

Table 16.3: A simplified comparison of risk factors for high- and low-risk neuroblastoma by Tsuchida and La Quaglia⁸⁰

Parameter	High-risk	Low-risk
Age	> 1 year, especially > 2 years	< 1 year
Stage	INSS IV, some III	INSS I, II, III, IV-S
MYCN status	> 10 copies	9 copies, especially < 3 copies
1p36 deletion	Present	Absent
Shimada classification	Unfavorable	Favorable
Ploidy	Diploid	Hyperploid
Trk-A expression	Absent	Present
Ferritin at diagnosis	> 143-150 ng/ml	< 143-150 ng/ml

Chemotherapy

Numerous chemotherapeutic protocols have been proposed and utilized worldwide for advanced neuroblastoma.⁸⁶

Different induction chemotherapeutic regimens were used in Japan from March 1991 to May 1998 based on MYCN amplification status (Table 16.4).⁸⁷ Researchers were requested to perform a biopsy before treatment and to treat all stage IV patients with one cycle of regimen new A₁ while awaiting the results of Southern blot analysis of the MYCN oncogene. When the tumor was found to contain more than 10 copies of MYCN, patients received five courses of regimen A₃ until a total of six cycles was reached. On the other hand, if it was found to contain fewer than 9 copies of MYCN, patients received further courses of regimen new A₁ until a total six cycles was reached. Both regimen new A₁ and

regimen A₃ were well tolerated with acceptable complications.⁸⁷ Matthay and her associates used an induction chemotherapeutic regimen similar to this (Table 16.4),⁸⁸ but they used a single regimen for both MYCN-amplified and unamplified neuroblastomas.

Surgery

Radical surgery is performed during the first six cycles of induction chemotherapy. It seems ideal to operate after the fourth or fifth cycle of intensive induction chemotherapy. There are some controversies regarding the timing of surgery, operative methods, and value of surgical resection in high-risk neuroblastoma.⁸⁰

Excision of the primary tumor and retroperitoneal lymph node dissection are carried out systematically in the six sections defined by the authors, as shown in Figure 16.11.⁸⁹ These include areas to the left of the abdominal aorta (1+2); between the aorta and vena cava (3+4); and to the right of the vena cava (5+6); with further subdivision according to the level of the renal vein. When the tumor occurs on the left, dissection begins at the common iliac lymph nodes and moves upward after exploring the left common or external iliac artery and dissecting its adventitia longitudinally along the middle (section 1). During this process, neuroblastoma in the left adrenal gland is removed, but every effort should be made to preserve the left kidney.

The inferior and superior mesenteric arteries and the celiac axis are encountered in that order during dissection. Lymph nodes located on the right side of these arteries are not removed at this time, but are left in place for the following step. During dissection, care is taken not to damage the left renal artery and its adventitia; dissection stops at the outer sheath and a small sponge soaked in procaine chloride is left in place during the procedure. Next, the dissection proceeds to the suprarenal region (section 2).

Table 16.4: Induction chemotherapy regimens (Kaneko et al. from 1991 to 1998⁸⁷)

Regimen new A₁

Cyclophosphamide 1,200 mg/m² day 1
 THP-adriamycin 40 mg/m² day 3
 Etoposide 100 mg/m²/day days 1, 2, 3, 4, 5
 Cisplatin 90 mg/m² day 5

Regimen A₃

Cyclophosphamide 1,200 mg/m²/day days 1, 2
 THP-adriamycin 40 mg/m² day 3
 Etoposide 100 mg/m²/day days 1, 2, 3, 4, 5
 Cisplatin 25 mg/m²/day days 1, 2, 3, 4, 5 (continuous)
 Matthay et al from 1991 to 1996⁸⁸

Regimen

Cisplatin 60 mg/m² day 1
 Adriamycin 30 mg/m² day 3
 Etoposide 100 mg/m²/day days 3, 6
 Cyclophosphamide 1,200 mg/m²/day days 4, 5

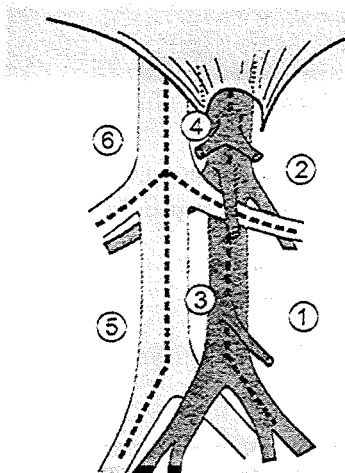


Figure 16.11: Retroperitoneal lymph nodes divided into six sections^{80,89}

Dissection of the infrarenal lymph nodes located between the aorta and the vena cava (section 3) is also carried out from the left side. It begins at the level of the aortic bifurcation and moves upward. This dissection can commence from the right side when the tumor originates on that side, and the right retroperitoneal space is entered first, after deflecting the ascending colon and duodenum. Dissection of the suprarenal lymph nodes between the aorta and the vena cava (section 4) is accomplished during the final stage of the surgery.

To facilitate dissection of the infrarenal lymph nodes to the right of the vena cava (section 5), the ascending colon and the duodenum are now deflected to the midline. Dissection of section 5 begins from the right common iliac lymph nodes upward and is completed at the level of the right renal vein. After mobilizing the right lobe of the liver, the right suprarenal lymph nodes (section 6) are dissected up to the insertion of the right diaphragm.^{80,89}

Miyauchi and coworkers confirmed histologically that removal of the contralateral retroperitoneal lymph node is mandatory in advanced neuroblastoma.⁹⁰ In 12

patients in whom neuroblastoma originated on the left side, metastases were found histologically in the lymph nodes lateral to the aorta (sections 1+2) in all. In the lymph nodes between the aorta and the vena cava (sections 3+4) metastases were positive 11 of the 12, while in the lymph nodes lateral to the vena cava (sections 5+6) one of 7 contained neuroblastoma (Table 16.5). In 5 patients with a right-sided neuroblastoma, all the lymph nodes lateral to the vena cava (sections 5+6) and between the vena cava and the aorta (sections 3+4) had histological evidence of metastases. In addition, four of the five had metastases in the lymph nodes lateral to the aorta (sections 1+2) (Table 16.5).⁹⁰

Patients who undergo radical excision of primary tumor and retroperitoneal lymph nodes should be managed carefully during the postoperative period.

The value of surgical resection in high-risk neuroblastoma is not great. Although the authors have confirmed its value statistically,⁹¹ it should be kept in mind that radical surgery only minimizes the incidence of local recurrence after intensive treatment including autologous bone marrow transplantation (ABMT).⁹² The low incidence of local recurrence was previously verified in the authors' series, because local recurrence has been encountered very rarely.

Radiation

Neuroblastoma is radiosensitive.⁹³ Local recurrence of a primary high-risk neuroblastoma is decreased by radiotherapy to the site (25-30 Gy) to the site, particularly when high-dose chemotherapy is also administered.⁹⁴ Total body irradiation may be used prior to autologous bone marrow transplantation, but is not used by some institutions.

Intraoperative radiation therapy has advantages over conventional external irradiation because all necessary doses are delivered to the tumor bed at one time only.⁹⁵ However, the radiation field of intraoperative irradiation is usually smaller than that in conventional external irradiation.⁸⁹

Table 16.5: Lymph node metastases identified at radical surgery⁹⁰

Primary tumor occurring on the right side (5 patients) Positive metastases in lymph nodes			Primary tumor occurring on the left side (12 patients) Positive metastases in lymph nodes		
Right	Middle	Left	Right	Middle	Left
5/5	5/5	4/5	1/7	11/12	12/12

Right refers to nodes lateral to the vena cava; middle refers to nodes between the vena cava and aorta; and left refers to nodes lateral to the abdominal aorta.

Bone Marrow Transplantation

The safety of ABMT is increased by purging tumor cells from the harvested marrow with the use of immunobeads coupled with monoclonal antibodies.⁹⁶ Allogeneic transplantation does not require purging but strict immunologic compatibility between graft and host must be present, and therefore this is not used widely. The effects of ABMT have been confirmed and were reported by Matthay and her associates.⁸⁸ It should be remembered that ABMT is effective only when complete remission (CR) or near CR is achieved with high-dose induction chemotherapy and surgery.⁹⁷ Some institutions use tandem ABMT, but its value over conventional ABMT has not yet been confirmed.

Results of Treatment of High-risk Neuroblastoma

Not all patients with high-risk neuroblastoma will die, even though their tumors have more than 10 copies of *MYCN*. From January 1985 to September 1993, 66 patients with neuroblastoma containing more than 10 copies of *MYCN* were treated in the Study Group of Japan. Five of 9 patients with stage III disease, 13 of 55 with stage IV, and one of 11 with stage IV-S survived for at least 66 months. It is interesting that all but one patient who survived for more than 66 months underwent ABMT. In total, 19 (28.8%) of 66 patients were long-term survivors for more than 66 months.⁹⁸ Further improvement in treatment results is expected.

NEW THERAPY

MIBG Treatment

Both ¹²⁵I and ¹³¹I-MIBG are reported to be effective against high-risk neuroblastoma.^{99,100} Preoperative treatment of stage III or IV tumors with ¹³¹I-MIBG resulted in a 95 percent reduction in tumor size in more than 50 percent of patients with minimal toxicity; only 20 percent showed no appreciable change.¹⁰¹ It appears that preoperative radioactive MIBG treatment may be equal to induction chemotherapy with less toxicity. The use of MIBG is, however, not widespread in the United States and Japan.

New Agents

Irinotecan (CPT-11) is a new agent for the treatment of high-risk neuroblastoma. So far, phase I clinical trials have been completed in the United States, France, and

Japan.^{102,103} Inclusion of human endostatin in the treatment of high-risk neuroblastoma is expected¹⁰⁴ as well as that of TNP-470, a synthetic analogue of a natural product of *Aspergillus fumigatus*.^{105,106}

LATE EFFECTS AND SECOND MALIGNANCIES

Meadows and Tsunematsu reported that the late effects of treatment of high-risk neuroblastoma are not significant. They reported that 19 of 790 patients with neuroblastoma developed a second malignancy; 7 of the 19 developed carcinoma of the thyroid. In the Japanese Childhood Second Leukemia Registry, 15 of 98 cases occurred in neuroblastoma survivors. However, the incidence of secondary leukemia is thought to be low.¹⁰⁷

REFERENCES

1. Evans AE. Neuroblastoma: A historical perspective 1864-1988. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA (Eds): Neuroblastoma. Amsterdam, Elsevier, 2000;1-7.
2. Tsuchida Y, Ikeda H, Shitara T, et al. Evaluation of the results of neuroblastoma screening at six months of age. Med Pediatr Oncol 2000;34:80-81.
3. Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebenniere. In die Krankhaften Geschwulste, Vol. 11. Berlin, August Hirschwald, 1865, 149-150.
4. Pepper W. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal. Am J Med Soc 1901;121:287-99.
5. Hutchinson R. On supraarenal sarcoma in children with metastases in the skull. Q J Med 1907;1:33-9.
6. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. J Exp Med 1910;12:556-61.
7. Le Douarin NM. The Neural Crest, 2nd Edition. Cambridge, Cambridge University Press, 1999.
8. Le Douarin NM, Renaud D, Teillet MA, et al. Cholinergic differentiation of presumptive adrenergic neuroblasts in interspecific chimeras after heterotopic transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:728-32.
9. Le Douarin NM, Teillet MA, Ziller C, et al. Adrenergic differentiation of cells of the cholinergic ciliary and Remak ganglia in avian embryo after *in vivo* transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 1978;75:2030-4.
10. Tsuchida Y, Yokomori K, Morikawa J, et al. Differential assay of choline acetyltransferase activity in human neuroblastoma and cloned adrenergic neuroblastoma of mouse. Gann 1982;73:21-6.
11. Yokomori K, Tsuchida Y, Saito S. Tyrosine hydroxylase and choline acetyltransferase activity in human neuroblastoma. Cancer 1983;52:263-72.
12. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced stage disease. Science 1984;244:1121-4.
13. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. N Engl J Med 1985;313:1111-6.

14. Cohn SL, Salwen H, Quasney NW, et al. Prolonged N-myc protein half-life in a neuroblastoma cell line lacking N-myc amplification. *Oncogene* 1990;5:1821-27.
15. Wada RK, Seeger RC, Brodeur GM, et al. Human neuroblastoma cell lines that express N-myc without gene amplification. *Cancer* 1993;72:3346-54.
16. Tsuchida Y, Hemmi H, Inoue A, et al. Genetic clinical markers of human neuroblastoma with special reference to N-myc oncogene: Amplified or not amplified? *Tumor Biol* 1996;17:65-74.
17. Marris J, Matthay KK. Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2264-79.
18. Speleman F, Bown N. 17q gain in neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000;113-24.
19. Suzuki T, Yokota J, Mugishima H, et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 14q in neuroblastoma. *Cancer Res* 1989;49:1095-8.
20. Takita J, Hayashi Y, Takei K, et al. Allelic imbalance on chromosome 18 in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2000; 36:508-13.
21. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:581-91.
22. Ambros IM, Zellner A, Roald B, et al. Role of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996;334:1505-11.
23. Nakagawara A, Kogner P. Expression and function of *Trk* and its related genes in human neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000, pp 147-157.
24. Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, et al. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993;328:847-54.
25. Kwiatkowski JL, Rutkowski JL, Yamashiro DJ, et al. Schwann cell-conditioned medium promotes neuroblastoma survival and differentiation. *Cancer Res* 1998; 58:4602-6.
26. Nakagawara A, Azar CG, Scavarda NJ, et al. Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastoma. *Mol Cell Biol* 1994;14:759-67.
27. Ikeda H, Hirato J, Akami M, et al. Massive apoptosis detected by *in situ* DNA nick end labeling in neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:649-55.
28. Ikeda H, Castle VP. Apoptosis in neuroblastoma and pathways involving bcl-2 and caspases, in Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000, pp 197-205.
29. Nakagawara A, Nakamura Y, Ikeda H, et al. High levels of expression and nuclear localization of interleukin-1 β converting enzyme (ICE) and CPP32 in favorable human neuroblastoma. *Cancer Res* 1997;57:4578-84.
30. Ikeda H, Nakamura Y, Hiwasa T, et al. Interleukin-1 β converting enzyme (ICE) is preferentially expressed in neuroblastoma with favourable prognosis. *Eur J Cancer* 1997;33:2081-3.
31. Hiyama E, Reynolds CP. Telomerase as a biological and prognostic marker in neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 159-74.
32. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, et al. Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1995;1:249-55.
33. Reynolds CP, Zuo JJ, Kim NW, et al. Telomerase expression in primary neuroblastomas. *Eur J Cancer* 1997;33:1929-31.
34. Thomas SM, DeMarco M, D'Arcangelo G, et al. Ras is essential for nerve growth factor- and phorbol ester-induced tyrosine phosphorylation of MAP kinases. *Cell* 1992;68:1031-40.
35. Tanaka T, Slamon DJ, Shimada H, et al. A significant association of Ha-ras p21 in neuroblastoma cells with patient prognosis: A retrospective study of 103 cases. *Cancer* 1991;68:1296-302.
36. Tanaka T, Sugimoto T, Sawada T. Prognostic discrimination among neuroblastomas according to Ha-ras/trkA gene expression. *Cancer* 1998;83:1626-33.
37. Chan HSL, Haddad G, Thorner PS, et al. P-glycoprotein expression as a predictor of the outcome of therapy for neuroblastoma. *N Engl J Med* 1991;325:1608-14.
38. Obana K, Hashizume K. Expression of multidrug resistance-related P-glycoprotein shows good prognosis in neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1997;32:420-22.
39. Haber M, Bordow SB, Haber PS, et al. The prognostic value of *MDR1* gene expression in primary untreated neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997;33:2031-6.
40. Norris MD, Bordow SB, Marshall GM, et al. Expression of the gene for multidrug-resistance-associated protein and outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996;334:231-8.
41. Brodeur GM, Ambros PF. Genetic and biological markers of prognosis in neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 355-69.
42. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. Higher doses in chemotherapy may treat away the effect of *MYCN* amplification in patients with high-risk neuroblastoma. *Int J Cancer* (submitted).
43. Granata C, Fagnani AM, Gambini C, et al. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg* 2000;35:88-91.
44. Mugishima H, Sakurai M. Symptoms of neuroblastoma: Paraneoplastic syndromes. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000;293-301.
45. Lee LCL, Broadbent V, Kelsall W. Neuroblastoma in an infant revealing middle aortic syndrome. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:150-2.
46. Bjellerup P, Theodorsson E, Kogner P. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide (VIP) in neuroblastoma and ganglioneuroma: Chromatographic characterisation and release during surgery. *Eur J Cancer* 1995;31:481-5.
47. Shapiro B, Shulkin BL, Hutchinson RJ, et al. Location of neuroblastoma in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Nucl Biol Med* 1994;38:545-55.
48. Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:250-4.
49. Robertson CM, Tyrrell JC, Pritchard J. Familial neural crest tumors. *Eur J Pediatr* 1991;150:789-92.
50. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-77.
51. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-72.
52. Tsuchida Y, Honna T, Iwanaka T, et al. Serial determination of serum neuron-specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. *J Pediatr Surg* 1987;22:419-24.
53. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma: Children's Cancer Study Group A. *Cancer* 1971;27:374-8.
54. Black CT, Haase GM. Neuroblastoma and other adrenal tumors. In Carachi R, Azmy A, Grosfeld JL, (Eds): *The Surgery of Childhood Tumors*. London, Arnold, 1999; 140-77.

55. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405-16.
56. Slovis TL, Meza MP, Cushing B, et al. Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? *Pediatr Radiol* 1997;27:273-5.
57. Bousvaros A, Kirks DR, Grosman H. Imaging of neuro-blastoma: an overview. *Pediatr Radiol* 1986;16:89-106.
58. Amundson GM, Trevenen CL, Mueller DL, et al. Neuroblastoma: a specific sonographic tissue pattern. *Am J Roentgenol* 1987;148:943-5.
59. Leonidas JC, Berdon W. The adrenal gland: the neonate and young infant. In Silverman HN, Ku HN, (Eds): *Caffey's Pediatric X-ray Diagnosis*, 9th ed, Vol 2. St. Louis, Mosby, 1993;2141-4.
60. Vazquez E, Enriquez G, Castellote A, et al. US, CT, and MR imaging of neck lesions in children. *Radiographics* 1995;15:105-22.
61. Tanabe M, Ohnuma N, Iwai J, et al. Bone marrow metastasis of neuroblastoma analyzed by MRI and its influence on prognosis. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:292-9.
62. Staalman CR, Hoefnagel CA. Imaging of neuroblastoma and metastasis. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000;303-32.
63. Massaron S, Seregini E, Luksch R, et al. Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. *Tumor Biol* 1998;19:261-8.
64. Hann HWL, Bombardieri E. Serum markers and prognosis in neuroblastoma: Ferritin, LDH, and NSE. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000;371-81.
65. Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM, et al. Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma: A study of histologic grade, DNA index, N-myc gene copy number, and lactic dehydrogenase in patients in the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1993;71:3173-81.
66. Combaret V, Lasset C, Frappez D, et al. Evaluation of CD44 prognostic value in neuroblastoma: Comparison with the other prognostic factors. *Eur J Cancer* 1995;31A:545-9.
67. Valentino L, Moss T, Olson E, et al. Shed tumor gangliosides and progression of human neuroblastoma. *Blood* 1990;75:1564-7.
68. Handgretinger R, Anderson K, Lang P, et al. A phase 1 study of human/mouse chimeric anti-ganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:261-7.
69. Schmid KW, Dockhorn-Dworniczak S, Fahrenkamp A. Chromogranin A, secreto-granina II and vasoactive intestinal peptide in pheochromocytomas and ganglioneuromas. *Histopathology* 1993;22:527-33.
70. Rascher W, Kremens B, Wagner S, et al. Serial measurements of neuro-peptide Y in plasma for monitoring neuroblastoma in children. *J Pediatr* 1993;122:914-6.
71. Kawasaki H, Mukai K, Yajima S, et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:300-4.
72. LaBrosse EH. Biochemical diagnosis of neuroblastoma: Use of new urine spot test. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1968;9:39.
73. LaBrosse EH, Com-Nougue C, Zucker JM, et al. Urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid by 288 patients with neuroblastoma and related neural crest tumors. *Cancer Res* 1980;40:1995-2001.
74. Sawada T, Imashuku S, Takada H, et al. Screening of random urine specimens with use of VMA spot test. *J Jpn Soc Pediatr Surg* 1975;11:49-52.
75. Sawada T, Takeda T. Screening for neuroblastoma in infancy in Japan. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000;245-64.
76. Bessho F. Effects of mass screening on age-specific incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer* 1996;67:520-2.
77. Lemieux B, Woods WG. Mass screening for neuro-blastoma: The North American experience. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuro-blastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 265-79.
78. Schilling FH, Parker L. Mass screening for neuroblastoma: The European experience. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 281-92.
79. Berthold F, Baillot A, Laioum H, et al. Neuroblastoma screening at 12 months may reduce overdiagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:208.
80. Tsuchida Y, La Quaglia MP. Surgery for neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000;497-517.
81. Matsumura T, Michon J. Treatment of localized neuro-blastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 403-15.
82. Yamamoto K, Hanada R, Tanimura M, et al. Natural history of neuroblastoma found by mass screening. *Lancet* 1997;349:1102.
83. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al. Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998;33:1246-50.
84. Hartmann O, Berthold F. Treatment of advanced neuroblastoma: The European experience. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 437-52.
85. Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the First Japanese Study Group Protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:190-7.
86. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drug Management* 2000;59:1261-77.
87. Kaneko M, Nishihira H, Mugishima H, et al. Stratification of treatment of stage 4 neuroblastoma patients based on N-myc amplification status. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:1-7.
88. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
89. Tsuchida Y, Honna T, Kamii Y, et al. Radical excision of primary tumor and lymph nodes in advanced neuroblastoma: Combination with intensive induction chemotherapy. *Pediatr Surg Int* 1991;6:22-7.
90. Miyauchi J, Matsuoka K, Oka T, et al. Histopathological findings in advanced neuroblastoma after intensive induction chemotherapy. *J Pediatr Surg* 1997;32:1620-23.
91. Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: A report from the Study Group of Japan. *J Pediatr Surg* 1992;27:616-22.
92. Ikeda H, August CS, Goldwein N, et al. Sites of relapse in patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation in relation to preparatory "debulking" treatment. *J Pediatr Surg* 1992;27:1438-41.
93. Habrand JP, D'Angio GJ. Radiotherapy in neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; 479-96.
94. Kushner BH, O'Reilly RJ, Mandell LR, et al. Myeloablative combination chemotherapy without total body irradiation for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991;9:274-9.

95. Leavy PJ, Odom LF, Poole M, et al. Intraoperative radiation therapy in pediatric neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:424-8.
96. Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:393-424.
97. Ohnuma N, Takahashi H, Kaneko M, et al. Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: An analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:181-7.
98. Kawa K, Ohnuma N, Kaneko M, et al. Long-term survivors of advanced neuroblastoma with *MYCN* amplification: A report of 19 patients surviving disease-free for more than 66 months. *J Clin Oncol* 1999;17:3216-20.
99. Gaze MN, Wheldon TE. Radiolabelled MIBG in the treatment of neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:93-6.
100. Mastrangelo R, Tornesello, Riccardi R, et al. A new approach in the treatment of stage IV neuroblastoma using a combination of ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) and cisplatin. *Eur J Cancer* 1995;31A:606-11.
101. van Hasselt EJ, Heij HA, de Kraker J, et al. Pretreatment with [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine and surgical resection of advanced neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:155-8.
102. Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol* 1999;17:1815-24.
103. Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* (submitted).
104. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88:277-85.
105. Nagabuchi E, VanderKolk WE, Une Y, et al. TNP-470 antiangiogenic therapy for advanced murine neuro-blastoma. *J Pediatr Surg* 1997;32:287-93.
106. Katzenstein HM, Rademaker AW, Senger C, et al. Effectiveness of the angiogenesis inhibitor TNP-470 in reducing the growth of human neuroblastoma in nude mice inversely correlates with tumor burden. *Clin Cancer Res* 1999;5:4273-8.
107. Meadows AT, Tsunematsu Y. Late effects of treatment of neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA, (Eds): *Neuroblastoma*. Amsterdam, Elsevier, 2000; pp 561-70.

神経芽腫

筑波大学人間総合科学研究科病態制御医学専攻小児外科 金子 道夫

I はじめに

神経芽腫群腫瘍は交感神経系から発生する腫瘍で、小児の固形がんではもっとも頻度が高い。発生部位は副腎が最も多く、後腹膜(副腎後腹膜で全体の75%)、後縦隔(20%)がこれに続く。頸部・骨盤(5%)にもみられる。年少時、特に1歳未満で発見されるものは予後が良好で自然退縮することが知られている。また、腫瘍切除の可能な限局した神経芽腫では手術またはそれに引き続く軽めの化学療法で最近の治療成績は90%を超えており、乳児例とともに治療の軽減化が図られている。それに対し年長児、特に18か月以上で発見される転移を有する神経芽腫は、小児がんの中でも最も治療が困難な腫瘍で、造血幹細胞移植を含む強力な治療が行われているが、5年生存率は40%またはそれ以下にとどまっている。診断は尿中カテコラミン(VMA, HVAなど)代謝産物、Neuron specific enolase, CT/MRI, および¹²³I-MIBGシンチが有用である。転移は骨・骨髄、リンパ節が重要で肺転移は少ない。生検は必須で、国際分類に基づく病理診断、MYCN増幅の有無、11q deletionなどが重要である。年齢、病期を含む予後因子に基づいた治療が行われる。乳児例や限局例は手術、乳児例では進行例でも化学療法は軽減化が図られている。進行例の治療はわが国でも欧米でも絶えざる臨床試験などの治療研究の一環として行われることが多い。

II 概説

神経芽腫は交感神経系(傍脊椎交感神経幹と副腎髄質などの神経節細胞)から発生する腫瘍で、それらの神経節細胞は発生学上神経堤(neural crest)に由来する。良性の神経節腫を含めて神経芽腫・神経節芽腫は神経芽腫群腫瘍と総称され、小児の悪性固形腫瘍では最も頻度が高い。好発部位は後腹膜・後縦隔・頸部・骨盤部の交感神経幹、副腎および腹腔正中部である。カテコラミンの代謝を行うfunctioning tumorであるが、褐色細胞腫と異なりアドレナリンなどは産生しないことが多く必ずしも高血圧は伴わない。尿中代謝産物としてVMA(vanillylmandelic acid), HVA(homovanillic acid), 未熟なものではVLA(vanillactic acid)やdopamineを排泄し、重要な腫瘍マーカーとなる。わが国では6か月乳児を対象に尿中VMA, HVAを測定する神経芽腫マススクリーニングが全国的に行われていたが、有効性に疑問が呈されて2004年に中止となった。

神経芽腫は臨床的にも生物学的にも極めてユニークな腫瘍で、明らかな自然退縮や成熟化がみられる神経芽腫と、急速に進行し治療の困難な神経芽腫とがある。両者は病理学的には一見区別がつけにくいですが、予後良好群と不良群に分けることができる。

III 発生機序

頻度は約1万人に1人強といわれる。高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いたスクリーニング施行時で5,000人に1人の乳児患者が発見された。6か月スクリーニングの受診率はほぼ85%で年に約170人が発見され、スクリーニング以外の患者数は約150人で、1歳以上の症例数はほとんど変化がない。スクリーニング症例の治療成績は極めて良好で自然退縮も観察されることから、スクリーニング

で発見された神経芽腫の多くは治療の不要な神経芽腫であったと考えられる。スクリーニングで発見された患者のうち後に進行していく神経芽腫がどの程度あるかは不明である。

IV 症状

他の小児がんと同じく、特異症状に乏しく進展するまで気がつかないことが多い。腹部や頸部では腫瘤の触知が初発症状となりうる。腫瘤は非常に硬く、凹凸不整で可動性がない。腹部・骨盤神経芽腫では腹痛、難治性下痢がみられることがある。縦隔原発では特異症状がなく胸部X線で偶然発見される。頸部原発では顔面の発汗異常、Horner徴候(眼球陥凹、眼裂狭小、縮瞳)がみられることがある。全身症状として、貧血・食欲不振・顔色不良が挙げられる。転移による症状として肝腫大・腹部膨満、骨転移による四肢痛・眼球突出や眼窩周囲のパンダのような溢血斑、治らない「こぶ」、皮膚転移による皮下腫瘤が挙げられる。骨転移による四肢痛は若年性関節リウマチとして治療され、神経芽腫の診断が遅れがちである。また、椎間孔から脊柱管内へ進展して脊髄を圧迫し、歩行障害・膀胱直腸障害をきたす(亜鈴くdumb-bell)型神経芽腫)。神経障害の回復には神経症状発症後3日以内の早期診断・治療が不可欠だが診断はしばしば遅れる。

少数だがVIP(vasoactive intestinal polypeptide)産生腫瘍がみられ、頑固な水様性下痢を伴うことがある。また、opsoclonus-myoclonusを伴うことがあり、dancing eye, dancing feet症候群ともよばれる。

新生児・乳児期早期では多発皮膚転移(図1)や肝転移、骨髄転移を有する予後良好な病期IVS症例¹⁾が知られる。肝転移による肝腫大は時に高度で、腫瘍破裂や呼吸不全で死亡することがある。

V 診断

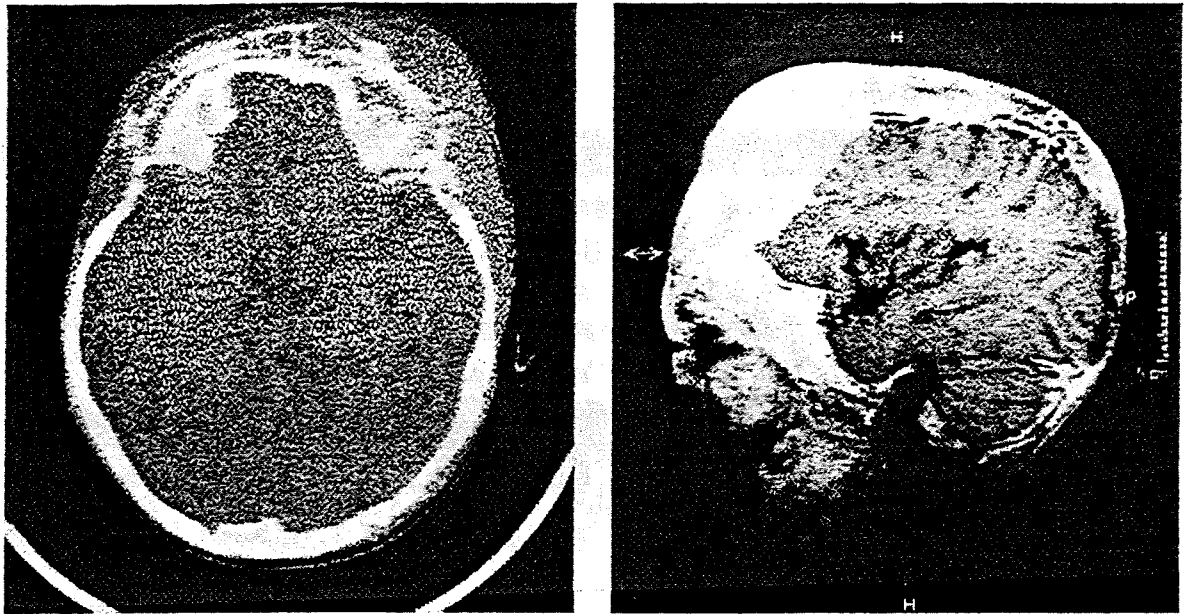
神経芽腫か否かの診断と同時に、進展度および予後因子を速やかに診断することが治療選択に必須

図1 新生児期の皮膚転移症例



極めて多数の暗紫色の皮下結節がみられ、急速に増大する(左)が、数か月後にはほとんど消失した(右)。(症例出典：順天堂大学医学部より)

図2 神経芽腫の広範な頭蓋骨転移のCTとMRI



頭蓋骨の外板と内板が解離し、頭蓋内方と外方に進展している。外方に進展した軟部腫瘤が突出した頭蓋骨とともに治らないこぶとして触知される。MRIのT2強調像では特に前頭骨から進展した腫瘤で脳が圧迫されているが、これでも硬膜は破綻していない。

である。上腹部に、肝とは別の正中方向に進展する非常に硬い可動性のない腫瘤は神経芽腫を強く疑う。骨盤内腫瘍は見逃されやすいが、直腸指診で発見できる。出生前診断例も最近は増加している。

A 尿中カテコラミン代謝産物

①VMA, HVAの定量

本腫瘍の85%以上がVMA, HVA産生腫瘍で、特異性の高い腫瘍マーカーとなる。

②神経芽腫マスキリーニング

生後6か月時の尿を濾紙にしみこませて送付、VMA, HVAをHPLCで定量し、異常高値症例は医療機関を受診して腫瘍の有無の診断を行っていたが、今は施行時期を生後18か月に遅らせたスクリーニングが数自治体で施行されているのみである。

B 画像診断

充実性腫瘍で内部構造は不均一、微細石灰化を認める。神経芽腫は発生部位が特異的であるので、占拠部位が診断に重要である。腹部の大動静脈とその主要分枝、腎や肝門と腫瘍の関係に注意する。

①単純X線撮影

縦隔原発腫瘍に特に有用である。小さな腫瘤は見逃しやすいので傍脊椎部、胸部大動脈の陰影との関係に注意する。骨転移に全身骨の検索(bone survey)が行われたが、現在は^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィ、¹²³I-MIBGシンチグラフィを行い、疑わしい部分について骨撮影を行う。

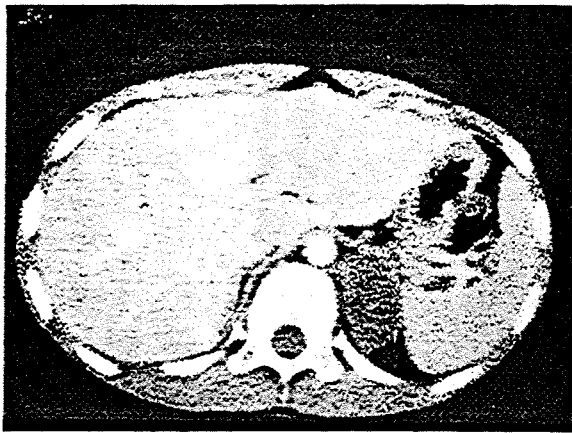
②超音波

腫瘤の占拠部位、内部構造、隣接臓器・脈管との関係を鎮静することなく無侵襲で繰り返し行える利点がある。腫瘍と肝・腎との関連をみるのに優れている。

③CT

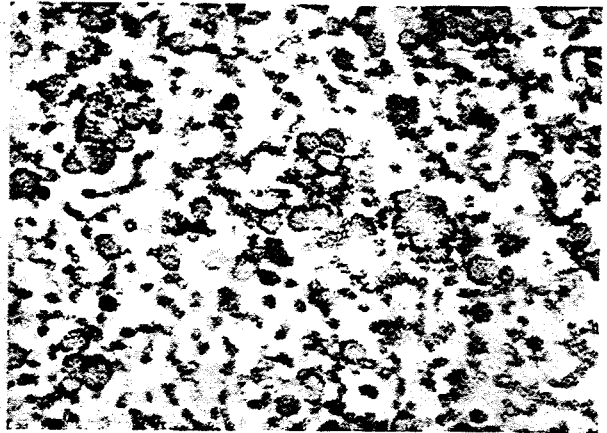
石灰化の有無、肋骨や椎間孔との関係、骨転移、造影撮影により腎や脈管、臓器との関連が明瞭となる(図2左、3)。

図3 神経芽腫のCT像



一見すると副腎腫瘍のようにみえるが左横隔膜が前方にあり、後縦隔腫瘍であることが判明する。

図4 神経芽腫の骨髄転移



集塊を形成する腫瘍細胞の集塊の内側に神経細線維があり、ロゼットを形成している。大型の細胞はほとんどすべて腫瘍細胞である。

④MRI

必須の検査ではないが、axial以外の画像が得られ、血管との関連、脊椎管内腫瘍、肝転移、骨髄転移の描出に優れ、手術方針の決定に有意義である。他の充実性腫瘍と同じくT1 low, T2 highとなる(図2右)。

以前は血管造影(動脈造影・下大静脈造影)が行われたが、他の画像診断の発達により、麻酔を必要とする侵襲の大きな血管造影の意義はない。

C RI検査

カテコラミン代謝が行われている部位に特異的に集積する¹²³I-MIBG*が神経芽腫の進展の診断、特に骨・骨髄転移の診断(図4)に必須である。保険未収載(現在治験中)。

*MIBGの腫瘍への特異性集積性を利用し、欧米では治療目的で大量の¹³¹I-MIBG投与して腫瘍に取り込ませ、その放射線による殺細胞効果を期待した治療が行われている。^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィは初診時の骨転移の診断に有用である。骨端線など骨の成長部に正常でも活発な取り込みがみられるので転移の判定は慎重さを要する。本検査で転移が疑われる部位は単純X線撮影やCTを行い確認する。腫瘍自体にも集積がみられる。治療後骨転移腫瘍が消失しても^{99m}Tc-MDPの取り込みは続くので、骨転移の治療評価判定には使えない。

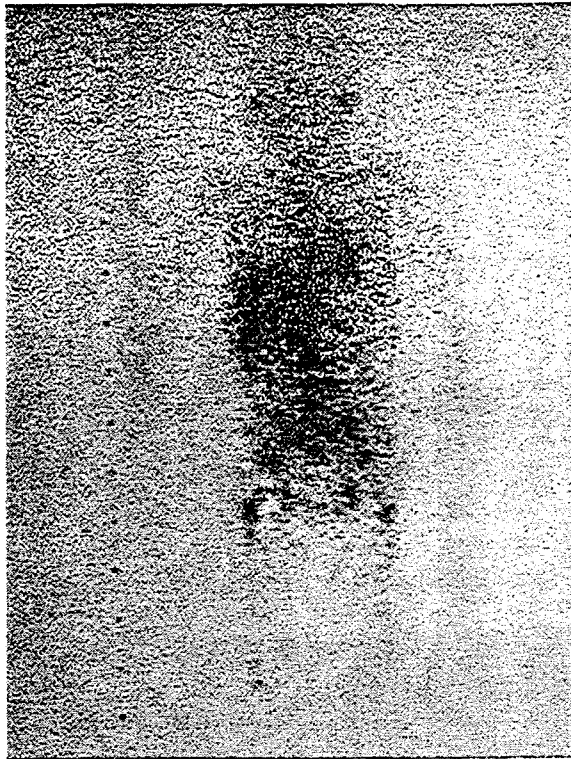
D 骨髄穿刺

複数箇所(International Neuroblastoma Staging System : INSS)²⁾では4か所)および生検が骨髄転移検索(図5)の必須の検査項目である。最近では自家造血幹細胞移植が進行神経芽腫の治療に広く行われ、骨髄からの腫瘍細胞の消失の確認にも骨髄検査は行われる。腫瘍細胞は造血系細胞に類似するが、より大型で、細胞集塊をつくり、rosette形成を証明できれば確定する。腫瘍細胞の確定には神経由来の各種神経系抗原による免疫組織化学、PCRによる分子遺伝学的検索も行われる。

E 腫瘍生検

直ちに腫瘍摘出手術を行わない進展例・手術困難例では腫瘍生検により、診断の確定・予後因子の検索をして治療法決定の参考にする。生検にはneedle biopsyとopen biopsyがある。INPC病理診断確定のためにはopen biopsyが必須である。

図5 ^{123}I -MIBG シンチグラフィ



核種静注 24 時間後撮影。眼窩、ほとんどすべて椎体、骨盤骨、大腿骨などに広範な取り込みがみられる。これらは骨転移や骨髄転移があることを示す。肝と心は転移がなくても集積像を示す。

病理診断

未熟な神経芽腫は、被膜が薄く、断面は出血のため暗赤褐色で、間質に乏しく髄様で崩れやすい。成熟化するにつれ、線維性組織や Schwann 細胞が増加するため黄白色で硬度を増す。細かな砂粒様の石灰化が高頻度に見られる。化学療法後にも同様の外観を呈する。しばしば周囲のリンパ節に広範に転移して原発巣と一塊となる。血行性に骨、骨髄、肝、皮膚に好んで転移する。肺や脳転移はまれである。

組織学的には分化度により以下のように分類される(日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会)。

I 神経節腫 ganglioneuroma (GN) (I)

II 神経節芽腫 ganglioneuroblastoma (GNB)

 高分化型 well differentiated type (IIa)

 混成型 composite type (IIb)

 低分化型 poorly differentiated type (IIc)

III 神経芽腫 neuroblastoma

 花冠細線維型 rosette-fibrillary type (IIIa)

 円形細胞型 round cell type (IIIB)

国際的には INPC 分類が用いられるので、併せて掲載する(神経芽腫群腫瘍—国際分類 INPC による)^{3,4)}(表 1)。

神経芽腫の病期は治療方針決定に必須の情報で、治療開始前に早急に決定する必要がある。わが国では CCG 分類に準じた日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の病期分類が広く用いられる。しかし、最近では INSS による国際分類が広く用いられている(表 2)。

表 1 | INPC 分類と対応する日本病理学会分類

INPC分類	対応する日本分類
Neuroblastoma (NB)	
Undifferentiated	IIIb
Poorly differentiated	IIIb, IIIa, IIc
Differentiating	IIIa, IIc
Ganglioneuroblastoma (GNB)	
Intermixed	IIa, IIc
Ganglioneuroma (GN)	
Maturing	IIa, I, (IIc)
Mature I	
Ganglioneuroblastoma (GNB)	
Nodular	IIb

表 2 | INSS (International Neuroblastoma Staging System)の病期分類

- stag 1 : 原発部位に限局した腫瘍；肉眼的完全切除で、組織学的腫瘍残存は問わない。組織学的に同側のリンパ節転移を認めない。ただし、腫瘍に接して切除されたリンパ節に転移があってもよい。
- stag 2A : 限局性の腫瘍で肉眼的にも不完全切除；組織学的に腫瘍に接していない同側のリンパ節転移を認めない。
- stag 2B : 限局性の腫瘍で完全または不完全切除。同側の腫瘍に接していないリンパ節転移あり。組織学的に同側のリンパ節転移を認めない。
- stag 3 : 切除不能の片側性腫瘍が正中線を超えたもの、または片側性腫瘍で対側の局所リンパ節転移がある。または正中部の腫瘍で両側の局所リンパ節転移があるもの。
- stag 4 : 原発腫瘍の進展範囲を問わず、遠隔リンパ節、骨、骨髄、肝、皮膚さらに/または他の臓器に進展するもの(stage 4Sを除く)
- stag 4S : 限局性の原発腫瘍(stage 1, 2A, 2B)で、転移部位が皮膚、肝、骨髄*にとどまるもの。ただし年齢は1歳未満。

*骨髄転移：浸潤腫瘍細胞は有核細胞の10%未満

■ CCGおよび日本の病期分類

- stage I : 腫瘍が原発臓器に限局する。
- stage II : 腫瘍が周囲に浸潤するが正中を越えない、または同側のリンパ節転移を有する。
- stage III : 腫瘍が正中線を超えて浸潤する、または対側のリンパ節に転移がみられる。
- stage IV : 骨、実質臓器、軟部組織、遠隔リンパ節などに遠隔転移がみられる。
- stage IVS : 原発腫瘍がstage I, IIで遠隔転移が肝・皮膚・骨髄に限られる。

日本の分類では stage IV を IVA と IVB に細分する。原発巣は stage III で、遠隔転移が肝・皮膚・骨髄のものを IVB とし、それ以外の実質臓器・骨転移を有するものを IVA とする。

Stage IVS は神経芽腫特有の病期分類である。乳児に発生する神経芽腫では肝・皮膚・骨髄に転移がみられても予後がよく、無治療でも治る例があることが知られている。INSS では 4S の年齢を 1 歳未満に限定している。間もなく International Neuroblastoma Risk Group (INRG) による病期・リスク分類が公表される

◎ その他

血清 NSE, フェリチン, LDH が進行例や予後不良例では上昇し、腫瘍マーカーとなる。腫瘍から得られる予後因子(括弧内に良好群を示す)としては病理診断(favorable histology 群), MYC 遺伝子増幅(非増幅), 神経成長因子 NGF 受容体 trkA 発現(高発現)⁵⁾, 染色体の ploidy (3 倍体, aneuploid), 1p36 欠失(無), 11q 欠失(無)などがある。

良性の神経節腫は 3 倍体で、これは乳児期の神経芽腫が成熟化したものである可能性が高い。MRP



やテロメラーゼの発現がみられるものは予後が不良である。最近、神経芽腫に特化した予後予測用の発現解析マイクロアレイチップがわが国で世界に先駆けて臨床応用され、現在その有用性の確認作業が進行中である。

VI 治療

治療法は神経芽腫の病理診断を含めた生物学的特徴と病期・年齢を考慮して決定する。

A 1歳未満の乳児期神経芽腫

一般に予後良好だが、生後3か月未満の幼若乳児例では腫瘍増殖が速く、特に肝転移による高度の肝腫大をきたすことがある。急速増大例にはcyclophosphamide (CPA), pirarubicin (THP-ADR) などの抗がん剤の少量投与や2~4 Gyの放射線療法が行われる。肝転移は時に制御不能で呼吸困難、肝破裂で死亡することもある。しかし、縮小傾向になると自然に消退することも多い。そのほかの乳児例ではMYCN増幅例以外の予後は良好で治療が過剰にならないよう注意が必要である。病期1, 2は手術のみ、摘出された病期3の一部も化学療法なし、他は化学療法を施行する。上記の2薬剤やvincristineが用いられ、4期進行例にはさらにcisplatinが加わる。手術は原発巣摘出とリンパ節切除で、系統的郭清は行わない。予後良好群で限局性の乳児神経芽腫では無治療観察を行う施設がある。

B 1歳以上進行症例

わが国では1985年以降厚生省班研究プロトコルで治療されることが多い^{6, 7)}。病期3では治療前のMYCN増幅の有無で初期治療が異なる。大量cyclophosphamideとCDDPが基本薬剤でこれにanthracycline系薬剤(pirarubicinなど)やvincristineまたはetoposideが用いられる。98A3レジメンの有効性は高いが、腎毒性が強く、6クールを規定通り行うことが困難な場合があるため、現在は05A3 5クールを初期治療として用いる臨床試験が行われている。

手術・放射線の局所療法は原則として初期治療3~5クールの間に行う。初期治療後は、化学療法を続行する場合と、造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を施行する方式がある⁸⁾。

摘出手術は転移巣の完全消失後に行うのが原則である。これまで系統的なリンパ節郭清が行われていた^{9, 10)}が、現在の臨床試験¹¹⁾では原発腫瘍切除と2 cm以上の残存転移巣の切除が行われ、系統的リンパ節切除は行わず局所放射線治療を併用した局所治療が行われ、転移を伴う進行例での系統的郭清の意義を明らかにする臨床試験が行われている。臓器温存による後障害回避と幹細胞移植の安全性確保がおもな目的である。

C 1歳以上の限局例

手術で完全切除ができればそれ以上の治療は不要と考えられる。腫瘍残存例には比較的軽い化学療法が行われる。

VII 予後

A 1歳未満の乳児期神経芽腫

新生児例や巨大肝転移を伴う4Sでは急激な腫瘍増大による腫瘍死症例がみられ、わが国の4Sの治療率は約70%である。4か月以降の乳児の治療率はstage 1, 2, 3, 4Sが95%以上、4でも約80%である。マス発見例1,903例の予後は死亡34例、うち腫瘍死はわずか10例であった。乳児期後期のMYCN非増幅例はほとんど腫瘍死しないと考えられ、治療による死亡や後遺症が起こらないよう注意が必要である。

1歳以上進行症例

従来、極めて予後不良とされたが、治療成績の向上がみられる。2年以内に全例死亡するとされたMYC増幅進行例にはさらに強力な治療が行われ、厚生省班研究プロトコルの成績では現在2年生存率は50%を超え、非増幅群と治療成績に大きな差はなくなった。米国では造血幹細胞移植により病期4の予後が改善したとされるが、わが国では造血幹細胞移植導入による治療成績改善は必ずしも明らかでない。治療終了後13-cisレチノイン酸の投与でさらに10%程度の予後向上が期待できるとの報告が米国からなされた⁸⁾。

1歳以上限局例

手術および化学療法が行われるが、予後は良好で5年生存率は93%である。治療の軽減が可能と考えられる。

文献

- 1) Evans AE, Chatten J, D'Angio G, et al. : A review of 17 IVS neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 1980 ; **45** : 833-839
- 2) Brodeur GM, Prichard J, Berthold F, et al. : Revision of the International Criteria for Neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993 ; **11** : 1466-1477
- 3) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. : The International Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999 ; **86** : 364-372
- 4) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会 : 神経芽腫群腫瘍—国際分類INPCによる—金原出版, 東京, 2004
- 5) Nakagawara A : The NGF story and neuroblastoma *Med Pediatr Oncol* 1998 ; **31** : 113-115
- 6) Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. : Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 ; **21** : 190-197
- 7) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. : Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002 ; **24** : 613-621
- 8) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999 ; **341** : 1165-1173
- 9) Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. : Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a children's cancer group study. *J Pediatr Surg* 2004 ; **39** : 931-936
- 10) La Qualia MP, Kushner BH, Su W, et al. : The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004 ; **39** : 412-417
- 11) Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. : Is extensive surgery required for the treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 1997 ; **32** : 1616-1619



放射線治療(重粒子線も含めて)

国立成育医療センター放射線診療部 正木 英一

I はじめに

小児がんにおける放射線治療としては、通常高エネルギーX線による分割照射が行われており、これは放射線生物学における4つのR〔repair(回復), reoxygenation(再酸素化), reassortment(再分布), repopulation(再増殖)〕といわれる現象により理解されている。

II 放射線の基礎

電離放射線であるX線をおもに放射線治療では用いる。この高エネルギーX線はそれ自体では生物作用を有していないが、組織内で原子中の核外電子を高速電子として発生させるCompton散乱といわれる間接電離を起こす。この高速電子が細胞内の水分子と作用し遊離基(free radical)を発生させ、これが間接作用として放射線の生物作用であるDNA二重鎖切断を起こし、細胞の分裂死をもたらす。さらにこのDNA切断からの修復により突然変異あるいは発がんが起こることになる。

放射線治療で用いるX線では照射中に酸素が存在しなければならない。細胞中に酸素が存在するものと、低酸素状態の細胞では明らかに放射線の効果が異なり、このことは酸素効果といわれている。腫瘍組織では低酸素状態となっており、放射線感受性は低いとされている。1日1回あるいは2回照射する分割照射において、腫瘍周辺部のがん細胞が死滅するため、次の照射時には腫瘍中心部へも酸素が行き渡る再酸素化が起こり、放射線感受性が高まっていくものと考えられている。がん細胞、正常組織細胞ともに放射線照射によるDNA損傷の一部が回復し、この回復過程は亜致死障害(sublethal damage)と潜在的致死障害(potentially lethal damage: PLD)からの回復といわれている。がん細胞ではこの回復が少なく、正常組織細胞ではより回復しやすいとされ、この回復の差が分割照射の理論的根拠とされている。これら再酸素化と亜致死障害の回復といわれる現象は、通常では6時間後には認められているので、多分割照射(hyperfractionation)といわれる1日2回照射法は6時間以上間隔を開けるべきであるとされている。

照射時に腫瘍組織に酸素がたぐさないと放射線の効果がないということを厳守しすぎると、「抗がん剤併用療法時(骨髄機能低下時)に照射すべきでない」ということになる。小児がんにおいては化学療法の意義が高く、放射線治療は化学療法と同時併用することが多い。骨髄機能低下時においても放射線治療を継続することは、照射休止期間を設けることによる放射線効果の減弱を避ける意味でも必要であり、集学的治療の一環としての放射線治療の重要性を認識しなければならない。

腫瘍巣にのみ照射することが可能な術中照射やガンマナイフは、1回照射にて大線量を照射するものである。これらの治療法には分割照射の利点が使えず、腫瘍周囲の正常細胞・組織にかなりの影響を与える。神経芽腫で用いる術中照射では、顕微鏡的残存腫瘍に対して電子線エネルギー6 MeV 10 Gyを筆者らは採用している。この1回10 Gyという線量は、抗腫瘍効果としては16 Gy/8分割、正常組織における晩期障害の観点からは30 Gy/15分割に相当すると考えられており、1回大線量を照射するというに際し、慎重に的確な腫瘍巣の判定を行い、その利点、欠点をよく理解して適応を決める必要がある¹⁾。

白血病などの小児がん治療に造血幹細胞移植を前提とした骨髄破壊的治療が用いられるようになり、全身照射(total body irradiation: TBI)が行われることがある。これは放射線による骨髄死という急性障害を有効活用しようとするものである。骨髄死は原爆や原子炉の事故で報告されているもので、放射線全身被曝2.5～5 Gyにより被曝数週間後に無治療であれば、約半数の被曝者が骨髄障害により死亡(LD_{50/60})するというものである。TBIを通常の線量率200～250 cGy/分で行うと肺・腸管障害などで問題が起こるが、TBI 1回10 Gy照射時に線量率5～8 cGy/分にして行うと生体への障害が少なく骨髄機能のみ死滅させることがわかった²⁾。現在はTBIでも分割照射を用いており、12 Gy/6分割/3日間の照射では線量率10～20 cGy/分でも問題が起こらないとされている³⁾。これは線量率効果とよばれるもので、亜致死障害の修復が照射中に起こり、照射中に細胞分裂(再増殖)が起こり、放射線効果が減弱するために正常細胞の障害が少ないとされている。

III 重粒子線

重粒子線とは電子より重い粒子(原子核)を加速させたもので、最も軽い水素原子核(陽子)によるものが陽子線とよばれている。これらはX線とは異なり生物作用は直接作用のみで、密に電離を起こし、電子よりも質量が重く、生物効果において比べることもできないくらいの違いを生じる。X線と比べて酸素効果が少なく低酸素状態にある腫瘍組織に対して有効で、放射線の生体に対する作用の程度を示す生物学的効果比(RBE)が大きく、悪性腫瘍を効果的に消滅させることができる。他の生物学的効果として亜致死障害の修復は少なく、潜在的致死障害は認められないなどというものである。重粒子線はそのエネルギーによって人体内を通過する深さ(飛程)が定まっており、その飛程の終端近くでエネルギーを急激に放出して止まるBragg peakをもち、それ以降は線量が急激に減少するという特徴をもつ。それゆえ、重粒子線では腫瘍に局限した照射が可能で、正常組織への障害を軽減できる。しかしながら、小児がんにおいては、あまりに線量を集中させすぎると、局所の成長障害による変形が起こることが懸念されるので、適応を慎重に選定しなければならない。

現在、日本では筑波大学陽子線医学利用研究センター、放射線医学総合研究所、国立がんセンター東病院、静岡県立静岡がんセンター、若狭湾エネルギー研究センター、兵庫県立粒子線医療センターの6施設において重粒子線治療が行われている。

IV 放射線治療による急性反応および晩期合併症

放射線による有害事象として急性反応(合併症)、晩期合併症がある。急性反応は照射中から数週～数か月までに生じ、放射線治療終了後6か月以上経過して発生する局所的反応を晩期合併症としている。

急性反応は照射野内に存在する骨髄、皮膚、粘膜、唾液腺、生殖腺など分裂が盛んな細胞からなる組織・臓器に発生するものである。これらの組織・臓器の耐容線量を超えなければ、照射終了数か月後には回復する可逆的な反応とされている。この耐容線量を超えて照射せざるをえないときに、その組織・臓器特有の晩発性の局所反応が生じる(表1)⁴⁾。横紋筋肉腫の局所治療として放射線治療を施行する際に、常に合併症を念頭におかねばならない。IRS-II、-IIIでの頭頸部腫瘍(眼窩を除く)では77%に晩期合併症が発生していた⁵⁾。さらに、骨成長障害には細心の注意を払わなければならない。体幹部照射においては側彎症を防ぐために椎体全幅を照射野内に設定することが必須である(図1)。

晩期合併症のなかには耐容線量という概念から離れたところで発生するもの、すなわち少ない線量でも発生確率があるとされている二次発がんがある。放射線治療による二次発がんは放射線治療患者の約1%に発生するとされているが⁶⁾、化学療法による二次発がんはこれをさらに上回ると考えられている⁷⁾。

表 1 | 放射線治療に対する正常組織耐容線量(成人)

臓器	TD _{5/5} 容積			TD _{50/5} 容積			評価項目
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
腎	5,000	3,000*	2,300	—	4,000*	2,800	臨床的腎炎
膀胱	N/A	8,000	6,500	N/A	8,500	8,000	膀胱萎縮症状、容積減量
骨：大腿骨頭	—	—	5,200	—	—	6,500	壊死
骨：顎関節	6,500	6,000	6,000	7,700	7,200	7,200	関節機能の著しい制限
骨：肋軟骨	5,000	—	—	6,500	—	—	病的骨折
皮膚	10 cm ²	30 cm ²	100 cm ²	10 cm ²	30 cm ²	100 cm ²	毛細血管拡張症
	—	—	5,000	—	—	6,500	
脳	7,000	6,000	5,500	—	—	7,000	壊死、潰瘍
	6,000	5,000	4,500	7,500	6,500	6,000	
脳幹部	6,000	5,300	5,000	—	—	6,500	壊死、梗塞
視神経	部分容積なし		5,000	部分容積なし		6,500	失明
視交叉	部分容積なし		5,000	部分容積なし		6,500	失明
脊髄神経	5 cm	10 cm	20 cm	5 cm	10 cm	20 cm	脊髄炎、壊死
	5,000	5,000	4,700	7,000	7,000	—	
馬尾神経	容積効果なし		6,000	容積効果なし		7,500	臨床的に明らかな神経障害
上腕神経叢	6,200	6,100	6,000	7,700	7,600	7,500	臨床的に明らかな神経障害
眼：水晶体	部分容積なし		1,000	—	—	1,800	治療を要する白内障
眼：網膜	部分容積なし		4,500	—	—	6,500	失明
耳：中耳/外耳	3,000	3,000	3,000*	4,000	4,000	4,000*	急性滲出性耳炎
耳：中耳/外耳	5,500	5,500	5,500*	6,500	6,500	6,500*	慢性滲出性耳炎
耳下腺*	—	3,200*	3,200*	—	4,600*	4,600*	口腔内乾燥症(TD _{100/5} : 5000)
喉頭	7,900*	7,000*	7,000*	9,000*	8,000*	8,000*	軟骨壊死
喉頭	—	4,500	4,500*	—	—	8,000*	喉頭浮腫
肺	4,500	3,000	1,750	6,500	4,000	2,450	間質性肺炎
心臓	6,000	4,500	4,000	7,000	5,500	5,000	心膜炎
食道	6,000	5,800	5,500	7,200	7,000	6,800	臨床的狭窄/穿孔
胃	6,000	5,500	5,000	7,000	6,700	6,500	潰瘍、穿孔
小腸	5,000	—	4,000*	6,000	—	5,500	閉塞、穿孔/瘻孔
大腸	5,500	—	4,500	6,500	—	5,500	閉塞、穿孔/潰瘍/瘻孔
直腸	100cm ³ 容積効果なし		6,000	100cm ³ 容積効果なし		8,000	重症直腸炎/壊死/瘻孔、狭窄
肝	5,000	3,500	3,000	5,500	4,500	4,000	肝不全

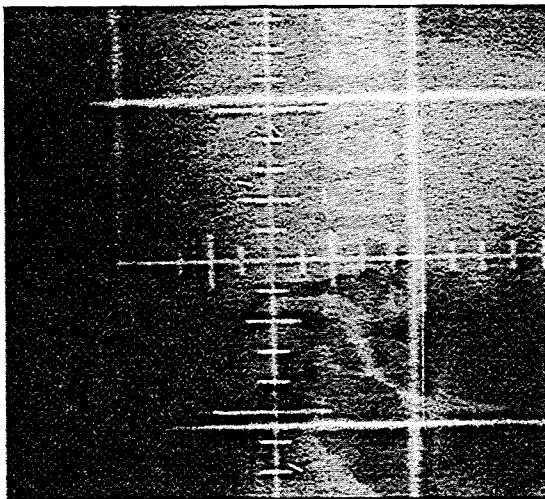
* : 50%以下の容積では著明な変化は認められない。

耐容線量：通常照射(1日1回180~200 cGy, 週5回法)での総線量, TD_{5/5} : 5年後に5%の確率で合併症が生じる線量,

TD_{50/5} : 5年後に50%の確率で合併症が生じる線量。

(Emami B, Lyman J, Brown A, et al. : Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 109-122 より改変)

図 1 Wilms 腫瘍術後照射シミュレーション写真



術後照射野は術前の腫瘍床、リンパ節転移範囲を十分に含み、側弯症予防のため患側のみならず対側を含む全椎体を照射野とする。

文献

- 1) 正木英一：小児——神経芽腫. 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦(編), 放射線治療マニュアル. 改訂第2版, 中外医学社, 2006 ; 515-521
- 2) Thomas ED, Storb R, Clif RA, *et al.* : Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 895-902
- 3) Shank B, Chu FCH, Dinsmore R, *et al.* : Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogenic transplants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983 ; 9 : 1607-1611
- 4) Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* : Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 109-122
- 5) Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, *et al.* : Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck ; A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and-III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1999 ; 33 : 362-371
- 6) 酒井邦夫, 北村達夫, 日向 浩, ほか：悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん—第二次全国アンケート調査から. 日医放射会誌 1986 ; 46 : 811-818
- 7) Donaldson SS : Lessons from our children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 26 : 735-749

小児悪性腫瘍の治療方針は total cell kill の概念であり, 化学療法 of 全身療法と, 手術療法・放射線療法の局所療法をうまく組み合わせた集学的治療が効を奏している。

● 白血病

急性リンパ性白血病は, 中枢神経再発が多くその予後はきわめて不良であったが, St. Jude Children's Research Hospital の randomized trial により, 頭蓋・脊髄照射による中枢神経予防治療により予後が改善された。放射線治療の役割は, 近年の dose intensity の概念により強力な化学療法が導入されたため, 中枢神経予防照射, 骨髄移植の前処置としての全身照射, 髄外再発に対する放射線治療などに限定されてきた。

(1) 病理分類

表 66 白血病病理分類

急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	1) B 前駆細胞型 2) (成熟)B 細胞型-Burkitt リンパ腫型 3) T 前駆細胞型 4) その他
急性骨髄性 (非リンパ性) 白血病 (AML/ANLL)	1) 急性骨髄性白血病 (M0, M1, M2, M3) 2) 急性単球性白血病 (M4, M5) 3) 急性赤白血病 (M6) 4) 急性巨核芽球性白血病 (M7)
慢性白血病	1) 慢性リンパ性白血病 (小児には認められない) 2) 成人型慢性骨髄性白血病 3) 若年型慢性骨髄性白血病
骨髄異形成症候群 (MDS)	

(2) 治療方針

急性リンパ性白血病 (ALL) は 3 者髄注 (メトトレキサート, cytosine arabinoside, プレドニゾロン) により頭蓋・脊髄照射を省く試みがなされているが, 高リスク群には予防的全頭蓋照射が必要とされている。初診時や再燃時に髄外病変が認められる場合, 腫瘍量減量や症状緩和を目的として病巣に限局した放射線治療が行われる。

a) 予防的全頭蓋照射

中枢神経予防照射野は水晶体保護を考慮し, 全頭蓋内くも膜下腔, 尾側は第 2 頸椎下縁までを含む範囲とする¹⁾ (図 57)。ALL 高リスク群の患児に対しては, プロトコールにより 18Gy, 12Gy (1 回線量 1.8Gy) が採用されている。



図 57 予防的全脳照射

b) 全身照射 (TBI)

骨髄移植療法, 造血幹細胞移植の前処置としての TBI が用いられることがある。照射法は左右対向 2 門照射, 前後対向 2 門照射があり, 通常は低線量率で総線量 12Gy/6 回/3 日である。

c) 髄外浸潤・再発病変への照射

ALL 中枢神経再発時に造血幹細胞移植療法が行われるが, TBI が適応となったときに中枢神経白血病をコントロールするため 7.2 (予防的頭蓋照射後の場合) ~ 10.8Gy (1.8Gy/回) の頭蓋照射を追加する必要がある。睾丸再発では両側睾丸・副睾丸に 24Gy²⁾, 両側腎臓再発は耐容線量を考慮し 6 ~ 10Gy とする³⁾。

(3) 治療成績と有害事象

東京白血病治療研究委員会 (Tokyo Children's Leukemia Study Group: TCLSG) L95-14 プロトコールでは, 4 年 event free survival (EFR) は SR で 83.2 %, HR で 86.4 %, HEX: 68.2 % である。ANLL-91 プロトコールでは, AML5 年 EFS は同種骨髄移植例 69.4 %, 非同種骨髄移植例 59.3 % である。

従来放射線治療の合併症といわれていた成長障害が, 化学療法やステロイド剤による有害反応でもあるとされてきている⁴⁾。知能障害においても, 18Gy 頭蓋照射・MTX 髄注併用群と MTX 髄注単独群とのランダム化比較試験の検討では有為差がなく, 両者ともに知能障害を半数以上に認めている⁵⁾。

● Wilms 腫瘍

Wilms 腫瘍は National Wilms' Tumor Study (NWTs) の randomized trial⁶⁾ により, 現在では治療できるものとなった。化学療法の強化とともに, 放射線治療線量は減量され, ほとんど合併症を問題にしなくてすむようになった。