedule of CPT-11 therapy caused no substantial body weight loss nor reduced white blood cell count in mice.

Key Words: neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, xenograft, CPT-11, antitumor effect

Case Report

A CASE SERIES OF CHILDREN WITH HIGH-RISK METASTATIC NEUROBLASTOMA TREATED WITH A NOVEL TREATMENT STRATEGY CONSISTING OF POSTPONED PRIMARY SURGERY UNTIL THE END OF SYSTEMIC CHEMOTHERAPY INCLUDING HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY

Yoshiko Hashii, MD, PhD, Takeshi Kusafuka, MD, PhD, Hideaki Ohta, MD, PhD, Akihiro Yoneda, MD, PhD, and Yuko Osugi, MD, PhD □ *Departments of Pediatrics and Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan*

Yasutsugu Kobayashi, MD, PhD □ *Department of Pathology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan*

Masahiro Fukuzawa, MD, PhD, and Junichi Hara, MD, PhD □ *Departments of Pediatrics and Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan*

□ *The aim of this study was to clarify the feasibility of a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery till the end of systemic chemotherapy including HDC without interruption by local therapy for neuroblastoma patients at a high risk for relapse. After induction chemotherapy, patients received double conditioning HDC consisting of thiotepa and melphalan. Radical surgery was applied to local lesions. Irradiation was not applied to any lesions. Eleven consecutive pediatric neuroblastoma patients were treated according to this strategy. Seven of 11 patients remained in complete remission for 21(171) months. This treatment strategy seems feasible and a further study is warranted.*

Keywords delayed primary surgery, high-dose chemotherapy, high-risk neuroblastoma, melphalan, thiotepa

Advanced neuroblastoma is a systemic disease that spreads to the whole body, including the bone marrow, liver, lymph nodes, and bones. Morphologic or radiologic methods only detect metastases larger than a certain size. This indicates that high-risk neuroblastoma should be considered as a

Received 16 April 2007; accepted 19 March 2008.

We thank Yutaka Hamasaki, Shizuoka Children's Hospital, for histological review.

Address correspondence to Dr. Yoshiko Hashii, Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan E-mail: yhashii@ped.med.osaka-u.ac.jp

systemic disease and that an increase of chemotherapy intensity is a premise for the improvement of treatment outcome. Indeed, the only method that has been proven to significantly improve survival is strengthening of chemotherapy intensity, including high-dose chemotherapy (HDC) with stem cell rescue. Thus, HDC with stem cell salvage following intensive induction chemotherapy has been widely accepted as being required for neuroblastoma treatment in high-risk groups, and treatment results have improved [1–5]. However, the 5-year event-free survival (EFS) rate is 30–40% and remains unsatisfactory despite various intensive efforts [3–5].

Neuroblastoma cells acquire resistance to chemotherapy in the early stages of treatment: it is therefore a premise for attaining a cure to eradicate tumor cells before they acquire chemotherapy resistance. We therefore assumed that interruption of systemic chemotherapy and/or reduction of dose intensity by surgery and radiotherapy might promote acquisition of drug resistance by malignant cells and clonal evolution. We also assumed that intensive chemotherapy combined with potent HDC might enable us to postpone local therapy until after the completion of all systemic chemotherapies. Based on this hypothesis, we postponed local therapy until the completion of all systemic chemotherapies, which made it possible to administer intensive chemotherapy in a shorter period of time and increase chemotherapy intensity without interruption of chemotherapy. As local therapy, surgery for the primary focus and residual metastases was finally performed at completion of treatment and response to chemotherapy was then evaluated pathologically.

With respect to local therapy, no difference has been observed in the EFS rate between gross total resection and partial resection in prospective studies despite a decrease in local recurrence rate with gross total resection [6, 7]. In a similar manner, local radiotherapy has been clearly shown to reduce local recurrence [8], but its contribution to the improvement of EFS has not been proven [9, 10]. Thus, though extensive local therapy reduces the local recurrence rate, it does not significantly contribute to increased survival. Since we assumed the significance of local surgery might increase under sufficient control of systemic disease, gross total resection was attempted in all patients. Radiotherapy was not performed because of the acute adverse effects and late complications following intensive chemotherapy. We report the results of this novel treatment approach in a consecutive series of 11 children (1992–2005) with high-risk abdominal neuroblastoma.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Eleven consecutive pediatric patients with abdominal and mediastinum neuroblastoma at high risk for relapse were treated according to the

current treatment strategy. The high-risk category includes International Neuroblastoma Staging System (INSS) stage 4 for patients aged ≥ 1 year and MYCN⁺ stage 4 for those aged < 1 year. Table 1 summarizes the clinical data for the 11 patients (6 males; 1 aged < 1 year; age range 6–64 months (median, 33 months)). Amplification of the MYCN gene was analyzed in primary tumors at first surgery in 8 patients and in bone marrow samples for the other 3. Six patients had MYCN amplification and 5 had no amplification by fluorescence in situ hybridization analysis. Seven of 8 patients who underwent biopsy of primary tumor or metastatic lymph nodes had unfavorable histopathological findings. Eight patients had poorly differentiated neuroblastoma and 1 had undifferentiated neuroblastoma according to the International Neuroblastoma Pathology Classification. Three patients (#6, #8, and #11) did not undergo biopsy at the outset but histological confirmation was performed in patient 6 at final surgery.

Induction Chemotherapy

For induction chemotherapy, we basically employed the new A1 regimen (cyclophosphamide (CPA) 1.2 g/m², etoposide (VP-16) 100 mg/m² \times 5, tetrahydropyranil-adriamycin (THP-ADR) 40 mg/m², and cisplatin (CDDP) 90 mg/m²) or the 98A3 regimen (CPA 1.2 g/m² \times 2, CDDP 90 mg/m², THP-ADR 40 mg/m², and vincristine (VCR) 1.5 mg/m²). We administered newA1 or 98A3 regimen every 4 weeks. Three patients received carboplatin (CBDCA) instead of CDDP because of insufficient renal function. Irinotecan was additionally administered to 4 patients [11]. Induction chemotherapy was administered for 3–6 courses, principally until normalization of tumor markers (neuron-specific enolase (NSE), vanillyl-mandelic acid (VMA), and homovanillic acid (HVA)) and disappearance of distant metastases. The disappearance of metastasis was evaluated by computed tomography, technetium-99 bone scan, bilateral bone marrow aspiration, and iodine-123 metaiodobenzyl-guanidine scan.

High-Dose Chemotherapy

After induction chemotherapy, patients received a double-conditioning regimen of 2 cycles of high-dose chemotherapy (HDC) consisting of thiotepa and melphalan [12]. Patients aged ≥ 2 years received 800–1000 mg/m² of thiotepa and 280–300 mg/m² of melphalan, and patients aged < 2 years at HDC received 32 mg/kg of thiotepa and 6 mg/kg of melphalan. This HDC regimen consisted of 2 cycles of administration of thiotepa and melphalan with a 1-week interval; thiotepa (140–200 mg/m²/day) and melphalan (50–75 mg/m²/day) were administered on days -11, -10, -4 and -3. When creatinine clearance (Ccr) was < 90 mL/min/1.73m² in

TABLE 1 Characteristics of Patients with Stage 4 Neuroblastoma

Patient	Age (mo.)	Gender	Primary site	INSS stage	Metastatic site at diagnosis	MYCN	Histology		
							INPC	Shimada	
1	25	F	Adrenal	4	LN, B, BM	no amp	Poorly diff. NB		UH
2	53	M	Adrenal	4	LN, B	no amp	Poorly diff. NB + GN		UH
3	20	M	Adrenal	4	LN, B, BM, Lu	14	Undiff. NB		UH
4	19	M	Adrenal	4	LN, B	>20	Poorly diff. NB		UH
5	6	M	Adrenal	4	LN, BM, L	12	Poorly diff. NB		FH
6	48	F	Adrenal	4	LN, B, BM	20	N.E.		N.E.
7	29	F	Adrenal	4	LN, B, BM	>10	Poorly diff. NB		UH
8	33	M	Adrenal	4	LN, B, BM	>10	N.E.		N.E.
9	54	M	Retroperitoneum	4	LN, B, BM	no amp	Poorly diff. NB		UH
10	64	F	Retroperitoneum	4	LN (mediastinum)	no amp	Poorly diff. NB		UH
11	49	F	Mediastinum	4	B, BM	no amp	N.E.		N.E.

Note. B, bone; BM, bone marrow; F, female; FH, favorable histology; GN, ganglioneuroblastoma; INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification; L, liver; LN, lymph node; Lu, lung; M, male; N.E., not evaluable; Poorly diff. NB, poorly differentiated neuroblastoma; UH, unfavorable histology; Undiff. NB, undifferentiated neuroblastoma.