

用いられている。

小児固形腫瘍で最も多い神経芽腫は予後不良とされていたが、6ヵ月乳児検診時のマスキリングにて早期症例が発見されるようになり、1歳以下のマスキリング症例ではほとんど治癒するようになった。しかし、この中には自然消滅するものが含まれており、過剰な治療が施されているという欧米の論文が散見されるようになり、マスキリングは中止となった。

間質増生量、神経芽細胞の成熟度および神経芽細胞の核分裂-核崩壊指数の組織学的パラメーターと患者の年齢に基づいて、予後良好か不良かを明らかにしている臨床病理学的Shimada分類が用いられ、腫瘍細胞の染色体数が2倍体、*N-myc* 遺伝子の増幅、*trkA* 遺伝子の低発現、血清 (neuron specific enolase : NSE) の高値が予後不良因子となっている。これらの予後不良因子のない群には治療軽減が考えられているが、予後不良因子をもつ進行症例には骨髄破壊の大量化学療法を採用している。

Stagingは、神経芽腫国際病期分類 (International Neuroblastoma Staging System : INSS) が世界的に認知されており、<sup>123</sup>I MIBG (metaiodo-benzylguanidine) シンチグラフィが原発巣および転移巣の把握、さらに治療経過観察に必須とされている (表4, 図3)。

表4 神経芽腫国際病期分類 (INSS)

1期	限局性腫瘍で、肉眼的に完全切除、組織学的な腫瘍残存は不問。同側のリンパ節に組織学的な転移を認めない (原発腫瘍に接し、一緒に切除されたリンパ節転移はあってもよい)。
2A期	限局性腫瘍で、肉眼的に不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認めない。
2B期	限局性腫瘍で、肉眼的に完全または不完全切除。原発腫瘍に接しない同側リンパ節に組織学的に転移を認める。対側のリンパ節に転移を認めない。
3期	切除不能の片側性腫瘍で、正中線 (対側椎体線) を越えて浸潤。同側の局所リンパ節の転移は不問。または、片側発生に限局性腫瘍で対側リンパ節転移を認める。または、正中発生性腫瘍で椎体線を越えた両側浸潤 (切除不能) か、両側リンパ節転移を認める。
4期	いかなる原発腫瘍であるかにかかわらず、遠隔リンパ節、及び/または、骨、骨髄、肝、皮膚、他の臓器に播種している (4Sは除く)。
4S期	限局性腫瘍 (病期1, 2A, 2B) で、播種は皮膚、及び/または、肝、骨髄に限られる (1歳未満の患者のみ)、骨髄中の腫瘍細胞は有核細胞の10%未満で、それ以上は病期4である。MIBGシンチが行われるならば骨髄への集積は陰性。

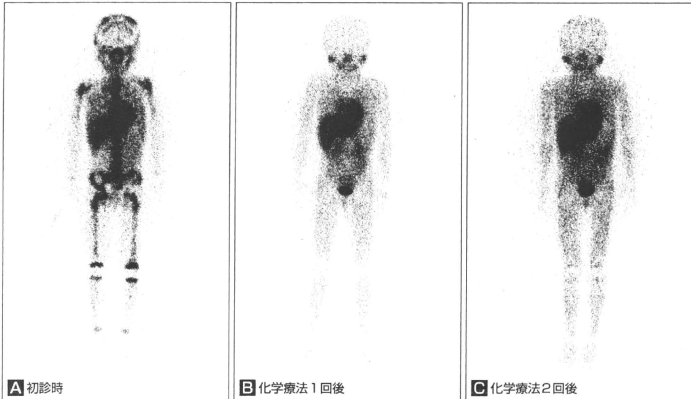


図3 神経芽腫 5歳女児 左副腎原発Stage 4のMIBGシンチグラフィ

<sup>123</sup>I MIBGシンチグラフィにて原発巣および全身骨格に集積を認めたが (A), 左腸骨、右恥骨部は単純写真にて骨皮質転移が証明され、骨盤骨以外の全身骨格系への集積は骨髄転移と考えられている。化学療法により集積は陰性化した (B, C)。チオタパ+メルファランの前処置で自家末梢血幹細胞移植施行した。その後、遅延一期的切除と術後照射 (19.8 Gy/11回) が行われた。



用語解説

●<sup>123</sup>I MIBGシンチグラフィ：神経芽腫の特異的診断法とされている神経芽腫は、カテコールアミンを産生する functional tumor である。<sup>123</sup>I metaiodo-benzylguanidine(MIBG)は、交感神経遮断薬である guanidine のアナログであり、ノルエピネフリン再摂取機構を介し、ノルエピネフリン貯蔵顆粒に取り込まれるとされている。

1 治療戦略(図4)

現在、一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略は、寛解導入療法としての化学療法 (neo-adjuvant) を4~5コース行った後、局所療法として二期的手術および局所放射線療法を行い、その後強化した化学療法あるいは骨髄破壊の大量化学療法による地固め療法 (adjuvant) を行う。

導入化学療法による血液毒性は強いが、普通は血球減少により放射線治療を中断する必要はない。血球数に問題がある場合にも、放射線治療が完遂するまで、小児腫瘍医の判断を尊重すべきである。

2 治療方法

肉眼的標的体積 (GTV) は、手術前 (初診時) CT にて認められた原発巣およびリンパ節転移巣すべてを含む。

1回線量1.8 Gyで、週5日間照射を原則とする。

導入化学療法後の遅延一期的切除 (delayed primary surgery) あるいは二期的手術が主流で、骨髄破壊の化学療法が行われる現在、CCG-3891 (Children's Cancer Group) 研究では、シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup> (day1), ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> (day3), エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup> (day3~6), シクロホスファミド 1,000 mg/m<sup>2</sup> (day4, 5) の組み合わせによる寛解導入療法を28日ごとに5サイクルを行う方法により縮小した腫瘍巣をGTVとし、術後照射線量20 Gyを採用している。骨転移部も化学療法にあわせての20 Gyにて制御可能である<sup>2)</sup>。

この先行研究として、1985年に澤口が寛解導入療法 (JANB-85-A1) を世界に先駆けて開発し、シ



図4 進行神経芽腫の治療戦略

クロホスファミド 1,200 mg/m<sup>2</sup>, ビンクリスチン 1.5 mg/m<sup>2</sup>, ビラルビシン 40 mg/m<sup>2</sup>, シスプラチン 90 mg/m<sup>2</sup> という寛解導入化学療法を 28 日ごとに 6 サイクル行うことにより, 治療成績の向上が認められた<sup>3)</sup> (図 4)。

### 3 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

全身的な微小転移, 特に骨・骨髄転移の根絶を期待して, すなわち total cell kill として大量化学療法を行うが, その際に造血幹細胞サルベージ療法としての造血幹細胞移植があり, 自家移植と同種移植とがある。自家移植に用いる造血幹細胞は, 骨髄あるいは末梢血幹細胞から採取している。同種移植においては, ドナー由来の免疫担当細胞がレシピエント体内に残存するがん細胞に対して免疫反応を起こす「同種免疫反応による抗腫瘍効果」も期待できる。

CCG-3891 研究において, 骨髄破壊的大量化学療法群と強化した非骨髄破壊的化学療法群の比較が行われ, 非骨髄破壊的化学療法群の 3 年無イベント生存期間 (event-free survival; EFS) が 22 ± 4% であったのに対し, 骨髄破壊的大量化学療法群では 34 ± 4% と有意に優れていた<sup>2)</sup>。これらの結果より, 後続の臨床研究では, 進行神経芽腫において骨髄破壊的大量化学療法が地固め療法として採用されている。



#### 用語解説

● **骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法**: 導入化学療法などの従来の化学療法では, 骨髄障害のために, がん細胞を根絶するまでの化学療法を強化できなかった。この骨髄障害を問題としない, total cell kill を狙った地固め療法として, 造血幹細胞移植を前提とした大量化学療法が開発された。

● **大量化学療法の代表的なレジメン**

例 1) チオテパ (TEPA) 200 mg/m<sup>2</sup>/day + メルファラン (L-PAM) 70 mg/m<sup>2</sup>/day

例 2) MEC 療法

	1 回量	総投与量
メルファラン (L-PAM)	100 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>
エトポシド (VP-16)	200 mg/m <sup>2</sup>	800 mg/m <sup>2</sup>
カルボプラチン (CBDCA)	400 mg/m <sup>2</sup>	1,600 mg/m <sup>2</sup>

このほかには, シスプラチン + メルファラン + エトポシド, プスルファン + メルファラン, メルファラン + エトポシド + カルボプラチン + ドキソルビシン, などがある。

### 4 副作用対策

骨発育障害は 6 ~ 10 Gy で現れ 20 Gy で明らかとなるため, 照射野設定の際, なるべく骨端線を含まないようにする。

## 3. 横紋筋肉腫の治療

横紋筋肉腫は局所的に浸潤, 進展する腫瘍であり, 手術のみでは局所再発をきたしやすく, 早期に遠隔転移を起こしやすい。米国 Intergrup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) により, 手術後の化学療法と放射線治療の有効性が示された。

横紋筋肉腫は, 将来骨格筋を形成する胎児の中胚葉, または間葉組織に発生する腫瘍であるが, 本来骨格筋のない部位からも発生するもので, 年間 60 ~ 80 例発症している。発生部位により, 予後

が分かれる。予後良好部位は眼窩、頭頸部(傍髄膜を除く)、泌尿生殖器(膀胱、前立腺を除く)、胆道であり、予後不良部位は膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、ほか(体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)となっている。

組織分類による予後では、胎児型(embryonal type)、ぶどう状肉腫型(botryoid type)は予後良好であり、染色体転座によるPAX3/7-FKHRキメラ遺伝子をもつ胞巣型(alveolar type)は予後不良である。発生部位、腫瘍サイズなどを考慮したIRS-staging systemと、術後診断によるIRS-grouping systemを併せたIRSによる予後分析により、リスク分類が行われるようになった(表5, 6, 7)。

## 1 治療戦略

clinical group I胎児型には放射線治療は不要であるが、胞巣型には術後顕微鏡的残存(clinical group II)と同様な術後照射が必要である<sup>4)</sup>。肉眼的残存腫瘍(clinical group III)の術後照射線量を

表5 横紋筋肉腫の術前Stage分類(IRS pre-treatment TNM staging classification)

Stage	原発部位(Sites)	原発腫瘍(T)	大きさ(Size)	領域リンパ節(N)	遠隔転移(M)
1	眼窩、頭頸部(傍髄膜を除く)、泌尿生殖器(膀胱、前立腺を除く)、胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜ほか(体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜ほか	T1 or T2	a b	N1 N1 or N0 or Nx	M0 M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

・原発腫瘍(T)－T1：原発部位に限局、T2：原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着  
 ・大きさ(Size)－a：最大径で5cm以下、b：最大径で5cmを越える  
 ・領域リンパ節(N)－N0：リンパ節転移なし、N1：領域リンパ節に転移あり(画像または身体的所見上)、Nx：転移の有無は不明(特に領域リンパ節転移の評価困難な部位)  
 ・遠隔転移(M)－M0：なし、M1：あり

表6 横紋筋肉腫の術後Group分類(IRS clinical grouping classification)

Clinical Group	組織学的に全摘除された限局性腫瘍
I	a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない(頭頸部を除いてサンプリングまたは病理により組織学的確認を必要とする)
II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり、ただし、領域リンパ節に転移を認めない b. 領域リンパ節に転移を認めるが完全摘除を行った、即ち、最も遠位の廓清リンパ節に転移を認めない c. 領域リンパ節に転移を認め、しかも、切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるが、最も遠位の廓清リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分摘除を施行
IV	a. 遠隔転移(肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など)を認める b. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 c. 胸膜播種、腹膜(大網)播種を伴う

表7 横紋筋肉腫のリスク分類(IRS-V)

リスク群	組織型	Stage(表5)	Group(表6)
低リスク群	胎児型	1	I、II、III
	胎児型	2、3	I、II
中間リスク群	胎児型	2、3	III
	胞巣型	1、2、3	I、II、III
高リスク群	胎児型または胞巣型	4	IV



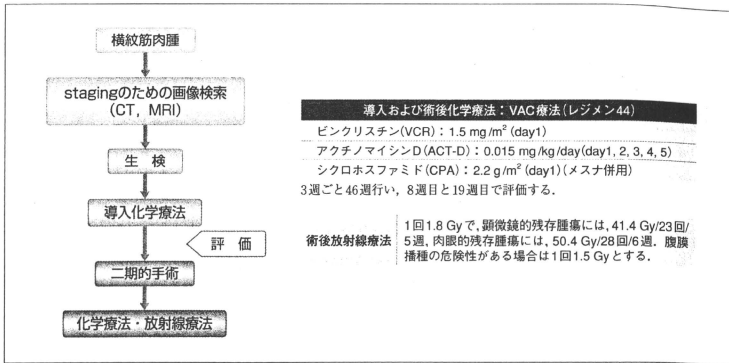


図5 横紋筋肉腫の治療戦略

下げるためと機能温存のために、現在の標準的治療であるVAC療法（ビンクリスチン+アクチノマイシンD+シクロホスファミド）と、局所療法としての二期的手術および術後放射線治療が必須となっている（図5）。化学療法後の評価により二期的手術適応が検討され、腫瘍全摘を試みる治療研究がIRS-Vおよび日本横紋筋肉腫治療研究グループで進行している。

## 2 治療方法

GTVは、初診時の理学的所見やCT・MRI所見にて認められた腫瘍巣である。この領域には病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなく、すべての腫大したリンパ節領域も含まれる。

顕微鏡的残存腫瘍においては1回線量1.8 Gyで41.4 Gy/23回/5週、肉眼的残存腫瘍において50.4 Gy/28回/6週照射が標準的であるが、腹膜播種の危険性が認められる場合の全腹部照射では1回線量を1.5 Gyと低くする<sup>4)</sup>。なお、正常組織耐容線量を越えないように考慮し、照射野漸減法 (shrinkage field technique) により正常組織の障害を最小限にすることが必要である。

傍髄膜領域あるいは髄膜進展が認められたものに対しては、診断がつき次第、放射線治療を始めなければならない。いわゆるゴールデンタイム(72時間以上完全脊髄機能障害があれば回復の望みがない)を超えなければ、緊急放射線治療にて不可逆的変化をきたさずにすむ。

## 3 副作用対策

横紋筋肉腫の局所治療として放射線治療を施行する限りにおいて、小児正常組織への影響は免れないものであり、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)研究では、77%に晩期副作用が発生している<sup>5)</sup>。

この晩期副作用の代表的なものとして、身長発育不良、頭頸部変形(組織形成不全あるいは非対称性による)、不良菌列および異常歯、白内障・角膜変化と眼萎縮による視力障害、聴力障害(cisplatinによる影響もある)、学習障害、二次性悪性腫瘍(肉腫, がん, 白血病)が認められている。これに対処するため、成長ホルモン投与、形成外科の再建術、補聴器着用などを配慮すべきである。

さらに、化学療法・放射線療法併用であることから二次発がんの標準化発生率が5%前後と高いことを理解し、follow-up体制をとる必要がある<sup>6)</sup>。

## 小児がん治療における他科との連携のポイント

小児がんの放射線治療においては根治用量を投与できないことが多いので、化学療法の補助療法 (adjuvant therapy) とらえて集学的治療の一翼を担うという考えを持つべきである。したがって、化学療法同時併用となる場合が多いが、骨髄抑制期であっても小児腫瘍医の管理体制を信頼し、split course を置かず、放射線治療を継続することも重要である。

術後照射ではなるべく術後早期に放射線治療を開始することが必要であり、Wilms腫瘍では術後9日以内に放射線治療開始が要求されている。当然、化学療法も術直後からの開始が必要となっており、これは手術による局所再発および遠隔転移リスクを下げるための重要な因子であることを理解していただきたい。

### 治療のコツ・ポイント

小児においては、検査であろうと放射線治療であろうと、患児の協力が得られることができれば、ほぼこれが達成できたと言われており、そのための環境作りが重要である。筆者の施設では液晶テレビで好きなアニメ映像を見せることにより、2歳以上であれば無鎮静で放射線治療を行っている。この環境に慣れさせるために、模擬照射として数日間をリニアック室で体験してもらっている。家族への甘えが大きい子供にあっては、病棟出棟時より看護師のみと来室してもらっている。

### 参考文献

- 1) Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., et al.: Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor. a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 16 (1): 237-245, 1998.
- 2) Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med*, 341: 1165-1173, 1999.
- 3) Sawaguchi S., Kaneko M., Uchino J., et al.: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer*, 66: 1879-1887, 1990.
- 4) Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S., et al.: Analysis of Prognostic Factors in Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies II and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 24 (24): 3844-3851, 2006.
- 5) Raney R.B., 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*, 33 (4): 362-371, 1999.
- 6) Bassal M., Mertens A.C., Taylor L., et al.: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 24: 476-483, 2006.

(正木英一)

## 第3章 疾患別の治療

## 6. 小児がんの化学療法

国立がんセンター中央病院小児科  
 牧本 敦 まきもと・あつし

## はじめに

小児科で扱う悪性腫瘍(以下、小児がん)は、通常、高校入学以前の年齢である15歳以下に発症する悪性腫瘍のすべてと考えると差し支えありません。小児がんの種類としては大きく分けても12種類(表1)、細かく分ければ47種類に上るとされています<sup>1)</sup>。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録数は、15歳未満の小児がん患者をすべて合わせても1万8,000~1万9,000人/年と、がんの中では稀なものです。小児の死亡原因としては不慮の事故に次いで第2位を占めています(表2)。小児がんは、子どもの病気の中で最も致命的な病気と言ってよいでしょう。適切な治療によりその約70%が長期生存できる現在に至

っても、なお母子保健の上で大きな問題となっています。

小児がんの原因は、成人のがんと同様に不明です。ただし、慢性骨髄性白血病の細胞に見られるフィラデルフィア染色体のような大きな染色体(遺伝子)異常ががん細胞に見られることが多く、何らかの原因で、ある種の細

●表1 国際小児がん分類(主分類:12種類)

1. 白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群
2. リンパ腫および網状内皮系腫瘍
3. 中枢神経系および他の頭蓋内・脊髄内腫瘍
4. 神経芽腫および他の末梢神経細胞腫瘍
5. 網膜芽腫
6. 腎腫瘍
7. 肝腫瘍
8. 悪性骨腫瘍
9. 軟部肉腫および他の骨外発生の肉腫
10. 胚細胞性腫瘍および他の性腺腫瘍
11. 上皮性腫瘍および黒色腫
12. その他および分類不能な上皮性がん

文献1)より引用

●表2 子どもの年齢階級別死亡原因

年齢階級	0歳	1~4歳	5~9歳	10~14歳	15~19歳
第1位	先天奇形、変形および染色体異常	不慮の事故	不慮の事故	悪性新生物	不慮の事故
第2位	周産期に特異的な呼吸障害等	先天奇形、変形および染色体異常	悪性新生物	不慮の事故	自殺
第3位	乳幼児突然死症候群	悪性新生物	先天奇形、変形および染色体異常	自殺	悪性新生物
第4位	胎児および新生児の出血性障害等	心疾患	肺炎	心疾患	心疾患
第5位	不慮の事故	肺炎	その他新生物、心疾患	先天奇形、変形および染色体異常	脳血管疾患

厚生労働省ホームページ「平成18年 人口動態統計(確定数)の概況」より  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei06/index.html>

●表3 主な小児固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤

		神経芽腫	横紋筋肉腫	ESFT	骨肉腫	ウイルス腫瘍	肝芽腫	網膜芽腫
ビンカルカロイド	ビンクリスチン	◎	◎	◎		◎	◎	◎
アルキル化剤	シクロホスファミド	◎	◎	◎	○	○		◎
	イホスファミド	○	○	◎	◎	○	◎	○
抗生物質	アドリアマイシン	◎	○	◎	◎	◎		◎
	アクチノマイシンD		◎	◎				
プラチナ製剤	シスプラチン	◎	○	○	◎	○	◎	○
	カルボプラチン	○	○	○		○		◎
トポイソメラーゼ阻害剤	エトポシド	◎	○	◎	○	○		◎

ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

◎：第一選択薬として教科書に記載、○：第二選択薬として日常的に使用

胞に大きな突然変異が起こるために発生すると考えてよいでしょう。すなわち小児がんは、健康な子どもの身体にある日突然降って来たように生じるものであり、その頻度は低いながらも、どの子どもにも起こり得る病気であるという認識が大切です。また、小児がんは、ごく一部の疾患を除いて遺伝することはありません。ウイルスなどの感染症の関連が指摘されるがんもありますが、伝染することはありません。

この2つの事実は、小児がんに対して一般の人が抱いている大きな誤解であり、治療にともなうボディイメージの変化と相まって、がんの子どもの社会的復帰を妨げる一因となっているようです。小児がんはどの子どもにも起こり得る病気であるので、がんの子どもを特別視するのではなく、病態や治療合併症に十分に配慮しながら、我々医療者が社会全体と協力しながら、彼らの日常生活を支援していく体制が望まれます。

### 小児がんの特徴<sup>2,3)</sup>

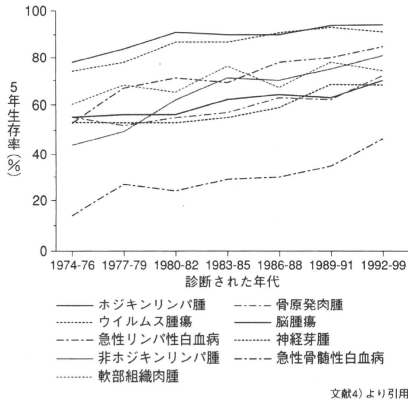
小児がんは、上述の染色体異常をとともうことと関連

しますが、病理組織型としては体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面(上皮)から発生する成人の「癌」と違い、抗がん剤を用いた化学療法にとってもよく反応します。ところが、これらの抗がん剤を単剤で使用しても、初めは効果を認めるもののいずれ再発し、がんの治療には至らないことが判明しました。このため、小児がんに対する化学療法は、1970年代から併用療法を用いることを基本として発展しました。

現在、小児固形腫瘍に用いられている標準的な化学療法薬剤を表3に示しますが、そのほとんどの薬剤は1990年代前半までに確立されたものであり、アルキル化剤やアントラサイクリン系薬剤など、細胞毒性が強く、がん細胞に対する効果も高い代わりに血液毒性や臓器毒性が高度に現れるものが主流となっています。造血器腫瘍の場合は薬剤の用量や組み合わせを最適化することによって、また、固形腫瘍の場合は薬剤と手術や放射線療法とをうまく組み合わせる「集学的治療法」の開発によって、その治療成績を向上させてきました(図1)<sup>4)</sup>。日本では遅れている分野もあります、このように小児がんは、おしなべて治療成績が改善されています。

一般的な成人のがんで化学療法が適応となる患者は、手術による根治が望めない進行したがんの患者が多く、

●図1 15歳未満の小児がん患者の5年生存率の傾向



基本的には延命が目的であるために、副作用が少ない治療法が望まれます。一方で、小児がんの場合は、たとえ固形腫瘍の転移例であっても治癒を目指して強力な「集学的治療法」を行うことが基本だと考えられており、実際に治癒できる患者も少なからずいます。最近でこそ、成人のがんで「集学的治療法」が主流となってきましたが、図1の治療成績を見れば、この流れは小児がんで始まり、小児がんで初めて成功したと言ってよいことがわかるでしょう。小児がんの患者と家族は常に「治癒」という大目標を目指して闘病しており、治療効果への期待も、その代償として高度な副作用を許容するという考え方も、成人のがんとは大きく異なることに注意が必要です。

## 小児造血器腫瘍の治療

小児造血器腫瘍には、白血病と悪性リンパ腫が含まれます。

## 1. 白血病の治療

小児の白血病の内訳は、約70%が急性リンパ性白血病(ALL)、約25%が急性骨髄性白血病(AML)、2〜3%が慢性骨髄性白血病(CML)と推定されます。

急性白血病の治療<sup>5,6)</sup>は、見かけ上の腫瘍細胞が消失する「寛解」と呼ばれる状態を目指す寛解導入療法と、残された細胞を完全に撲滅するために行う寛解後療法に大きく分けられます。

また、中枢神経に浸潤する白血病を予防するために行う治療として、メトトレキサートやシタラピンを用いた髄腔内化学療法が併用されます。

### 1) 急性リンパ性白血病(ALL)

寛解導入療法としては、プレドニゾンなどのステロイドホルモンにピンクリスチンおよびL-アスパラギナーゼを加えた3剤併用療法(VPL)が基本で、予後が不良と考えられる群に対しては4剤目にダウノルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤を加えます。これは病初期から1カ月以上続く長い治療であり、この間に重症感染症で生命の危険にさらされる場合も少なくありません。

寛解後療法として、骨髄回復期からはシタラピン、シクロホスファミドなど、骨髄毒性の強い薬剤を併用した地固め療法、メトトレキサートや6-メルカプトプリンを用いた中間維持療法、と続き、再度、寛解導入療法と地固め療法を繰り返した後に、経口メトトレキサートや6-メルカプトプリンを中心とした維持療法を2〜3年継続します。ALLのタイプによっても異なりますが、全体では70%以上の患者が治癒すると考えられています。

ALLの中で最も予後が不良と考えられるフィラデルフィア染色体陽性ALLや、最初の寛解導入療法で寛解に至らない患者(寛解導入不良症例)に対しては、強力な寛解後療法のオプションとして血縁ドナーや骨髄バンクドナーからの同種造血幹細胞移植術が考慮されます。

## 2) 急性骨髄性白血病(AML)

一方、AMLの治療に関しては、成人とほぼ同じ薬剤選択がなされます<sup>7,8)</sup>。すなわち、シタラビンとアントラサイクリン系薬剤を基本とし、小児では特にエトポシドを併用する医師が多く、より強力に行われる傾向にあります。ALLと異なり、5～10日間薬剤を固めて投与して3～4週間ごとに繰り返すブロック型治療が行われます。合計で4～5コース、6カ月弱で治療を終了します。AML全体の長期生存率は約50%と考えられています。

AMLについても、予後不良と考えられる特徴がある場合には、寛解後療法法のオプションとして同種造血幹細胞移植術が考慮されます。

### 3) 再発の場合

白血病の再発に対しては、再度寛解に導入できるかどうか最も重要なポイントです。そのために、新しい薬剤の開発が進められています。

ALLの再発に対しては、通常、初発時に類似した寛解導入療法を行って再度の寛解導入を図りますが、最近、クロファラビンという薬剤が欧米で承認され、日本でも治験の開始が検討されています。また、ALLのうちT細胞性ALLの再発に対しては、ネララビンという薬剤が2007年に承認され、その効果が期待されています。

AMLの再発に対しては、ゲムツマブオゾガマイシンという白血病細胞の表面にあるCD33というタンパク質に特異的に作用する分子標的薬剤が開発され、使用が可能です。

## 2. 悪性リンパ腫の治療

小児悪性リンパ腫<sup>9,10)</sup>については、成人ほど多くの種類を想定する必要はありません。その90%以上が、リンパ芽球性リンパ腫(LBL)、パーキットリンパ腫(BL)、大細胞型リンパ腫(LCL)の3種類のいずれかで、頻度はほ

ぼ30%ずつの割合と考えてよいでしょう。

LBLは、ALLに極めて類似した細胞が腫瘍を形成した状態と考えてよく、治療方針もALLとほとんど同じになります。一方、BLとLCLは、ALLに類似した薬剤を使用するものの、5日間薬剤を固めて投与して3～4週間ごとに繰り返すブロック型治療が行われます。合計で4～6コース、4～6カ月で治療を終了します。悪性リンパ腫の長期生存率は全体で80%を超えられているとされています。

再発リンパ腫に対する新しい薬剤としては、T細胞性LBLに対しても有効で、また、B細胞性リンパ腫に対してはリンパ腫細胞の表面にあるCD20というタンパク質に特異的に作用するリツキサンが使用されます。

## 小児固形腫瘍の治療<sup>11)</sup>

上述の小児造血器腫瘍の治療においては、中枢神経への浸潤例を除き、化学療法のみで治癒が望めます。一方、小児固形腫瘍の治療においては、手術による主要病巣を摘出する「局所療法」が治療の基軸となります。例外として、一部の腫瘍においては、放射線治療を適切に行うことで手術を行わなくても治癒が得られる場合もありますので、手術が困難な部位にある腫瘍の場合には放射線単独の治療が選択される場合があります。また、横紋筋肉腫や神経芽腫など、周囲組織やリンパ節への浸潤傾向の強い腫瘍では、手術を行い、さらに放射線治療が必要となる場合が多々あります。

### 1. 術前・術後化学療法の目的

固形腫瘍における化学療法の役割は、手術を行う前に腫瘍を小さくして切除が確実に行われ、機能的または美

容的な障害を抑えるために行う「術前化学療法」と、局所療法後に全身転移を予防・治療するために行う「術後化学療法」があります。小児固形腫瘍では、転移のない症例で確実な局所療法を行ったとしても、術後化学療法の追加がなければほとんどの症例で数カ月以内に遠隔転移が生じ、いずれは死に至ることがわかっています(表4)。

すなわち、術前化学療法は必須の治療手段と言えます。一方、術前化学療法は、ほとんどの患者において腫瘍縮小という目的にはかきませんが、大きな腫瘍を残したままでは血流やリンパ流への腫瘍細胞の散らばりまでは予防することができないので、手術を遅らせれば遅らせるほど遠隔転移のリスクを増大し、治療成功率が落ちる可能性が高くなります。また少数ですが、化学療法を行いつつも腫瘍が増大してしまふ危険性を考慮する必要があります。

診断後、早期の手術が重要であることの医学的根拠は、横紋筋肉腫<sup>12)</sup>と腎芽腫で示されています。これらの腫瘍では診断後早期の手術に引き続く術後化学療法が望ましいと言えます。一方、骨肉腫とユーイング肉腫では、適切な術前化学療法によって生存率を落とさずに患肢温存手術の可能性を高めることができるとされています<sup>13)</sup>。

## 2. 化学療法の内容

小児固形腫瘍に対して標準的に用いられる薬剤の組み合わせとその治療期間を表5に示します。この他によく用いられる薬剤としては、イホスファミド、アドリアマイシン、カルボプラチン、エトポシドなどがあり、各がん種間である程度、共通性があります。横紋筋肉腫とユーイング肉腫では約1年間、その他の腫瘍で約半年間の治療期間を要します。

冒頭で述べたように、これらの薬剤は細胞毒性が強く、がん細胞に対する効果も高い代わりに血液毒性や臓器毒

●表4 主な小児固形腫瘍における術後化学療法の効果

がん種	横紋筋肉腫	ユーイング肉腫	ウィルムス腫瘍	骨肉腫
手術のみの生存率(%)	10~20	5	40	15
術後化学療法を追加した場合の生存率(%)	65	50~60	90	65

性が高度に現れるものが主流です。その結果、高度の血液毒性やそれともなう感染症、粘膜障害を含む消化管毒性など、化学療法中の支持療法に特別な配慮が必要となります。このように、強力な化学療法は小児固形腫瘍治療の特徴の一つですが、それは抗がん剤を大量に投与すればするほど効果が強く現れる「用量強度」が実際の抗腫瘍効果に反映されやすい化学療法高感受性腫瘍が多いからです。

このような小児固形腫瘍の特徴を活かした治療として、通常の数倍以上の用量の抗がん剤を併用した「大量化学療法」の有効性が1980年代から試験されてきました。大量の抗がん剤による血液毒性を回避するために、患者自身の骨髄細胞または末梢血幹細胞を凍結保存しておく、「大量化学療法」に引き続いて患者の体内に戻す「自家造血幹細胞移植」という手技を併用するものです。現在、神経芽腫の予後不良群に対しては標準治療の一部と位置づけられるものの、他のがん種に対する有効性は証明されていません<sup>14)</sup>。

初発の小児固形腫瘍患者に適切な化学療法と局所療法がなされた場合、転移のない腫瘍ではおよそ70%、転移がある腫瘍でも20~30%が長期生存すると言われてい

ます。日本では疾患によって、まだこの水準に達していないものもあり、今後、小児科、小児外科、放射線科、整形外科、眼科、耳鼻咽喉科など、多数の専門家の協同によるチーム医療がますます重要になってくる分野と考えられます。

●表5 小児固形腫瘍に対する代表的な薬物療法レジメン

がん種	神経芽腫	横紋筋肉腫	ユーイング肉腫	ウィルムス腫瘍	肝芽腫
レジメン名	New A1	VAC	VDC	EE-4A	PLADO
使用薬剤	VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> 静注 THP 40mg/m <sup>2</sup> 点滴静注 CDDP 90mg/m <sup>2</sup> 120時間点滴静注 CPA 1200mg/m <sup>2</sup> 点滴静注	VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> 静注 CPA 2200mg/m <sup>2</sup> 点滴静注 Act-D 0.015mg/kg 静注	VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> 静注 CPA 2200mg/m <sup>2</sup> 点滴静注 DOX 75 mg/m <sup>2</sup> 48時間点滴静注	Act-D 0.045mg/kg (体重30kg未満) 静注を3週ごとに 投与 VCR 0.05mg/kg (体重30kg未満) 静注を1週ごとに 投与	CCDP 80mg/m <sup>2</sup> 24時間点滴静注 DOX 60mg/m <sup>2</sup> 48時間点滴静注
推奨治療期間	6コース=24週間	42週間	52週間	24週間	6コース=18週間

Act-D: アクチノマイシンD、CDDP: シスプラチン、CPA: シクロホスファミド、DOX: ドキソルビシン、THP: ビラルビシン、VCR: ビンクリスチン

### 3. 再発の場合

小児固形腫瘍の再発には大きく2つの様式があり、もともと主病巣があった場所(原発巣)からの再発と、肺や骨などの遠隔転移での再発です。前者では初発時と同様に手術や放射線治療などの局所療法が治療の基本となります。

再発様式にかかわらず、化学療法で選択される薬剤は、腫瘍細胞の薬剤耐性を考慮して初回の治療で使われていない薬剤が選択されることが多く、イホスファミド、エトポシド、カルボプラチンなどの組み合わせが最もよく使われます。現在、再発固形腫瘍に対する化学療法のオプションは、保険適応の面から非常に限られており、欧米で臨床試験が進んでいるイリノテカンについては日本でも医師主導治験が行われており、同じくノギテカンについては研究者主導臨床試験が行われています。これらの結果が有望であった際には、小児固形腫瘍に対する保険適応拡大が厚生労働省に申請される予定です<sup>15)</sup>。

の中ではすべての治療を十分に解説することはできませんでしたが、特に小児がんの約20%を占める脳腫瘍に関しては触れることができませんでしたが、私たち小児がんの化学療法の専門家が薬物療法を施す場合の考え方をできるだけ平易に解説するよう心がけました。未来ある子どもたちが難病を克服して立派に社会復帰するため、その支援に重要な役割を担う看護師の皆さんの理解に少しでもお役に立てれば、存外の幸せです。

#### 参考文献

- 1) Eva Steliarova-Foucher, et al : International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer, 103 (7), p.1457-1467, 2005.
- 2) 牧本敦, 他 : 小児の白血病とリンパ腫, 日本臨床腫瘍学会編, 新臨床腫瘍学——がん薬物療法専門医のために, 南江堂, p.584-592, 2006.
- 3) 牧本敦, 他 : 小児固形がん, 日本臨床腫瘍学会編, 新臨床腫瘍学——がん薬物療法専門医のために, 南江堂, p.573-583, 2006.
- 4) Jemal A et al : Cancer Statistics, 2004, CA, 54 : 8-29, 2004.
- 5) 前掲書2)
- 6) 牧本敦, 河野高文 : 小児造血器腫瘍におけるリスク別治療の戦略, 血液フロンティア, 10 (S-1), p.27-36, 2000.
- 7) 前掲書2)
- 8) 前掲書6)
- 9) 前掲書2)
- 10) 牧本敦 : 小児の悪性リンパ腫——治療レジメン, 特別の注意事項, 平野正美, 飛内賢正, 飯田知光編 : 悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第2版), 南江堂, p.278-283, 2003.
- 11) 前掲書3)
- 12) 牧本敦, 畑井創 : 横紋筋肉腫, 「小児内科」「小児外科」編集部編, 小児疾患診療のための病態生理, 東京医学社, p.1265-1272, 2003.
- 13) 浜之上昭, 牧本敦 : ユーイング肉腫, 癌と化学療法, 34 (2), p.175-180, 2007.
- 14) 前掲書3)
- 15) 牧本敦 : 難治性小児悪性固形腫瘍に対する協賛イリノテカン(CPT-11)の第I-II相試験, 薬局, 56 (9), p.2593-2600, 2005.

## おわりに

小児がんは47種類ものがん種の総称であるため、本稿



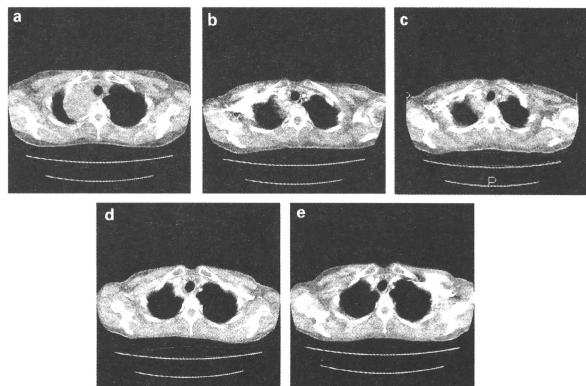
## LETTER TO THE EDITOR

### Segregated graft-versus-tumor effect between CNS and non-CNS lesions of Ewing's sarcoma family of tumors

*Bone Marrow Transplantation* (2008) 41, 1067–1068;  
doi:10.1038/bmt.2008.26; published online 10 March 2008

For patients with the localized Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT), first-line multimodal treatment, including intensive multi-agent chemotherapy, local radiation therapy and surgery, produces 70–75% of the long-term survival rate.<sup>1,2</sup> However, once patients relapse, there is no effective treatment that yields a 5-year survival rate exceeding 20%, even with high-dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell rescue.<sup>3,4</sup> Therefore, a new and more effective treatment approach is clearly needed for this population. Several reports have described patients with ESFT who had bone marrow metastases and underwent allogeneic SCT instead of autologous SCT,<sup>5</sup> including a rare patient who exhibited evidence of a graft-versus-tumor (GVT) effect.<sup>6</sup> To accumulate further knowledge, we report the case of a patient with recurrent ESFT who responded to allogeneic SCT from a sibling donor. A unique aspect of this case was that the manifestation of the GVT effect differed in different organs, with involvement of central nervous system (CNS) and non-CNS lesions. The GVT effect is rare in CNS diseases.

A 28-year-old woman was diagnosed with ESFT of the right chest wall. The tumor size was 10 × 11 × 8 cm and no metastases were shown on computed tomography (CT) or bone scans. Histology revealed small, round cells positive for the cell-surface glycoprotein CD99 and negative for desmin, myoD1, S100 protein, CD45 and CD30. Primary treatment comprised of two courses of chemotherapy with vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide (VDC), followed by two courses of ifosfamide, and then HDC with thiotepa 300 mg/m<sup>2</sup> for 2 days and etoposide 300 mg/m<sup>2</sup> for 3 days with autologous peripheral blood stem cell rescue. Local radiation therapy with 50 Gy X-ray was also administered. The patient remained well without evidence of recurrent disease until 20 months after the autologous SCT, when she presented with chest pain and a recurrent tumor in the original site was observed on CT scanning (Figure 1a). After four courses of re-induction chemotherapy, including one course of VDC, one course of ifosfamide and etoposide (IE), and two courses of irinotecan, and HDC consisting of etoposide 200 mg/m<sup>2</sup> for 4 days and melphalan 90 mg/m<sup>2</sup> for 2 days with autologous peripheral blood stem cell rescue, she achieved partial remission (Figure 1b). The patient then entered a phase I/II clinical trial of reduced-intensity allogeneic SCT. After



**Figure 1** (a) Computed tomography (CT) images of a primitive neuroectodermal tumor in the apical lesion on relapse after autoperipheral blood SCT. (b) After four courses of chemotherapy, the patient achieved partial remission. A CT scan taken 1 month after the allogeneic SCT, the tumor size was almost no change (c), but 4 months after, it showed 50% reduction of the apical tumor (d). CR was confirmed at 8 months (e).

preconditioning with busulfan (4 mg/kg/day, orally from day -4 to day -3) and fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/day, intravenously from day -8 to day -3), peripheral blood cells containing  $2.4 \times 10^6$ /kg CD34<sup>+</sup> cells from her HLA-matched sister were infused. Prophylactic immunosuppression with cyclosporine-A was started on day -1. Her post transplant course was uncomplicated, except for transient grade 1 GVHD of the skin, which began on day +64 and resolved by day +67 without any specific treatment. Cyclosporine-A was tapered from day +70 and discontinued on day +106. A CT scan taken 1 month after the allogeneic SCT when the tumor size was almost unchanged (Figure 1c), but 4 months later, there was 50% reduction of the apical tumor (Figure 1d). CR was confirmed at 8 months (Figure 1e). The patient had headache and was found to have CNS disease on magnetic resonance imaging at 14 months. She died of the disease 5 months after the second relapse. The patient relapsed after initial treatment including HDC with autologous stem cell support, but thereafter, the tumor disappeared coincidentally with the occurrence of GVHD, and at least for the primary lesion, the regression period exceeded the period of initial remission. Hence, a graft-versus-ESFT effect seems likely.

In this case, we followed the patient mainly by CT scanning. Although the CT findings showed the tumor status fairly well, they could not provide information regarding viability of the residual tumor. In this regard, PET scanning would be very helpful.

Interestingly, although the GVT effect was exerted in the primary lesion in the chest wall, it was not effective for the prevention of CNS recurrence in this case. The speculated reason for this observation is that the CNS is essentially an immunologically privileged site and theoretically, donor-derived immunocompetent cells carrying the GVT effect mechanism cannot cross the blood-brain barrier.<sup>7</sup> Hence, the application of additional therapeutic

intervention to the CNS might become necessary after any systemic manifestations of a GVT effect.

A Hosono<sup>1</sup>, A Makimoto<sup>1</sup>, A Kawai<sup>2</sup> and Y Takaue<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan;*

<sup>2</sup>*Division of Orthopedic Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan and*

<sup>3</sup>*Division of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan*

*E-mail: ahosono@ncc.jp*

## References

- Marina NM, Pappo AS, Parham DM, Cain AM, Rao BN, Poquette CA *et al*. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round cell tumor: a feasibility study at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 180-190.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ *et al*. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; **348**: 694-701.
- Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4354-4362.
- Galindo CR, Billups CA, Kun LE, Rao BN, Pratt CB, Merchant TE *et al*. Survival after recurrence of Ewing tumors. *Cancer* 2002; **94**: 561-569.
- Burdach S, Kaick BV, Laws HJ, Ahrens S, Haase R, Korholz D *et al*. Allogenic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. *Ann Oncol* 2000; **11**: 1451-1462.
- Koscielniak E, Wieltch U, Treuner J, Winker P. Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 242-248.
- Carson CM, Sutcliffe JG. Balancing function vs. self-defense: the CNS as an active regulator of immune response. *J Neurosci Res* 1999; **55**: 1-8.

## Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma

Ukihide Tateishi · Ako Hosono · Atsushi Makimoto  
Yuki Nakamoto · Tomohiro Kaneta · Hiroshi Fukuda  
Koji Murakami · Takashi Terauchi · Tsuyoshi Suga  
Tomio Inoue · Edmund E. Kim

Received: 11 September 2008 / Accepted: 11 November 2008  
© The Japanese Society of Nuclear Medicine 2009

### Abstract

**Objective** The current study was conducted to compare the diagnostic accuracy between  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT), and conventional imaging (CI) for the staging and re-staging of patients with rhabdomyosarcomas.

**Methods** Thirty-five patients who underwent FDG PET/CT prior to treatment were evaluated retrospectively. CI methods consisted of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hydroxymethylene diphosphonate bone scintigraphy, chest radiograph,

U. Tateishi (✉) · T. Inoue  
Department of Radiology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa, 236-0004, Japan  
e-mail: utateish@yokohama-cu.ac.jp

A. Hosono · A. Makimoto  
Division of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Y. Nakamoto · T. Suga  
Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

T. Kaneta · H. Fukuda  
Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

K. Murakami  
Dokkyo Medical University, PET Center, Tochigi, Japan

T. Terauchi  
Division of Cancer Screening, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

E.E. Kim  
Division of Diagnostic Imaging, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

whole body CT, and magnetic resonance imaging of the primary site. The images were reviewed and two board-certified radiologists reached a diagnostic consensus. Tumor stage was confirmed by histological examination and/or follow-up examinations.

**Results** Interpretation on the basis of FDG PET/CT, and CI, diagnostic accuracies of the T and N stages were similar. Using FDG PET/CT, the M stage was correctly assigned in 31 patients (89%), whereas the accuracy of CI in M stage was 63%. TNM stage was correctly assessed with FDG PET/CT in 30 of 35 patients (86%) and with CI in 19 of 35 patients (54%). The overall TNM staging and M staging accuracies of FDG PET/CT were significantly higher than that of CI ( $P < 0.01$ ).

**Conclusions** FDG PET/CT is more accurate than CI regarding clinical staging and re-staging of patients with rhabdomyosarcomas.

**Keywords** FDG PET/CT · Rhabdomyosarcoma · Stage

### Introduction

Rhabdomyosarcoma is the most common form of soft tissue sarcoma in young children. The introduction of multi-agent chemotherapy and radiation therapy has improved the prognosis of the patients with rhabdomyosarcoma. Combined therapy results in higher progression-free survival for children with localized tumor. However, patients with prolonged survival often have recurrent disease. Approximately, 26% of patients with rhabdomyosarcomas will experience tumor recurrence following primary therapy [1]. Therefore, the more precise staging and re-staging for these patients are important for adequate therapy.

The general diagnostic tools for staging soft tissue sarcomas are clinical examination, magnetic resonance imaging (MRI), chest X-ray or chest computed tomography (CT), and bone scintigraphy [2]. Positron emission tomography (PET) with  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) has been used in the evaluation of patients with soft tissue sarcomas [3–8], and most of these studies report that FDG PET is advantageous in grading assessment and therapy monitoring compared to conventional imaging. In addition, diagnostic accuracy to detect recurrent disease as a re-staging of patients with prolonged survival is unclear. To completely elucidate the role of FDG PET, the comparison with FDG PET and conventional imaging modalities are needed.

A PET/CT can allow accurate anatomic localization of tumors [9]. This hybrid technique has an important advantage over FDG PET alone due to better localization of tumors for confident interpretation. The aim of the current study was to clarify the role of FDG PET/CT in the staging of rhabdomyosarcoma compared with that of conventional imaging (CI).

## Materials and methods

### Patients

We retrospectively reviewed FDG PET/CT results since December 2004 to December 2007 for patients with rhabdomyosarcomas, who subsequently underwent chemotherapy, radiotherapy, and/or surgical resection. FDG PET/CT was performed for initial staging in 24 patients (69%) and for re-staging of recurrent disease in 11 patients (31%). The study population consisted of 22 men (63%) and 13 women (37%) with a mean age of 19.8 years (range 3–38 years). The clinical records of all the patients were available for review. All the patients had provided their written informed consent to participate in the current study and to review their records and images.

### PET/CT

Studies were performed with the LSO-based whole-body PET/CT scanner (Aquiduo, Toshiba, Medical Systems, Tokyo, Japan). The CT component of the scanner was same as Aquilion 16, which has 16-rows detector. The PET component of the scanner has a transaxial field of view of 68.3 cm, and an axial field of view of 16.2 cm without septa and rotating rod source. The scanner was used in three-dimensional mode with image resolution of 4.0 mm in full width at half maximum (FWHM). Prior to the FDG PET/CT study, the patients fasted for at least

6 h. CT was performed from the head to the mid-thigh according to a standardized protocol with the following setting: axial 2.0-mm collimation  $\times$  16 modes; 120 kVp; Auto-Exposure Control (SDI0); and a 0.5-s tube rotation, a table speed of 11.0 mm/s. Patients maintained normal shallow respiration during the acquisition of CT scans. No iodinated contrast material was administered. Emission scans from the head to the mid-thigh were obtained starting 60 min following the intravenous administration of 18.5–370 MBq of FDG. The acquisition time for PET was 2 min per table position. For two patients with tumors arising from the lower legs, CT scans, and emission scans were obtained from the head to the legs. Images were reconstructed with attenuation-corrected ordered-subset expectation maximization with 4 iterations, and 14 subsets using emission scans and CT data.

PET, CT, and co-registered PET/CT images were analyzed with dedicated software (e-soft, Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA). The initial review of the attenuation-corrected PET images was performed using transverse, coronal, and sagittal planes. The images were reviewed and two board-certified radiologists who were unaware of any clinical or radiologic information using a multimodality computer platform reached a diagnostic consensus. Focal FDG uptake was considered abnormal when it was substantially greater than that of the surrounding normal tissue. For FDG PET/CT, the tumor sizes, and T staging were determined by the CT part of PET/CT. FDG-avid lymph nodes or distant metastases on PET/CT were interpreted as positive for metastases regardless of size. Lymph nodes with abnormal uptake were deemed positive for metastases even when they were smaller than 10.0 mm in short axis nodal diameter. Lung nodule with abnormal uptake was considered positive for metastasis regardless of nodular size. When multiple lung nodules without abnormal uptake depict random distribution on the CT portion of PET/CT, they are considered positive for metastases. A pixel region of interest (ROI) was outlined in the peak activity within regions of increased FDG uptake and was measured on each slice. For quantitative interpretations, maximum standardized uptake value (SUV max) was determined according to the standard formula, with activity in the ROI given in Bq per milliliter per injected dose in Bq per weight (kg). However, time decay correction for whole-body image acquisition was not conducted.

### Conventional imaging (CI)

CI methods performed within 1 week of FDG PET/CT, either prior to or following, were chest radiograph,

whole body CT, and MRI of the primary site, and  $^{99m}\text{Tc}$ -hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) bone scintigraphy.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP bone scintigraphy was performed 2 h following intravenous injection of 370–740 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP. Both anterior and posterior whole body planar images were simultaneously obtained with a dual-headed gamma camera (E.CAM, Siemens Medical Solutions). Whole body CT was performed on a separate CT device using a multidetector scanner (Aquilion V-detector, Toshiba Medical Systems) with the following setting: axial 4.0-mm  $\times$  4 modes; 120 kVp, automated electric current; and a 0.5-s tube rotation; and a table speed of 5 mm/s. Iodinated contrast material (Oiparomin 370 mg of iodine per milliliter; Konica-Minolta, Tokyo, Japan) was administered intravenously in all patients. Images were reconstructed with 5.0-mm slice thickness by means of a standard algorithm. MRI of the primary site was performed using a 1.5 tesla system (Signa Horizon; GE Medical Systems; Milwaukee, WI or Visart; Toshiba Medical Systems). Pulse sequences comprised T1-weighted spin echo (SE) images, T2-weighted fast spin echo (FSE) images, as well as post-contrast T1-weighted SE images with fat suppression following injection of 0.1 mmol/kg gadopentate dimeglumine (Magnevist, Schering, Berlin, Germany). Standard pulse sequence parameters and slice orientation varied with the examined anatomic site. The images were reviewed and a diagnostic consensus was reached by two board-certified radiologists who were unaware of any clinical or radiologic information using hard-copy films and multimodality computer platform. Two readers for FDG PET/CT and those for conventional imaging were not the same persons.

#### Imaging analysis

Each tumor was staged according to the SIOP-International Union Against Cancer TNM classification of pretreatment disease or IRS pretreatment N staging classification [10]. T, N, and M stages were assigned for both FDG PET/CT and conventional imaging. T staging was confirmed by pathologic evaluation using specimens obtained from surgical resection of the primary tumors. When surgical resection was not feasible at sites of the disease, T staging was not determined. N staging was confirmed by pathologic examinations in six patients (40%) using specimens obtained from sampling of regional nodes. In terms of suspected nodes in nine patients (60%), nodal staging was confirmed by an obvious progression in number and/or size of the lesions on follow-up examinations. The mean follow-up period was 374 days (range 47–1000 days). Cerebral spinal fluid (CSF) examination was performed for all head and neck

tumors to check the presence or absence of tumor dissemination. Bone marrow aspirate was performed in all cases for the detection of bone marrow metastasis.

#### Statistical analysis

All valuables were assessed on patient-by-patient basis. The McNemar test was used for paired comparisons between FDG PET/CT and conventional imaging. Statistical analysis was performed with the SPSS version 16 software program (SPSS, Chicago, IL, USA).

#### Results

There were 22 patients with alveolar subtype, 12 patients with embryonal subtype, and 1 patient with botryoid subtype (Table 1). The primary sites included head and neck ( $n = 19$ ), trunk ( $n = 8$ ), and extremities ( $n = 8$ ). Histologic grade of tumors is grade 2 ( $n = 1$ ), and grade 3 ( $n = 34$ ). All patients of initial staging had increased FDG uptake of the primary lesion [average maximal SUV  $\pm$  SD: 5.48  $\pm$  3.60 (range 1.69–13.47)].

Pathologic T stages available in 24 patients with initial staging are as follows: T1b ( $n = 3$ ), and T2b ( $n = 21$ ).

**Table 1** Patient demographics

Age	Mean $\pm$ SD	19.8 $\pm$ 8.5
	Range	3–38
Sex		
	M/F	22/13
Subtype		
	Alveolar	22 (63)
	Embryonal	12 (34)
	Botryoid	1 (3)
Distribution		
	Head and neck	19 (54)
	Paranasal or nasal sinus	14 (40)
	Pharynx	1 (3)
	Middle ear	1 (3)
	Orbit	1 (3)
	Temporal muscle	1 (3)
	Cheek	1 (3)
	Trunk	8 (23)
	Chest wall	1 (3)
	Groin	1 (3)
	Perineum	1 (3)
	Vagina	1 (3)
	Penis	1 (3)
	Testis	1 (3)
	Prostate	1 (3)
	Retroperitoneum	1 (3)
	Extremities	8 (23)
	Hand	4 (11)
	Lower extremities	2 (6)
	Thigh	1 (3)
	Elbow	1 (3)

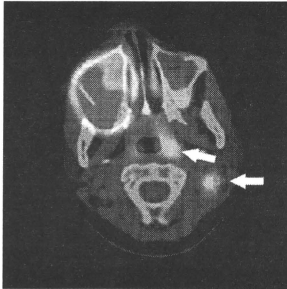
The values in the parentheses are percentages

T stages in patients with re-staging except one are T1a ( $n = 7$ ), T2a ( $n = 1$ ), and T2b ( $n = 2$ ). Complete resection of the primary site was performed in one patient at re-staging. Both FDG PET/CT and conventional imaging classified the T stage correctly in all patients.

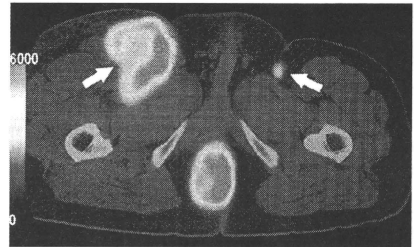
Fifteen of 35 patients (43%) had pathological nodal involvement in 11 regions (Table 2). Using FDG PET/CT, the N stage was correctly assigned in 34 patients (97%, Figs. 1, 2), whereas the accuracy of conventional

imaging in N stage was 31% ( $P = 0.375$ , Table 3). No patients were understaged on FDG PET/CT. FDG PET/CT revealed one patient with an overstage. Conventional imaging revealed two patients with an overstage and two patients with an understage. In these patients, the cause of overstage was found in the cervical lymph nodes and pathologic examination of these nodes revealed reactive lymph nodes.

Using FDG PET/CT, the M stage was correctly assigned in 31 patients (89%, Fig. 3), whereas the accu-



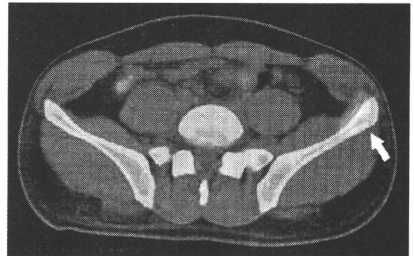
**Fig. 1** A 12-year-old boy with primary alveolar rhabdomyosarcoma. Transverse FDG PET/CT image reveals hypermetabolic focus in the right maxillary sinus. FDG accumulation is seen in the left parapharyngeal and deep cervical lymph nodes (9 mm, arrows). FDG PET/CT findings were verified at histopathologic examination



**Fig. 2** A 38-year-old man with metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. Transverse FDG PET/CT image depicts abnormal uptake in the tumor arising from the perineum. Abnormal uptake of FDG is also noted in both inguinal metastatic lymph nodes: right 45 mm, left 9 mm (arrows). Lymphedema is seen in the right femoral soft tissue

**Table 2** Sites of lymph node involvement

Primary	Lymph node	<i>n</i>
Head and neck ( $n = 8$ )	Deep cervical node	5
	Parapharyngeal node	4
	Submandibular node	3
	Supraclavicular node	2
	Parotid node	1
	Inguinal node	2
Trunk ( $n = 4$ )	Internal iliac node	2
	External iliac node	1
	Common iliac node	1
	Paraortic node	1
Extremities ( $n = 3$ )	Axillary node	2
	Supraclavicular node	1
	Inguinal node	1
	Internal iliac node	1
	Paraortic node	1



**Fig. 3** A 21-year-old man with metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. Transverse FDG PET/CT image depicts abnormal uptake of the left ilium (arrow). Corresponding CT showed slightly osteoblastic change

**Table 3** Diagnostic accuracy of nodal staging

PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
PET/CT	100	95	94	100	97
Conventional imaging	87	90	87	90	87

...racy of conventional imaging in M stage was 63% ( $P < 0.01$ , Tables 4, 5). Three patients were overstaged on FDG PET/CT. One of these patients had a tumor in his elbow 10 years ago. FDG PET/CT showed an abnormal uptake in the elbow, which was suspicious lesion of bone metastasis. Pathologic examination revealed a fracture associated with osteoporosis following chemotherapy. Two patients, who were overstaged on FDG PET/CT, had spotty uptake of rib caused by trauma. Four patients were overstaged on conventional imaging. Three patients had a fracture following chemotherapy, and the other had second primary tumor arising in the cheek adjacent to the primary site. The latter patient had a tumor in her middle ear 12 years ago. CT showed osteoblastic change in the posterior wall of the right maxillary sinus, which corresponded to an abnormal uptake on FDG PET/CT. This lesion was considered as bone metastasis of rhabdomyosarcoma. Pathologic examination revealed a second primary osteosarcoma arising in the cheek in the previously irradiated field for the primary tumor (Fig. 4). Nine patients (43%) were understaged on conventional imaging. The most frequent cause of an understage was bone metastasis ( $n = 6$ , 67%). These six patients had too minimal osteoblastic change to be detected on CT (Fig. 3). One patient with bone metastasis also had bone marrow metastasis and spinal dissemination. Other causes were soft tissue metastases ( $n = 2$ ) and pancreatic metastasis ( $n = 1$ ) which were confirmed by pathologic examinations. The latter patient had a tumor in the paranasal sinus and received subsequent chemoradiotherapy 2 years ago. In the re-staging FDG PET/CT, abnormal uptake was found in the pancreatic head, but the tumor was difficult to detect by conventional imaging (Fig. 5).

**Table 4** Sites of distant metastasis

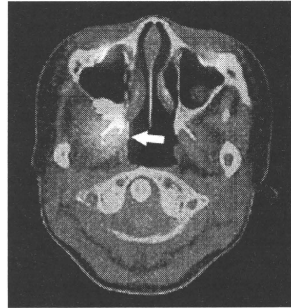
Primary	Lymph node	<i>n</i>
Head and neck ( <i>n</i> = 7)	Bone	6
	Soft tissue	1
	Pancreas	1
Trunk ( <i>n</i> = 3)	Bone	3
	Bone marrow	2
	Pleura	1
	Bone	2
Extremities ( <i>n</i> = 4)	Bone marrow	1
	Soft tissue	1
	Lung	1
		1

**Table 5** Diagnostic accuracy of distant metastasis

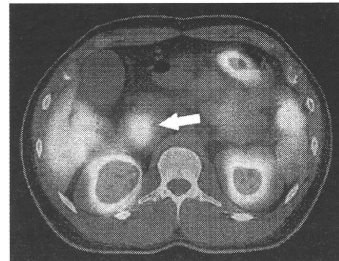
PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
PET/CT	90	88	75	96	89
Conventional imaging	20	80	29	71	63

The complete stage of all patients were stage 1 ( $n = 8$ ), stage 2 ( $n = 3$ ), stage 3 ( $n = 4$ ), and stage 4 ( $n = 20$ ). TNM stage was correctly assessed with FDG PET/CT in 30 of 35 patients (86%), and with conventional imaging in 19 of 35 patients (54%,  $P < 0.01$ , Table 6). Conventional imaging assigned an incorrect TNM stage in 16 patients (46%) because of fracture following chemotherapy, second primary osteosarcoma, and reactive lymph nodes.



**Fig. 4** A 13-year-old girl with second primary osteosarcoma following remission of embryonal rhabdomyosarcoma. Transverse FDG PET/CT image shows abnormal uptake in the right masticator space, which corresponds to previously irradiated area for primary tumor (arrow). Also noted is abnormal ossification with the tumor



**Fig. 5** A 27-year-old man with metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. Transverse FDG PET/CT image shows abnormal accumulation of FDG in pancreatic head, which is metastasis at pathologic examination (arrow)

**Table 6** Overall staging performance

Variables	Conventional imaging	PET/CT
Overall stage†		
Correct diagnosis	19 (54)	30 (86)
Understaged	10 (29)	1 (3)
Overstaged	6 (17)	4 (11)
N stage		
Correct diagnosis	31 (89)	34 (97)
Understaged	2 (6)	0
Overstaged	2 (6)	1 (3)
M stage†		
Correct diagnosis	22 (57)	31 (89)
Understaged	9 (26)	1 (3)
Overstaged	4 (11)	3 (9)

The numbers in the parentheses are percentages

Significant difference is found between PET/CT and CI by McNemar test ( $P < 0.01$ )

Ten patients (29%) with an understage by conventional imaging were attributable for metastases of bone, soft tissue, and pancreas. FDG PET/CT correctly determined TNM stage in 11 patients (31%) in whom the stage derived from conventional imaging was incorrect.

## Discussion

The results of the current study show that FDG PET/CT improves the accuracy of staging in patients with rhabdomyosarcoma compared to conventional imaging. Specifically, FDG PET/CT has potentially significant implications for detecting distant metastases at overall staging. Reports about the efficacy of FDG PET/CT in the localization and detection of soft tissue sarcomas are still limited [2, 11]. In our study, 11 of the 35 patients had distant metastases detected by FDG PET/CT, which were not identified by conventional radiologic evaluation.

MRI of the primary tumor, chest radiograph or chest CT, and bone scintigraphy are currently performed as conventional imaging to evaluate the baseline initial and follow-up imaging in the assessment of soft tissue sarcomas. The ability of FDG PET to depict increased metabolism in malignancies has greatly improved the accuracy in detecting neoplasms. However, compared with conventional imaging studies, use of FDG PET alone results in a lack of substantial detail. FDG PET/CT device permits sequential acquisition of anatomic CT and functional FDG PET images in a single scanning session. Morphologic characterization of scintigraphic lesions by FDG PET/CT resulted in a lower percentage of equivocal interpretations compared with that of conventional imaging. Tumor detection with FDG PET/CT technology is rapidly growing. However, there are only limited

data available on staging of soft tissue sarcomas with FDG PET/CT.

To our knowledge, only few studies regarding FDG PET or FDG PET/CT for staging rhabdomyosarcoma have been reported. McCarville and colleagues described that FDG PET/CT is useful for identifying and localizing unusual sites of soft tissue and bony metastases not appreciated by conventional imaging [2]. Ben Arush and colleagues reported three cases with alveolar rhabdomyosarcoma arising from the extremities who underwent FDG PET/CT [11]. Two cases had metastatic lymph nodes, which were identified on FDG PET/CT. Peng and colleagues reported a case presenting persistent abnormal FDG uptake following treatment, which results in relapse of rhabdomyosarcoma [12]. These results from the previous studies were consistent with our results and might suggest potential usefulness of FDG PET/CT for the staging of rhabdomyosarcoma.

Combined cancer therapy results in higher progression-free survival more than 5 years for children who had been diagnosed with rhabdomyosarcoma. The development of second primary neoplasms is one of the latest effects of cancer therapy for survivors. The risk of developing a subsequent malignancy is increased among patients with rhabdomyosarcoma [13]. Rich and colleagues reported that most primary tumors were rhabdomyosarcoma which occurred in an extremity and the most common second malignancy was bone sarcoma [14]. In our study, one patient who had been treated a tumor in the middle ear 12 years ago developed a mass in the cheek. Pathologic examination revealed a second primary osteosarcoma within the previously irradiated field for the primary rhabdomyosarcoma. Although both of FDG PET/CT and conventional imaging could not correctly determine the diagnosis of second primary tumor, FDG PET/CT could demonstrate abnormal uptake as a malignant tumor. Second primary tumor often arises from irradiated fields, which is related directly to initial treatment [15]. In our case, the second primary osteosarcoma arose from the irradiated field for the initial treatment of rhabdomyosarcoma occurred in the middle ear. Initial therapy of combined radiotherapy and chemotherapy may play an additional role in the development of second primary malignancies.

Our study has limitations. FDG PET/CT was performed to diagnose the purpose of re-staging in patients enrolled in this study and may differ from the patient population of initial staging studies. Our study was intended to examine the staging accuracy as a potential role of FDG PET/CT; therefore, patient population for both initial staging and re-staging tumors may explain the significant difference of diagnostic accuracy in overall staging compared to conventional imaging. A study with