

② 中間リスクプロトコール

中間リスクプロトコールは正式名を「IDRFに基づく手術適応時期の決定と、段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する第II相臨床試験」とする臨床試験である。その目的は、COG分類で中間リスクと判定された症例のうち本試験に適合すると判定された神経芽腫の患者を対象として、化学療法と手術療法の併用による治療法を施行し、標準的治療の確立を目指し、対象症例に対して低容量の術前化学療法かつ大量化学療法を併用しない治療計画により、治療合併症の軽減と治療期間の軽減を図ることを目指すとしている。

対象は、COG分類で中間リスクと判定されたうちの下記の患者としている(表1)。

- stage 3 (月齢12か月以上かつ Favorable Histology, 月齢12-18か月かつ Unfavorable Histology) MYCN非増幅群,
- stage 4 (月齢12か月未満, 12-18か月 DNA index $1 <$) MYCN非増幅群,
- stage 4S (Unfavorable Histology かつ DNA index = 1) MYCN非増幅群

基本治療は本邦乳児神経芽腫プロトコール9405,9805で用いられてきた治療を採用することとし⁷⁾, 限局性腫瘍(stage 3)と転移性腫瘍(stage 4S)に分かれている。

Stage 3症例に関しては、Favorable Histologyであっても年長児の症例が入ること、また12-18か月症例ではUnfavorable Histologyの症例も対象とすることなどから、低リスク群治療よりも治療強度が強化されている。そして治療反応性が悪ければ、さらに治療強度を上げて治療成績向上を図ることとなっている。

また、stage 4症例に対しては乳児神経芽腫プロトコール⁷⁾で用いられてきたD2レジメンを基本治療とし、遠隔転移が制御され、摘出手術が可能となった段階で手術を行う方針である。

中間リスクプロトコールにおける外科治療

においては、対象症例の大部分は一期的全摘が不可能な症例であり、初回手術は生検にとどまると考えられる。初期治療として化学療法を施行し、その後second look手術となるが、過去の臨床研究の報告でも中間リスク症例における腫瘍本体の摘出可能性や手術合併症について詳細に記載した報告はほとんど見あたらない。本研究においてはsecond look手術の際にもIDRFに基づいた評価を行い、可能な限り手術合併症の軽減に努める。仮に化学療法終了時に残存腫瘍が認められる場合であっても、IDRFに基づいた評価で手術のリスクが高いと考えられ、腫瘍の生物学的特性に予後不良を示す因子がなければ、敢えて全摘術を行わず、治療終了として経過観察とすることも施設判断として許容されている。

(エ) 低・中間リスク神経芽腫まとめ

生物学的予後因子の詳細な研究により、神経芽腫においてはかなり正確なリスク分類が可能になって来ている現在、低・中間リスクに分類される神経芽腫の予後は概ね良好であることから、治療合併症を最小限にすることを優先した外科治療が求められる。これまでの臨床研究では、それぞれの施設や外科医の判断で治療方針が決められていたが、JNBSG低・中間リスクプロトコールでは、IDRFという国際的共通基準を用いることで施設間格差のない臨床研究が行えるメリットがある。さらにこれらの研究成果からIDRFをより正確で有用なものに改良していき、科学的根拠に基づいた、より患児の身体に優しい外科治療を構築していくことが求められている。

II おわりに

神経芽腫の外科治療は正確な術前画像診断に基づいて行われるべきである。外科治療が主体となるIDRF陰性の低・中間リスク神経芽腫においてはもちろんのこと、IDRF陽性例や高リスク例においては、その生物学的予後因子も加味して外科治療を計画、実行していくことが求められる。こうした点からも、神経芽腫の特性を十分に理解し

た外科医が、血液・腫瘍科、放射線科、病理などの tumor board のメンバーと綿密に意見交換を行った上で治療方針を決めていくことが重要である。また、手術にあたっては、「こころ分子においてメスを構えるべし」⁸⁾という格言を念頭に、患児の腫瘍特性を十分に把握した上で、必要最小限の侵襲で再大の効果が得られる外科治療を行うべきである。

謝 辞

本稿を作成するにあたり、ご協力をいただいた以下の方々に深謝いたします（敬称略）。

大阪府立母子保健総合医療センター

放射線科¹、血液・腫瘍科²、検査科病理³、小児外科⁴

西川正則¹、井上雅美²、中山雅弘³、窪田昭男⁴、河敬世²

大阪大学大学院 外科学講座小児成育外科学⁵、情報統合医学講座小児科学⁶

上原秀一郎⁵、大植孝治⁵、橋井佳子⁶、太田秀明⁶、福澤正洋⁵

JNBSG 低・中間リスクプロトコール作成委員および会長、運営委員長

家原知子、田尻達郎、菊田 敦、菊池 陽、瀧本哲也、高橋秀人、金川公夫、上条岳彦、北村正幸、七野浩之、常盤和明、中澤温子、連 利博、柳生茂希、

池田 均（会長）、原 純一（運営委員長）

IDRF 関連（INRG メンバー）

Monclair T, Brisse HJ, 金子道夫

前日本大学医学部小児外科教授

草深竹志（故人）

文 献

- 1) 米田光宏, 他: 遠隔転移を有する高リスク神経芽腫の治療—再発形式からみた局所治療と全身治療の役割—. 小児外科 43 : 488-492, 2011
- 2) Hashii Y, et al: A case series of children with high-risk metastatic neuroblastoma treated with a novel treatment strategy consisting of postponed primary surgery until the end of systemic chemotherapy including high-dose chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 25 : 439-450, 2008
- 3) Cecchetto G, et al: Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 23 : 8483-8489, 2005
- 4) Monclair T, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27 : 298-303, 2009
- 5) Cohn SL, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27 : 289-297, 2009
- 6) 米田光宏, 他: 小児外科領域の放射線診断・治療—最近の話題 神経芽腫における IDRF の概念. 小児外科 42 : 627-632, 2010
- 7) 家原知子, 他: 【小児固形悪性腫瘍の新しい治療】乳児神経芽腫における治療の軽減. 小児外科 33 : 1221-1227, 2001
- 8) 小川道雄: 分子生物学とこれからの外科臨床, 小川道雄, 齋藤英昭 (編): 外科分子病態学. 東京, 医学書院, pp 343-344, 1999

我が国の小児固形がん診療施設の現状

小川 淳¹⁾, 新小田雄一²⁾, 川上 清³⁾, 河野 嘉文²⁾

要 旨

小児固形がん診療施設の実態把握を目的として全国の265診療科を対象にアンケート調査を行った。162診療科より回答があり123診療科で診療実績があった。欧米に比して人口あたり多数の施設で小児固形がん診療が行われていた。欧米の小児がんセンターと同程度の機能と診療実績をもつ施設が存在している一方、集学的治療体制の整わない多数の施設で小児固形がん診療が行われている実態が明らかになった。

Key Words: 小児固形がん診療施設, 小児がん検討会, トータルケア, 小児がん登録制度

I はじめに

欧米における小児がん患者の生存率は改善し、全体の80%近くに治癒が得られるとされている。本邦の正確な小児がん生存率のデータは存在しないが欧米と同様に改善傾向にあると考えられる。小児固形がんは希少疾患であり今後さらなる治療成績の向上および生存の質の向上のためには治療薬や治療法の開発のみならず全国的な診療体制の再構築が不可欠である。具体的には小児がん専門医制度、小児がん登録制度、臨床試験グループ、中央診断制度、長期フォロー体制等が上げられる。同時に実際に診療に当たる施設単位での診療体制充実も不可欠である。

小児がんの疾患特性及び患者が小児期・思春期にあることを考慮すると、小児固形がん診療には多職種で構成された医療チームによる集学的治療・トータルケアが必要とされる。そのため欧米では多くの施設要件を備えた小児がんセンターに対象患者を集約している。一方本邦の小児固形がん診療施設の現状は明らかではない。そこで小児がん診療施設の実態把握を目的にアンケート調査を行った。

II 方 法

1. 調査対象

小児外科は日本神経芽腫グループ(JNBSG)参加施設及び全国の大学病院の51診療科そして小児科系はJNBSG参加施設及び日本小児血液学会疾患登録施設リスト等を参考にした214科の計265科にアンケートを送付した(平成20年7月14日付け)。大学病院等47施設に対しては小児科系と小児外科の2診療科にアンケートを送付した。回答には施設名の記載を求めなかった。8月末までの返送分を解析対象とした。回答は162科(61%)から得られた(表1-1)。このうち過去3年間に小児固形がんの新規患者が確認されなかった39科を除く123科を解析対象とした(表1-2)。

2. 調査項目

背景情報として、診療科(病院)の所在地、設立主体、病院機能、診療科の標榜名、病床数、過去3年間の年間新規発症患者数(新患数)、医師数などを尋ねた。次に著者らが考案した暫定的施設要件(表2)の充足について回答を求めた(表3)。さらに均てん化・集約化の必要性と施設要件の妥当性について尋ね、自由意見の記入を求めた。

1) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科

2) 鹿児島大学小児科

3) 鹿児島市立病院小児科

表 1-1 病院機能別アンケート回答率・診療内容

	投函数	回答数 (回答率%)	診療科内訳			診療内容(診療科数)			
			小児科系	小児外科	無回答	固形がんのみ	造血器腫瘍のみ	固形がん・造血器腫瘍	診療実績無し
一般病院	107	45(42%)	44	11	0	2	10	27	6
大学病院	130	85(65%)	68	7	0	7	4	65	9
小児病院	22	18(82%)	14	4	0	3	1	12	2
がんセンター	6	3(50%)	3	0	0	0	1	2	0
無回答		11	9	1	1	0	2	5	4
計	265	162(61%)	138	23	1	12*	18	111*	21

*: 小児固形がん診療 123 科

表 1-2 小児固形がん診療 123 科の背景

診療科	小児科系(102科), 小児外科(21科) 無記入(1科)
所在地域	北海道(9科), 東北地区(7科) 関東甲信越地区(東京を除く)(23科) 東京地区(13科), 北陸地区(3科) 中部東海(12科), 近畿地区(27科) 中国地区(10科), 四国地区(7科) 九州沖縄地区(12科)
病院機能	一般病院(28科), 大学病院(72科) 小児病院(15科), がんセンター(2科) 無回答(6科)
平均病床数*	39床
平均医師数†	7.1人

*: 診療科全体の病床数

†: 診療科全体の医師数

表 2 小児がんの診療に当たる医療機関が満たすべき要件(暫定)

1. 小児科と小児外科の連携がとられている。(定期的な tumor board が開かれている。)
2. 症例により臨床各科(整形外科, 脳外科, 耳鼻科, 泌尿器科, 眼科, 放射線科など)との連携が容易に出来る。また小児腎臓専門医, 小児循環器専門医などとの連携が可能である。
3. 放射線診断・治療部門, 病理部門に小児がん担当者がいる。
4. 放射線治療・診断, 病理・遺伝子診断について院外にもコンサルテーションシステムを持っている。
5. 臨床試験や治験に積極的に参加するまたその体制がある。
6. 小児がん登録を確実に行う。
7. 小児がん専門医が診療に従事している。小児がん専門医の研修指導体制が整備されている。
8. 長期フォローの体制が整備されている。
9. 院内学級・保育, 宿泊施設など患者さんの QOL に関わる体制が整備されている。

3. 解析

各設問の単純集計・クロス集計を行った。また施設要件について 35 項目の点数化を行った(表 3, 表 4)。小児がん検討会開催と小児科・小児外科

の協力診療体制を 5 点, 他の項目は 1 点で合計 43 点満点とした。また以下の項目について重点的に解析した。

- a 小児固形がんの平均年間新患数により A 群: ≤ 5 例, B 群: $5 < \text{かつ} \leq 10$ 例, C 群: $10 <$ に 3 分類し各々の診療科数, 合計年間新規患者入院数, 平均施設点数, 医師数, 病床数および機能別病院数を算定した。
- b 各要件単位の平均施設点数を算出し, 各群間で比較した。
- c 地域別の特性を明らかにするために総施設得点(43 点)の約 8 割に当たる 35 点以上を獲得した診療科を小児がん診療体制が充足しているとしてその割合を地域別に算出した。また各群の診療科の割合を地域別に算出した。
- d 集約化と均てん化の可否について集計した。自由意見を要約した。

III 結果

1. 施設背景

病院機能別回答率に大きな差はなく調査対象に著しい偏りはなかった。(表 1-1)

2. 結果 a

A 群が 68 科(55%)で新患数の合計は 136 人となり全体の 19%であった。B 群は 35 科(29%)で新患数の合計は 237 人であり全体の 32%であった。一方 C 群は 20 科(16%)で新規患者の 49%に当たる 363 名の診療に当たっていた(表 5)。各診療科の施設点数は 31 点を最頻値として正規分布様の結果が得られた。診療体制と新患数の関係は A 群 68 科の平均点数が 25.5 点, B 群 35 科が

表3 診療体制に対するアンケート項目

	配点	配点
●貴科では小児外科(あるいは小児科)と定期的院内小児がん検討会(tumor board)を行っていますか。	5*	●放射線治療の院外コンサルテーションはどの様にされていますか(複数回答可) 1
1. はい 2. 非定期的に開催 3. いいえ		1. 行っていない, 行えない
●貴科では化学療法を行っていますか(複数回答可)		2. 放射線治療部門が独自に行っている
1. 通常量の化学療法 1		3. 国立成育医療センターに依頼している
2. 自己末梢血幹細胞輸注併用大量化学療法 1		●臨床試験への対応
3. 固形腫瘍に対する同種造血幹細胞移植 1		1. 基本的にすべての臨床試験へ積極的に参加している 1
4. 行っていない		2. 趣旨を検討した上で特定の臨床試験に参加している (1)†
●貴科では外来化学療法が可能ですか 1		3. 積極的に臨床試験に参加していない
1. はい 2. いいえ		4. 基本的に臨床試験には参加しない
●貴施設では術中照射を行っていますか 1		5. 臨床試験へ参加する意志はあるが体制的に参加しにくい
1. はい 2. いいえ		●臨床試験への対応 具体的お聞きします
●院内各科と共同で小児がん患者の診療に当たることが可能ですか		JNBSGが行っている臨床試験に参加されていますか(現在「神経芽腫遅延局所療法早期第Ⅱ相臨床試験」と「高リスク神経芽腫に対する標準的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」が行われています)
A. 整形外科 1. 可能 2. 不可能 1		1. 倫理審査, IRBの承認を受けて症例も登録している 1
B. 脳外科 1. 可能 2. 不可能 1		2. 倫理審査, IRBの承認を受けているが症例は登録していない
C. 耳鼻咽喉科 1. 可能 2. 不可能 1		3. 倫理審査, IRBの申請を行っているが承認を受けていない
D. 泌尿器科 1. 可能 2. 不可能 1		4. 倫理審査, IRBの申請は行っていない
E. 眼科 1. 可能 2. 不可能 1		●治験への対応(ここでの治験とは製薬会社が新薬の開発を目的に行うものを示します)
F. 放射線科(治療) 1. 可能 2. 不可能 1		1. 基本的にすべての治験へ積極的に参加している 1
G. 小児科或いは小児外科 1. 可能 2. 不可能 5		2. 趣旨を検討した上で特定の治験に参加している (1)†
●小児の臓器別専門医の診察を受けることは可能ですか		3. 積極的に治験に参加していない
A. 腎臓 1. 可能 2. 不可能 1		4. 基本的に治験には参加しない
B. 循環器 1. 可能 2. 不可能 1		5. 治験へ参加する意志はあるが体制的に参加しにくい
C. 神経 1. 可能 2. 不可能 1		●小児がん登録制度
D. 内分泌 1. 可能 2. 不可能 1		1. 日本小児がん学会で2005年より始まった新制度には全例登録している 1
E. 呼吸器 1. 可能 2. 不可能 1		2. なるべく登録している
F. 感染症 1. 可能 2. 不可能 1		3. 積極的に登録していない
F. 歯科口腔外科 1. 可能 2. 不可能 1		4. 登録制度には参加しない
●院内の臨床部門に小児担当者がいますか		●小児がん経験者のフォローについて
A. 病理部門 1. いる 2. いない 1		1. 院内に長期フォローの体制がある 1
B. 放射線診断部門 1. いる 2. いない 1		2. 現在は体制が無いが整備する予定である
C. 放射線治療部門 1. いる 2. いない 1		3. 長期フォロー体制を整備する予定はない
●病理診断の院外コンサルテーションはどの様にされていますか 1†		4. その他
1. 行っていない, 行えない		●小児病棟の整備について(複数回答可)
2. 病理部門が独自に行っている		1. 院内学級がある 1
3. 多施設共同のグループ研究(JNBSGなど)に参加し, 中央診断を依頼している		2. 院内保育がある 1
4. 3.とは別個に国立成育医療センター等の専門施設に依頼している		3. CLS(child life specialist)が常在している 1
5. 国立がんセンターのがん診療拠点病院病理診断コンサルテーション・サービスを利用している		4. 宿泊施設がある 1
●細胞学的・遺伝子診断はどの様にされていますか 1†		
1. 行っていない, 行えない		
2. 院内の病理部門・研究部門が独自に行っている		
3. 多施設共同のグループ研究(JNBSGなど)に参加し, 中央診断を依頼している		
4. 3.とは別個に千葉県立がんセンター等の専門施設に依頼している		
5. 外注の検査機関に依頼している		

*非定期的に開催:3点配点

†行っていない, 行えない 以外の回答:1点配点

‡趣旨を検討した上で特定の臨床試験に参加している:1点配点

31.1点, C群20科が36.6点と新患数と点数は比例する傾向を認めた(表5)。また病院機能と新患数との関係では一般病院36科の86%にあたる

31科がA群に属していた。一方小児病院15科の53%にあたる8科がC群に属しており対照的な結果が得られた。以上の傾向は小児内科系, 小

表4 各要件に対する配点および要件別の得点結果

要件	項目数	配点	要件別の平均得点			
			A群 (n=68)	B群 (n=34)	C群 (n=19)	全体 (n=123)
小児がん検討会	1	5	1.2	2.7	4.4	2.2
化学療法・大量化学療法・ 外来化学療法・術中照射	5	5	3.4	3.6	3.9	3.5
外科系各科との協力	7	11	8.7	9.9	10.7	9.4
臓器別専門医との協力	7	7	4.8	5.9	6.4	5.3
病理・放射線診断・放射線 治療部門との協力	3	3	0.5	1.0	1.9	0.9
院外支援体制	3	3	2.4	2.7	2.9	2.6
臨床試験・治験への参加	3	3	2.0	2.4	2.7	2.2
小児がん登録への参加	1	1	0.5	0.5	0.3	0.5
長期フォロー体制整備	1	1	0.8	0.9	1.0	0.8
トータルケア体制整備	4	4	1.2	1.5	2.6	1.5
計	35	43	25.5	31.1	36.6	28.9

年間新規患者数により A 群：≤5 例、B 群：5 例 < かつ ≤10 例、C 群：10 例 <

表5 年間新規患者数別の診療科数・合計新規患者数・平均施設点数・病院の機能別診療科数・平均病床数・平均医師数

	診療科数 (科)	年間合計 新規患者数 (人)	平均 施設点数 (点)	病院の機能別診療科数 (科)				平均病床数 (床)	平均医師数 (人)
				一般 病院	大学 病院	小児 病院	がん センター		
A 群	68(55%)	136(19%)	25.5	31	33	4	0	34	8
B 群	35(29%)	237(32%)	31.1	5	27	3	2	39	7
C 群	20(16%)	363(49%)	36.6	0	12	8	0	56	6
計	123	736	28.9	36	72	15	2		

A 群：≤5 例、B 群：5 例 < かつ ≤10 例、C 群：10 例 <

見外科に区別した解析でも同様であった。

散している傾向が示された。

3. 結果 b

各要件別の得点を検討すると(表4)大半の項目で A 群 < B 群 < C 群の順で高得点になっていた。特に A 群の診療科では小児がん検討会およびトータルケア体制整備の得点が各々 1.2 点(5 点満点)、1.2 点(4 点満点)に留まっていた。一方小児がん登録への全例登録に関しては C 群が 0.3 点(1 点満点)と A、B 群が各 0.5 点であったのに比べて低得点であった。

4. 結果 c

各地域で C 群の占める割合と 35 点以上の診療科の占める割合がほぼ同等であった。しかし東京地区においては診療科の 46%が 35 点以上を確保していたが C 群は 15.4%にとどまっております。比較的施設要件の充実している診療科に患者が分

5. 結果 d

均てん化には 8 割、集約化には 7 割の賛成が得られた(表 6-1、表 6-2)。自由意見では集約化した上での均てん化に肯定的な意見が多かったが集約化に反対する意見もあった。また集約化の必要性を認めつつその実現における障害を指摘する意見が多数あった。具体的にはスタッフの不足、病床確保の難しさ、設立母体や医療者の利害を超えた施設統合の難しさ、集約化を実現するための経済的裏付けの欠如、行政の無理解・無関心、地域を離れる患者家族の宿泊施設や経済的保証の未整備等である。それに対する対応として既存の施設を利用した連携システムの必要性を説く意見があった(表 6-3)。施設要件に対しては緩和ケアチームの必要性指摘されたほか広範囲にわたる意見が寄せられた。既に各診療科に送付したアンケート

表 6-1 集約化に対する可否

	診療科数(科)	年間新規患者入院数			施設点数	
		A 群	B 群	C 群	<35	35≤
必要である	98(80%)	53	29	16	73	35
必要でない	6(5%)	3	2	1	5	1
無回答	9(15%)	12	4	3	16	3
計	123	38	35	20	94	29

表 6-2 均てん化に対する可否

	診療科数(科)	年間新規患者入院数			施設点数	
		A 群	B 群	C 群	<35	35≤
必要である	88(71%)	44	25	19	63	25
必要でない	7(6%)	5	2	0	7	0
無回答	28(23%)	19	8	1	24	4
計	123	68	35	20	94	29

表 6-3 集約化・均てん化に対する代表的意見

- 絶対必要と考えます。最近の臨床は高度化・複雑化そして社会の医療への要求は増すばかりであり、従来のような各大学に1人 or 2人の専門医で要求される医療をこなすのは限界である。集約化を本気で考えないと小児がんの臨床は崩壊するでしょう。また行政の支援も「大人のおまけ」程度にしか考えておらず、もって世の中の小児医療の窮状、小児がん医療の悲惨な現状をアピールしていく必要があると考えています。
- したがって拠点化するにしても年間新患者数は10~20人といった小規模なものではなく50~100人程度を受け入れ専門医師数も小児科だけでも10人以上等多く勤務するような病院にすべきと思われる。そこから適当な病院数や専門医師数が割り出されることになる。
- このようなアンケートはいつも何科があるといった入れ物ばかりを論議していますが、大事なものは担当 Dr のやる気と腕であって〇科と〇科があるからこの病院に集約と考えるのはおかしいと思う。地域で連携して診療は可能である。集約化には設立母体の違いを乗り越えることが必要だが、各々の施設の事情(設備、人員)により削減増員することは難しく、均てん化を図ることで全体のレベルを上げることが望ましく現実的である。
- センターにおける集的、集中治療は必要だが、通常化療法になった維持療法期、フォローについてはサテライトの有資格病院にもどして患者の利便性(アクセス)や総合的小児医療を達成する連携システムを作るべきと考える。
- 集約化の具体的なガイドラインが必要。人口何万人に1施設等。
- 理想論を言えば、もちろん両方共必要でしょう。(現実的には均てん化するために集約が必要ということになりますが)ただ各都道府県ではハード面でもソフト面でも十分な予算がついて専門医療機関が新設されるというのであればまだしも、それは望むべくもないと思いますので実現する道りは険しいでしょう。実際には既存の施設に集約していくしか方法はないと思われますが、関係施設間での十分な理解と利害を越えた協力が得られるかということになるといかなるものでしょうか。
- ……そうなりますと大学にはがん患者ばかりとなり他の疾患の患者が入院できなくなります。また医師のポストもがん治療専門のスタッフを何人も配置できません。教授を含めて正職員は10人です。がん診療に当たっているのは主に2名の正職員と2名の医員です。ここに他の2病院の医師3人を正職員として入れることはできません。……
- 均てん化・集約化は子供にとって必要と思う。しかし大変むずかしく時間のかかることと思われる。特に首都圏では、子ども病院、大学病院(国・私)、がんセンターをどのようにまとめていくのか。

報告書に全文を掲載した。

IV 考 察

本邦における小児固形がん診療体制アンケート調査結果を報告した。全国123診療科で小児固形がん診療が行われていた、但し小児科・小児外科を対象とした調査であるため他の診療科を含めた実態を表すものではない。また診療科の属する施設機能を小児造血器腫瘍の全国的治療研究グルー

プである日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の参加186施設¹⁾と比較すると今回の結果が一般病院、大学病院、小児病院、がんセンター:28, 72, 15, 2だったのに対しJPLSGでは一般病院(国公立病院、日赤病院、その他)、大学病院、小児病院、がんセンター:76, 91, 15, 4であり固形がん診療施設では一般病院の比率が低かった。

次に年間新患者5例以下の小規模の診療科(A

群)が68(55%)と多数を占めることが本邦の特徴として示された。年間新患者数と平均施設得点は比例する傾向にあり、特にA群では小児がん検討会及びトータルケア体制を欠いている点が特徴的であった。一方多数の新規患者の診察に当たるC群の過半数で小児がん登録が不完全でありこれは登録率の伸び悩みの一因と考えられた。病院機能からの分析では一般病院は大半がA群に属していた。地域別の検討では他の地域と異なり東京地区においては比較的充実した施設に患者が分散している傾向が明らかになった。

厚生労働省研究班による小児白血病リンパ腫の臨床登録数の調査では年間登録数が10例以上の施設が16施設、過半数が2例以下だったとされ¹⁾今回固形がんでも同様の傾向が確認された。また堀部の報告¹⁾によるとイギリスの小児がんセンターは22カ所に集約化しており全施設の年間新規患者数が50例を超えている。米国では小児人口6,076万人と日本の約3.5倍であるが小児がん診療施設は231カ所である。年間新規患者数が20例以上の施設が58%とイギリスほど集約化が進んでいないが国土の広さも考慮する必要がある。米国では集約化が進まない代償として米國小児科学会より「小児がんセンターのためのガイドライン」が提示されている²⁾。ちなみに今回アンケートに用いた暫定的施設要件の項目は全て含まれていた。同時に小児がん患者がセンター施設での診断、治療方針決定後、最寄りの施設で“state-of-the-art medical care”を継続的に享受できる連携体制の重要性が強調されている。

本邦では欧米の小児がんセンターと同程度の機能を備えそして同程度の患者数の診療に当たる施設も存在している一方、多数の施設が小児がん検討会を経ずに治療方針を決定し、トータルケア体制のないまま診療を続けていた。これまで小児がん診療施設のレベルの向上を促すような全国的な取り組みはなく、小児がん検討会の開催等に診療報酬加算などのインセンティブが与えられていないこともこのような結果の一因と考えられる。しかし本アンケートから小児がん診療の集約化と均てん化の必要性については総論としてコンセンサ

スが得られていると考えられた。だがその実現における多くの障害も指摘された。それに対して既存の施設を利用して例えば病初期の診断と治療方針を決定、実際の治療、長期フォローそして再発期を担当する施設に役割分担し小児がん患者利便性を計る方法が提唱された。以上より現時点では各診療科の機能・役割をより明確化した上で緊密な連携システムを医療圏内(疾患によってはより広範囲)で築くことが現実的な目標と考えられた。

小児がん専門医制度の発足に伴いその研修施設の認定のために各種の条件を満たすことが必要となる。このような機会を利用して小児がん診療施設の充実を計り、各医療圏での病院間連携の見直し等が行われることが望まれる。

V 結 語

本邦では欧米の小児がんセンターと同程度の機能を備えそして同程度の患者数の診療に当たる大規模診療科も存在している一方、少なからぬ診療科が小児がん検討会やトータルケア体制を欠いたまま診療を続けていた。また過半数の大規模施設で小児がん登録が不完全であった。今後本邦の医療制度下で達成可能な小児がん診療施設のガイドラインの作成と連携システムに重点を置いた小児がん診療体制構築の必要性が示された。

謝辞：本アンケートにご回答いただいた各診療科の諸先生に深謝いたします。

本研究は平成19-21年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究」(研究代表者：池田均)の助成を受けて行われた。アンケート調査の集計結果は既に各施設に送付した(平成22年3月末)。アンケートの集計を担当した前田千香子さんに深謝します。

文 献

- 1) 堀部敬三, 他: わが国の小児造血腫瘍診療施設の実態. 日小誌, 113(1): 105-111, 2009
- 2) Corrigan J, et al: Guidelines for pediatric cancer centers. Pediatrics, 113: 1833-1835, 2004

Present situations of hospitals for pediatric solid tumor in Japan

Atsushi OGAWA¹⁾, Kiyoshi KAWAKAMI²⁾, Yuichi SHINKOD³⁾, Yoshifumi KAWANO²⁾

1) Department of Pediatrics, Niigata Cancer Center

2) Department of Pediatrics, Kagoshima University School of Medicine

3) Department of Pediatrics, Kagoshima City Hospital

Purpose: We conducted this study to assess the current situation of hospitals in Japan that treat pediatric patients with solid tumors. Method: We sent a questionnaire to 265 hospital departments to collect data about their hospital personnel, facilities, capabilities, and the number of new cases. Results: Out of the 162 departments that responded to the questionnaire, 123 were involved in medical treatment of pediatric patients with solid tumors. This number was too high in proportion to the population when compared to that of Europe and the United States. There were 68 (56%), 35 (29%), and 20 (16%) departments in which the number of new patients was 5 or less, 5-10, and more than 10 cases, respectively. The fulfillment indexes of hospital personnel and facilities were proportional to the number of new patients. Conclusion: We found that some of the hospitals in Japan were equivalent to pediatric cancer centers in western countries in terms of personnel, facilities, capabilities, and the number of new cases. However, many of the hospitals with less than 5 new patients lacked multidisciplinary teams and total care systems.

Key Words: pediatric cancer center, pediatric tumor board, total care, pediatric cancer registry



Correlation between the number of segmental chromosome aberrations and the age at diagnosis of diploid neuroblastomas without *MYCN* amplification

Ryota Souzaki^{a,*}, Tatsuro Tajiri^a, Risa Teshiba^a, Yoshiaki Kinoshita^a, Ryota Yosue^a, Kenichi Kohashi^b, Yoshinao Oda^b, Tomoaki Taguchi^a

^aDepartment of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

^bDepartment of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Received 21 August 2011; accepted 3 September 2011

Key words:

Neuroblastoma;
Segmental gain and loss;
Age;
MYCN amplification;
Segmental chromosomal
aberrations

Abstract

Background: In neuroblastomas (NBs) without *MYCN* amplification, segmental chromosome aberrations SCAs such as 1p loss, 11q loss, and 17q gain have been suggested to be associated with the prognosis of the patients. We assessed the correlation between the number of SCAs and other biological factors in primary NBs samples.

Method: The status of SCAs in 54 primary NBs samples was analyzed using the single-nucleotide polymorphism (SNP) array (Human CMV370-Duo; Illumina, San Diego, CA). The status of *MYCN* amplification was determined by an SNP array and the fluorescence in situ hybridization method. The DNA ploidy was determined by flow cytometry.

Results: Nine of 54 samples showed *MYCN* amplification. All 9 samples with *MYCN* amplification and 20 of 45 samples without *MYCN* amplification showed diploidy/tetraploidy, and the other 25 samples without *MYCN* amplification showed aneuploidy. The most frequent SCAs were 17q gain (26/54; 48.1%) and 11q loss (16/54; 29.6%), followed by 1p loss (15/54; 27.8%). The number of SCAs in diploidy/tetraploidy NBs without *MYCN* amplification (7.00 ± 4.67) was higher than that in NBs with *MYCN* amplification (4.78 ± 2.82) and in aneuploid NBs (1.64 ± 2.78) ($P < .05$). In diploid/tetraploid NBs without *MYCN* amplification, there was a significant difference between an age at diagnosis less than 12 months ($n = 7$) and over 12 months ($n = 13$) (4.14 ± 3.63 vs 8.54 ± 4.54 ; $P = .04$). Moreover, the number of SCAs correlated with the age at diagnosis in diploid/tetraploid samples without *MYCN* amplification ($r = 0.70$, $P = .0006$). In NBs with *MYCN* amplification, the number of SCAs did not correlate with the age at diagnosis.

Conclusion: The number of SCAs significantly increased in proportion to age at diagnosis in diploid/tetraploid NBs without *MYCN* amplification. The increase in the number of these SCAs may play an important role in the prognosis of patients without *MYCN* amplification over 12 months of age.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Presented at the Pacific Association of Pediatric Surgeons 44th Annual Meeting, Cancun, Mexico, April 10-14, 2011.

* Corresponding author. Tel.: +81 92 642 5573; fax: +81 92 642 5580.

E-mail address: ryotas@ped surg.med.kyushu-u.ac.jp (R. Souzaki).

Neuroblastoma (NBs) is the most common extracranial solid malignant tumor in children. It originates from the sympathetic nervous system and usually occurs in the

adrenal medulla. Despite the increasing knowledge about the biology of NBs, the survival rate of high-risk NBs patients is still poor [1].

Several genetic markers of NBs have been shown to provide prognostic information. For example, with regard to the ploidy of NBs, in contrast to diploidy/tetraploid NBs, triploid tumors are associated with a good outcome [2]. *MYCN* gene amplification occurs in approximately 25% of primary NBs, and NBs with *MYCN* amplification show a poor prognosis [3-5]. In NBs without *MYCN* gene amplification, genetic instability as the segmental chromosome aberration (SCAs), such as a 1p loss, 3p loss, 11q loss, and 17q gain [6,7], is another poor prognostic factor. However, in NB samples, SCAs are found in not only 1p, 3p, 11q, and 17q but also in other chromosomes. The correlation between the number of SCAs and the prognosis of NBs is not revealed.

Genome-wide high-resolution screening methods, such as single-nucleotide polymorphism (SNP) [8,9], comparative genomic hybridization (CGH) [10], and other arrays have recently been used to detect the biological alterations in NBs samples instead of low-resolution approaches such as G-banded chromosome analysis. These genome-wide analyses have facilitated and accelerated the known copy number alterations of NBs.

In the present study, we determined the SCAs in 54 NBs patients using a high-resolution SNP array to analyze their association the number of SCAs with other prognostic markers of NBs, such as *MYCN* amplification, age at diagnosis and ploidy.

1. Materials and methods

1.1. Patient clinical data and biological data of NB samples

Patients with NB, evaluated in the Department of Pediatric Surgery in Kyushu University, were diagnosed between April 1988 and March 2008. The tumors were staged according to the International Neuroblastoma Staging System (INSS). All of the parents of the patients provided their informed consent for tumor preservation and the biological analysis before surgery. We have obtained the comprehensive agreement for all samples. This study was performed according to ethical guidelines for clinical studies of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Fifty-four NBs samples were obtained from untreated patients. The patient clinical data and biological data of all NB samples are shown in Table 1. The patients included 30 boys and 24 girls; 12 were stage 1 according to the INSS, 4 were stage 2, 8 were stage 3, 26 were stage 4, and 4 were stage 4S. Thirty had been diagnosed when they were younger than 12 months of age (median 12 months old, 0-108 months). Nine patients were identified by a mass screening system in Japan at 6 months old. DNA ploidy was

Table 1 Patient clinical and biological data of NB samples

Clinical data	
Sex	
Male	30
Female	24
Age	
<12 mo	30
≥12 mo	24
Mass screening	
Positive	9
Negative	45
INSS	
1	12
2	4
3	8
4	26
4S	4
Biological data	
Ploidy	
Diploid/tetraploid	29
Aneuploid	25
<i>MYCN</i> amplification (+)	9
<i>MYCN</i> amplification (-)	45

determined by flow cytometry in all 54 specimens [11], and *MYCN* amplification was determined by fluorescence in situ hybridization (FISH) and SNP array. All 54 samples were grouped by three groups based on the difference of the tumor biology. The diploid/tetraploid samples with *MYCN* amplification are identified as group 1. The diploid/tetraploid samples without *MYCN* amplification are identified as group 2. The aneuploid samples without *MYCN* amplification are identified as group 3.

1.2. SNP array

DNA was extracted from tumor samples and purified using the standard method. The DNA was subjected to an SNP array analysis using Human CMV370-Duo (Illumina, San Diego, CA) according to the manufacturer's protocol. Genomic profiles were created using the Illumina Genome Viewer and Chromosome Browser of Illumina's BeadStudio3.0 software program. All samples showed call rates greater than 0.99. We counted the number of SCAs in each chromosome for all samples.

1.3. FISH method

The gene dosage of the *MYCN* gene was determined by a FISH analysis as described previously [12]. The *MYCN* gene probe (LSI N-MYC SO; Vysis) or *MYCN* gene and the α satellite region of human chromosome 2 probes (LSI N-MYC SG/CEP 2 SO DNA probe; Vysis) were used. The signals representing the *MYCN* gene and the centromeric region of chromosome 2 were counted in 100 cells on each slide. The *MYCN* amplification was defined as an increase of

Table 2 SCAs and *MYCN* gene amplifications

	Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 20)	Group 3 (n = 25)	Total (n = 54)
17q gain	8/9 (88.9%)	13/20 (65.0%)	5/25 (16.0%)	26/54 (48.1%)
11q loss	3/9 (33.3%)	11/20 (55.0%)	2/25 (8.0%)	16/54 (29.6%)
1p loss	9/9 (100%)	5/20 (25.0%)	1/25 (4%)	15/54 (27.8%)
2p gain	2/9 (22.2%)	7/20 (45%)	2/25 (8%)	11/54 (20.4%)
3p loss	1/9 (11.1%)	9/20 (45%)	1/25 (4%)	11/54 (20.4%)

over 4-fold of *MYCN* signals in relation to the number of chromosome 2 signals in a dual-color probe or over 8 *MYCN* signals in a single-color probe.

1.4. Statistical analyses

Data were analyzed using Student t test. The results are expressed as the means \pm SD for the number of SCAs of NBs samples. We determined Pearson correlation coefficients between the number of SCA and the age at diagnosis. The χ^2 test was used for statistical analysis. We calculated the *P* values, with *P* < .05 set to indicate statistical significance.

2. Results

2.1. SCAs and *MYCN* gene amplifications

Nine of 54 samples showed *MYCN* amplification. All 9 samples with *MYCN* amplification (group 1) and 20 of 45 samples without *MYCN* amplification showed diploidy/tetraploidy (group 2), and other 25 samples without *MYCN* amplification showed aneuploidy (group 3). One or more SCAs were detected in 37 (68.5%) of all 54 samples. In all 54

samples, the most frequently observed SCAs were 17q gain (26/54; 48.1%) and 11q loss (16/54; 29.6%), followed by 1p loss (15/54; 27.8%) (Table 2). The 1p loss and 17q gain occurred frequently in NBs samples with group 1, whereas the 11q loss, 2p gain, and 3p loss occurred more frequently in NBs samples with group 2.

Fig. 1 showed the number of SCAs in three groups. The number of SCAs in group 2 (7.00 ± 4.67) was significantly higher than that in group 1 (4.78 ± 2.82) and group 3 (1.64 ± 2.78) (*P* < .05).

2.2. Correlation between the number of SCAs and the age at diagnosis

There was a significant difference between the age at diagnosis (<12 months, *n* = 7, and >12 months, *n* = 13; 4.14 ± 3.63 vs 8.54 ± 4.54 , *P* = .04) in group 2. Fig. 2 shows that there was a significant (*r* = 0.70, *P* = .0006) correlation between the number of SCAs and the age at diagnosis in group 2. All 7 patients that died due to the tumor showed 8 or more SCAs. In group 2, the number of SCAs in the patients that died (*n* = 7) was significantly higher than that in the survivors (*n* = 13) (9.86 ± 2.48 vs 5.46 ± 4.91 , *P* = .04).

On the other hand, in samples with group 1, the number of SCAs did not correlate with the age at diagnosis (*r* = 0.13, *P* = .726) (Fig. 3), and there was not significantly difference between the number of SCAs in

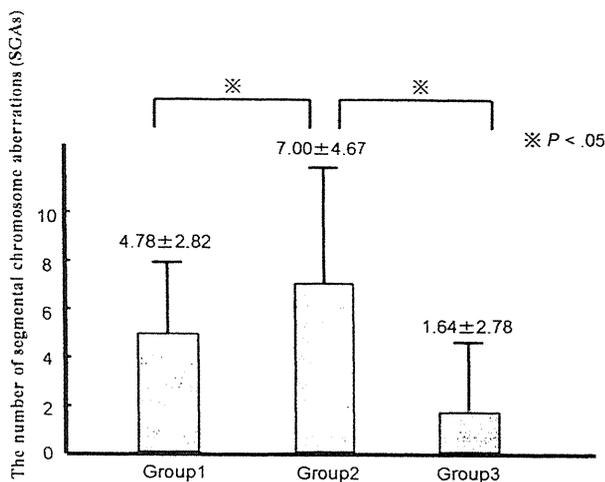


Fig. 1 The number of SCAs in 3 groups. The number of SCAs in group 2 (7.00 ± 4.67) was higher than that in group 1 (4.78 ± 2.82) and group 3 (1.64 ± 2.78) (*P* < .05).

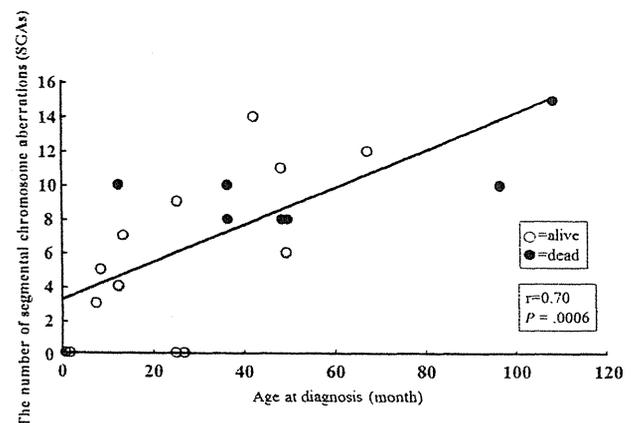


Fig. 2 The correlation between the number of segmental aberrations and the age at diagnosis in samples without *MYCN* amplification (*r* = 0.70, *P* = .0006).

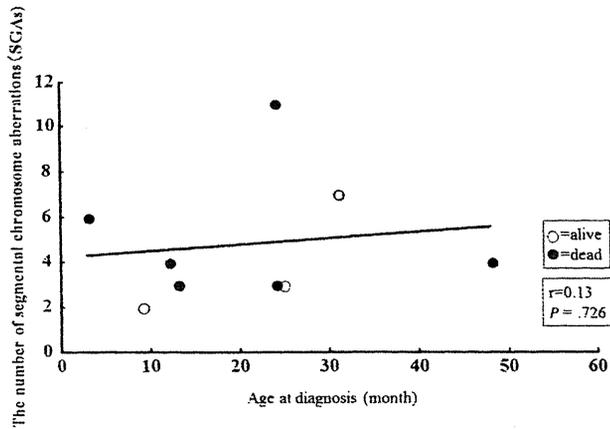


Fig. 3 The correlation between the number of segmental aberrations and the age at diagnosis in samples with *MYCN* amplification ($r = 0.13$, $P = .726$).

the patients that died ($n = 6$; 5.16 ± 3.06) and that in the survivors ($n = 3$; 4.00 ± 2.65).

3. Discussion

In the present study, the number of SCAs such as 11q loss, 17q gain, and 1p loss, significantly increased in proportion to the age at diagnosis in patients with diploid/tetraploid NBs without *MYCN* amplification. Spitz et al [13] previously reported that 11q and 3p loss were also associated with advanced stage disease and that the children with 11q deletion and 3p deletion were older than those with normal 11q and normal 3q loss. 17q gain was reported to be associated with factors related to a poor prognosis, such as advanced stage disease, *MYCN* amplification, age at diagnosis, and ploidy [14]. These SCAs therefore affect the patient prognosis. However, in NBs samples, segmental chromosomal gain and loss are found in not only 1p, 3p, 11q, and 17q but also in other chromosomes [15]. This is the first report on the association between the number of SCAs with the age at diagnosis and the prognosis in diploid/tetraploid NBs without *MYCN* amplification.

The number of SCAs in aneuploid samples is low in the current study. In aneuploid tumors, whole chromosomal gain and loss were more common. Therefore, there is no significant correlation between the number of SCAs and the age at diagnosis and the prognosis (data are not shown). However, only 1 patient with aneuploidy died due to the tumor in the current study. This case had 3 SCAs (9p gain, 11q loss, and 17q gain). The 11q loss and 17q gain are poor prognostic factors in diploid tumors, and therefore, these SCAs may have been responsible for the poor prognosis of this patient.

Our study also showed that the number of SCAs increases as the age at diagnosis increases for subjects with diploid

NBs. Diploid NBs may be unstable; therefore, segmental gains and losses may accumulate over time in the presence of diploidy. When NBs develop poor prognostic abnormalities such as 11q, 3p loss, and 17q gain, there may be an increase in the speed of tumor growth, which leads to the onset of symptoms. On the other hand, in samples with *MYCN* amplification, the number of SCAs did not correlate with the age at diagnosis in our study. In our study, *MYCN* amplified patients are 9. Therefore, a larger number of cases must therefore be studied to elucidate this point.

In conclusion, the number of SCAs significantly increases in proportion to the age at diagnosis in subjects with diploid/tetraploid NBs without *MYCN* amplification. The increase of the number of these SCAs may play an important role in the prognosis of the patients without *MYCN* amplification.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Ken Yamamoto for helpful discussions and thank Brian Quinn for reading and editing the manuscript.

References

- [1] Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000;36:901-8.
- [2] Look AT, Hayes FA, Nitschke R, et al. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Engl J Med* 1984;311:231-5.
- [3] Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:93-101.
- [4] Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced disease stage. *Science* 1984;224:1121-4.
- [5] Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111-6.
- [6] Guo C, White PS, Weiss MJ, et al. Allelic deletion at 11q23 is common in *MYCN* single copy neuroblastomas. *Oncogene* 1999;18:4948-57.
- [7] Plantaz D, Mohapatra G, Matthay KK, et al. Gain of chromosome 17 is the most frequent abnormality detected in neuroblastoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1997;150:81-9.
- [8] Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, et al. Risks and benefits of ending of mass screening for neuroblastoma at 6 months of age in Japan. *J Pediatr Surg* 2009;44:2253-7.
- [9] Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, et al. The genetic and clinical significance of *MYCN* gain as detected by FISH in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2011;27:231-6.
- [10] Spitz R, Oberthuer A, Zapatka M, et al. Oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) of 90 neuroblastomas reveals aberration patterns closely associated with relapse pattern and outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:1130-42.
- [11] Taylor SR, Roeders M, Murphy RF. Flow cytometric DNA analysis of adenocortical tumors in children. *Cancer* 1987;59:2059-63.

- [12] Souzaki R, Tajiri T, Higashi M, et al. Clinical implications of a slight increase in the gene dosage of MYCN in neuroblastoma determined using quantitative PCR. *Pediatr Surg Int* 2008;24:1095-100.
- [13] Spitz R, Hero B, Ernestus K, et al. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:52-8.
- [14] Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999;340:1954-61.
- [15] George RE, Attiyeh EF, Li S, et al. Genome-wide analysis of neuroblastomas using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *PLoS One* 2007;28(2):e255.

Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution

Tatsuro Tajiri · Ryota Souzaki · Yoshiaki Kinoshita ·
Yuhki Koga · Aiko Suminoe · Toshiro Hara ·
Tomoaki Taguchi

Received: 9 November 2010 / Accepted: 9 February 2011
© Springer 2012

Abstract

Purpose The implications of surgical intervention for neuroblastomas were assessed in one institution.

Methods We analyzed the clinical characteristics and extension of resection in 123 pediatric patients with neuroblastoma diagnosed between 1985 and 2004.

Results The 5-year survival rate of the 82 patients under 12 months of age, 59 of whom were treated with complete resection of the primary tumor, was 97%. The 5-year survival rate of the 41 patients over 12 months of age did not differ significantly according to whether complete ($n = 19$) or incomplete resection ($n = 22$) was performed (46 vs. 38%, respectively). No local recurrence was observed in ten patients over 12 months of age with stage 4 disease who underwent complete resection of the primary tumor; however, four of these ten patients died of metastatic recurrence.

Conclusion Considering that the majority of infantile neuroblastomas in this study had favorable biology, complete resection might be unnecessary for patients under 12 years of age. For advanced neuroblastomas in patients over 12 months of age, the main treatment for metastasis is systemic chemotherapy, although extirpation of the primary tumor without extensive surgery might prevent local recurrence when combined with radiation therapy.

Keywords Neuroblastoma · Surgical intervention · Biology

Introduction

Neuroblastoma is the most common solid tumor in children, and its development is still uncharacterized [1]. The prognosis varies greatly, based on the clinical prognostic and biological prognostic factors [2]; thus, it is important to select the optimal therapy according to the properties of these tumors [3]. There are three types of surgical intervention for neuroblastoma: initial tumor extirpation, biopsy of the tumor at initial diagnosis; and radical surgery as a second-look operation after biopsy and induction chemotherapy. The role of surgical resection in the treatment of neuroblastomas is still controversial [4]. We conducted the present study to evaluate the implications of surgical intervention for neuroblastomas in patients under 12 months of age versus those over 12 months of age, based on an analysis of patients treated at one institution.

Patients and methods

A total of 123 patients had neuroblastoma diagnosed and treated at the Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, between 1985 and 2004. This study was performed according to the Ethical Guidelines for Clinical Research published by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan on July 30, 2003. Consent for tumor preservation and biological analysis was obtained from the parents of each pediatric patient before surgery. Of the 123 patients, 82 were less than 12 months of age and 41 were 12 months of age or older. Of the 82 neuroblastomas in

T. Tajiri (✉) · R. Souzaki · Y. Kinoshita · T. Taguchi
Department of Pediatric Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
e-mail: taji@pedsurg.med.kyushu-u.ac.jp

Y. Koga · A. Suminoe · T. Hara
Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

patients under 12 months of age, 73 were detected through mass screening at 6 months of age. In all cases, the status of MYCN amplification was determined by Southern blotting, quantitative polymerase chain reaction (PCR), and fluorescent in situ hybridization (FISH) [5]. According to the International Neuroblastoma Staging System (INSS) [6], there were 79 (64%) patients with stages 1, 2, and 4S; 16 (13%) with stage 3; and 28 (23%) with stage 4. Seventeen (14%) patients had MYCN amplification. The 5-year survival rate was 76%.

Survival curves for each category were constructed using the Kaplan–Meier method and then statistically evaluated by the log-rank test.

Results

Treatment and outcomes of the patients less than 12 months of age

In principle, since 1994, the protocol of the Japanese Infantile Neuroblastoma Study Group has been applied to patients under 12 months of age [7, 8]. This protocol consists of the following: An initial tumor extirpation is performed for localized resectable neuroblastomas; then, if no MYCN amplification is detected, postoperative chemotherapy is not administered. A biopsy is taken of an unresectable neuroblastoma, followed by mild chemotherapy if no MYCN amplification is detected in the tumor. Usually, no second-look operation is performed for residual tumors that decrease in size with chemotherapy after a biopsy, if the biology, including the MYCN gene status, is favorable. If MYCN amplification is detected in the tumor, intensive chemotherapy with a decrease in dose according to age is given, with or without tumor extirpation.

Of our 82 patients under 12 months of age, 70 (85%) had stage 1, 2, or 4S and 2 (2%) had MYCN amplification; the 5-year survival rate was 97% (Table 1). There were no significant differences in the survival rates between the 59 patients who underwent complete resection and the 23 who underwent incomplete resection (Fig. 1). Moreover, of the 59 patients who underwent complete resection, there were

no significant differences in the survival rates of the 38 who received chemotherapy and the 21 who did not. All 23 patients who underwent incomplete resection of the tumor received postoperative chemotherapy, and all these patients survived (Table 2).

Of the nine patients with neuroblastoma detected clinically, and not through mass screening, four had stage 4S, three had stage 1, and two had stage 4 disease. One patient with stage 4S disease had MYCN amplification. Seven of these nine patients underwent complete resection of the primary tumor. Six patients with stage 4 or 4S received mild chemotherapy after operation. Three patients with stage 1 received no postoperative chemotherapy after complete resection of primary tumor. The patient who had stage 4S disease with MYCN amplification died of the disease.

Surgical complications developed in five patients: postoperative bleeding in one, renal atrophy in three, and adhesive intestinal obstruction in one. One patient with partial resection of a stage 2 tumor suffered postoperative bleeding; two patients with complete resection of a stage 1 tumor and one patient with partial resection of a stage 3 tumor suffered renal atrophy; and one patient with complete resection of a stage 1 tumor suffered adhesive intestinal obstruction. All five patients with a surgical complication were alive without disease at the time of writing.

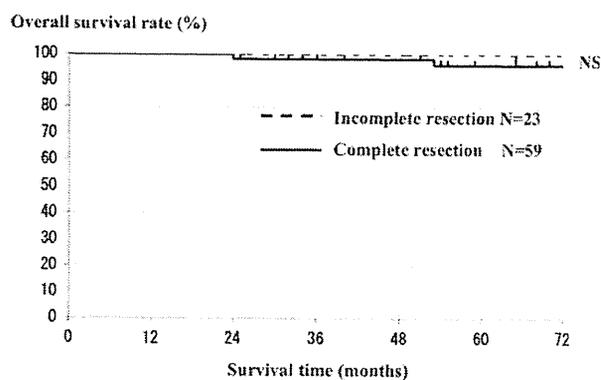


Fig. 1 Correlation between tumor resection and prognosis in 82 neuroblastoma patients less than 1 year of age. *NS* not significant

Table 1 Characteristics of 82 patients less than 12 months old with neuroblastoma

	No. of patients
Stages 1, 2, 4S	70 (85%)
Stages 3, 4	12
No MYCN amplification	80 (98%)
With MYCN amplification	2
5-year survival rate	97%

Table 2 Outcome of the 82 patients less than 12 months old with neuroblastoma based on chemotherapy and type of resection

Chemotherapy	Tumor resection	Survival
Received (<i>n</i> = 61)	CR (<i>n</i> = 38)	35 (92%)
	ICR (<i>n</i> = 23)	23 (100%)
Not received (<i>n</i> = 21)	CR (<i>n</i> = 21)	21 (100%)
	ICR (<i>n</i> = 0)	

CR complete resection, *ICR* incomplete resection

Treatment and outcomes of the patients aged 12 months or older with advanced neuroblastoma

In principle, since 1985, the protocol of the Japan Study Group for Advanced Neuroblastoma (JANB) has been applied to patients aged 12 months or older with advanced neuroblastomas [9, 10]. This protocol consists of the following: First, a biopsy is taken of the tumor, followed by intensive induction chemotherapy based on the MYCN gene status. A second-look operation is performed for residual tumors that decreased in size following the induction chemotherapy after biopsy. The second-look operation usually involves complete resection of the primary tumor, avoiding injury to the surrounding organs and major vessels. Enlarged lymph nodes are usually resected with sampling the surrounding lymph nodes, but systematic lymphadenectomy is not performed. If the second-look operation involves the complete resection of the tumor, then postoperative localized external-beam radiation (2–30 Gy) is given, followed by high-dose chemotherapy with stem cell transplantation. If the second-look operation involves incomplete resection of the tumor, postoperative localized external-beam radiation (20–30 Gy) is given, followed by consolidation chemotherapy.

Regarding the degree of resection of the primary tumor, macroscopic complete resection is defined as complete resection without systematic lymphadenectomy at the initial diagnosis or at the second-look operation after induction chemotherapy, and surgical intervention for the primary tumor, such as a biopsy only, partial resection, and subtotal resection, is defined as incomplete resection.

Of our 41 patients more than 1 year old with neuroblastomas, 32 (78%) had stage 3 and 4 disease and 15 (36%) showed MYCN amplification. The 5-year survival rate of these 41 patients was 42% (Table 3). The 86% 5-year survival rate of the 9 patients with stage 1 and 2 disease was significantly better than the 30% 5-year survival rate of the 32 patients with stage 3 and 4 disease ($P < 0.05$). Moreover, the 25% 5-year survival rate of the 15 patients with MYCN amplification was significantly worse than the 53% 5-year

Table 3 Clinical characteristics of the 41 patients aged 12 months or older with neuroblastoma

Clinical characteristics	No. of patients
Stage	
Stage 1, 2, and 4S	9
Stage 3 and 4	32 (78%)
MYCN amplification	
No amplification	26
Amplification	15 (36%)
5-year survival rate	42%

survival rate of the 26 patients without MYCN amplification ($P < 0.05$) (Fig. 2). Of 9 patients with early (stage 1 or 2) disease and no MYCN amplification, 5 with stage 1 underwent initial complete resection of the tumor, and 4 with stage 2 underwent initial incomplete resection of the tumor. All except 1 of the 8 patients with stage 1 disease underwent postoperative mild chemotherapy. One of these patients died of another disease.

There was no significant difference in 5-year survival rate between the 19 (46%) patients who underwent complete resection and the 22 (38%) who underwent incomplete resection (Fig. 3). Furthermore, the survival rate of the 32 patients with stage 3 and 4 disease did not differ significantly between the 11 patients who underwent complete resection and the 21 who underwent incomplete resection.

No local recurrence was observed in the ten patients over 1 year old with stage 4 disease who underwent complete resection of the primary tumor without systematic lymphadenectomy and local irradiation after 1994, although four of these patients died of metastatic recurrence (Table 4). Seven of these ten patients underwent stem cell transplantation (SCT); however, SCT was not associated with their outcome. No major surgical complications occurred.

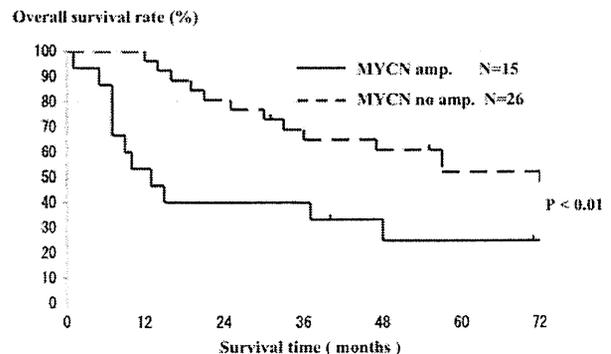


Fig. 2 Correlation between MYCN amplification (amp.) and prognosis in 41 neuroblastoma patients aged 12 months or older

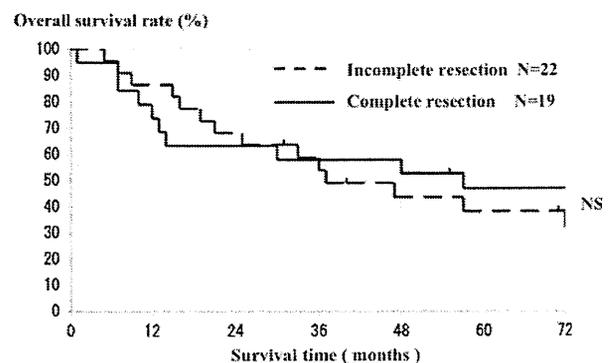


Fig. 3 Correlation between tumor resection and prognosis in 41 neuroblastoma patients aged 12 months or older

Table 4 Clinical course of the ten patients with stage 4 neuroblastoma who underwent complete resection of the primary tumor (1994–2004)

Patient no	Initial metastatic site	MYCN amplification	Local radiation	Local recurrence	Metastatic recurrence	Outcome
1	N, B, E, bm	no amp.	30 Gy	(–)	B	Died
2	N, B, E, bm	amp.	30 Gy	(–)	(–)	Alive 13 years after surgery
3	N, bm	amp.	30 Gy	(–)	(–)	Alive 10 years after surgery
4	N, bm	amp.	30 Gy	(–)	B, bm	Died
5	B	no amp.	30 Gy	(–)	B	Died
6	B, bm	amp.	30 Gy	(–)	N, B, bm	Died
7	B, bm, H	no amp.	30 Gy	(–)	(–)	Alive 6 years after surgery
8	B, bm, H	no amp.	18 Gy	(–)	(–)	Alive 6 years after surgery
9	N, bm	amp.	24 Gy	(–)	(–)	Alive 5 years after surgery
10	B, bm	amp.	18 Gy	(–)	(–)	Alive 5 years after surgery

N lymph node, B bone, E orbit, bm bone marrow, amp. amplification, no amp. no amplification

Discussion

The prognosis of patients with neuroblastoma tends to vary greatly, based on clinical prognostic factors, such as age and stage, and biological prognostic factors, such as MYCN amplification, DNA ploidy, and chromosome 1p deletion [11]. Thus, it is important to select the optimal therapy, including surgical intervention, according to the characteristics of these tumors [12]. This study is the experience of one institution between 1985 and 2004, during which time the treatment regimen for patients under 12 months of age with neuroblastomas and that for patients aged 12 months or over with advanced neuroblastomas did not change. Other investigators recently reported that 18 months of age is more preferable for risk assessment. In this study, the protocol of the Japanese Infantile Neuroblastoma Study Group was applied for patients less than 12 months of age with neuroblastomas, and the protocol of the Japan Study Group for Advanced Neuroblastoma (JANB) was applied for patients aged 12 months or older with advanced neuroblastomas. Therefore, investigating the borderline of age for risk group classification was not suitable for the analysis in the present study.

The majority of infant neuroblastomas are localized tumors with low-grade malignancy [13]. In particular, neuroblastomas detected by mass screening include spontaneously regressing tumors [14]. In the present series of 82 patients under 12 months of age, the outcome of infant neuroblastomas was excellent, regardless of whether they underwent complete or incomplete resection of the tumor. Furthermore, the outcome of patients who underwent complete resection of the tumor was excellent, regardless of whether they received postoperative chemotherapy. We could not compare patients who underwent initial extirpation with those who did not, because biopsies were performed for

all unresectable neuroblastomas, followed by mild chemotherapy. Although complete resection might be unnecessary for infantile neuroblastoma, the majority of which have favorable biology, performing initial tumor extirpation might avoid the need chemotherapy or irradiation.

In the present study, of nine patients whose disease was detected clinically and not through mass screening, only one patient who had stage 4S disease with MYCN amplification died of the disease. Irrespective of mass screening, most patients under 12 months of age had a good prognosis. It is clear that MYCN gene amplification was a powerful prognostic factor, even for infantile neuroblastoma [8].

In the present study, all five major surgical complications occurred in the patients with localized neuroblastoma (stages 1, 2, and 3). Recently, in an effort to establish a new risk-adapted preoperative neuroblastoma staging system, the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) task force proposed the use of surgical risk factors (SRFs) to classify localized neuroblastomas [15]. SRFs were defined by objective and subjective radiologic imaging characteristics thought to be associated with an increased risk of surgical complications. These radiologic criteria are known as “image-defined risk factors” (IDRF) [16]. In a retrospective radiologic review of the five patients with surgical complication, all those who suffered postoperative renal atrophy had a positive IDRF. The Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG) proposed guidelines for surgical intervention for localized neuroblastoma based on the IDRF and began observational study of the treatment for low-risk neuroblastomas in 2010.

The role of surgery in the treatment of advanced neuroblastoma in patients 12 months or older remains controversial. La Quaglia et al. [17] reported that gross total resection improved the survival of 39 patients with stage IV neuroblastoma. Conversely, Adkins et al. [18] reported that complete resection was of little benefit for high-risk

neuroblastomas treated by CCG-3891. Kuroda et al. [19] found that intensive surgery with intraoperative radiation therapy dramatically increased local eradication and improved the outcome of patients even if they had advanced neuroblastomas with MYCN amplification. On the other hand, Castel et al. [20] found that delayed surgery after chemotherapy contributes to the good control of stage IV disease, although the final outcome of these patients was determined more by metastatic relapses than by the degree of resection. Kaneko et al. and Kubota et al. reported that systemic extensive surgery for advanced or metastatic neuroblastoma is no longer required if therapy supplemented with intensive pre- and postoperative chemotherapy is given [4, 21]. In the present study, the clinical stage and tumor biology of advanced neuroblastoma in patients aged 12 months or older was associated with the overall survival rate. The degree of tumor resection did not correlate significantly with the overall survival rate. In this study, the second-look operation was conservative tumor resection of the primary tumor, avoiding the injury to the surrounding organs and major vessels, and systematic lymphadenectomy was not performed. Therefore, we could not examine the complications of surgery and the delay in administering intensive chemotherapy resulting from major surgery. No major complications occurred after the second-look operation for the advanced neuroblastomas in patients aged more than 1 year old in this study, and we avoided a delay in intensive chemotherapy after the operation. Furthermore, complete resection of the primary tumor without systematic lymphadenectomy and localized external-beam radiation prevented local recurrence; however, the outcome of patients depended on metastatic recurrence. These results indicate that the main treatment for advanced neuroblastoma in patients aged 12 months or older is systemic chemotherapy, and that extirpation of the primary tumor without major surgery might prevent local recurrence, when combined with irradiation therapy.

In the JNBSG, two clinical phase II studies for high-risk neuroblastoma were begun in 2008 and completed in 2010. The guidelines for surgical intervention in these clinical studies recommend complete resection of the primary tumor without systematic lymphadenectomy, and localized irradiation. The long-term outcomes, including late complications, revealed by these clinical studies will be interesting.

Acknowledgments This work was supported in part by a grant-in-aid for scientific research from the Japanese Society for the Promotion of Science.

References

1. Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med.* 1991;324:461–71.
2. Bodeur GM. Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1995;31:505–10.
3. Tajiri T, Shono K, Tanaka S, Suita S. Evaluation of genetic heterogeneity in neuroblastoma. *Surgery (St. Louis).* 2002;131:283–7.
4. Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surg Today.* 2010;40:526–32.
5. Tanaka S, Tajiri T, Noguchi S, Ihara K, Hara T, Suita S. Clinical significance of a highly sensitive analysis for gene dosage and the expression level of *MYCN* in neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2004;39:63–8.
6. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11:1466–77.
7. Matsumura T, Sawada T, Shikata T. New trend in treatment strategy for neuroblastoma infants in Japan. Proceedings of the 32nd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 1996;15:461.
8. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Suita S, et al. *MYCN* gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 2006;94:1510–5.
9. Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, Takeda T, Iwafuchi M, Ohnuma N, et al. Treatment results of advanced neuroblastoma with the First Japanese Study Group Protocol. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:190–7.
10. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in stage 4 neuroblastoma with *MYCN* amplification. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:613–21.
11. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19:93–101.
12. Suita S, Tajiri T, Kaneko M, Hirai M, Mugishima H, Sugimoto T, Tsuchida Y. Implications of *MYCN* amplification in patients with stage 4 neuroblastoma who undergo intensive chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 2007;42:489–93.
13. Suita S, Tajiri T, Higashi M, Tanaka S, Kinoshita Y, Takahashi Y, et al. Insights into infant neuroblastomas based on an analysis of neuroblastomas detected by mass screening at 6 months of age in Japan. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17:23–8.
14. Yamamoto K, Hanada R, Tanimura M, Aihara T, Hayashi Y. Natural history of neuroblastoma found by mass screening. *Lancet.* 1997;349:1102.
15. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:8483–9.
16. Simon T, Hero B, Bohm GB, Schweinitz D, Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: results of the GPOH NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:965–9.
17. La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg.* 1994;29:1162–6.
18. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. Efficacy of complete resection for high risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg.* 2004;39:931–6.
19. Kuroda T, Saeki M, Honna T. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: does it really make sense? *J Pediatr Surg.* 2003;38:1735–8.
20. Castel V, Tovar JA, Costa E. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1574–8.
21. Kaneko M, Ohkawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg.* 1997;32:1616–9.

小児固形悪性腫瘍長期生存例における局所治療関連障害

田尻 達郎* 宗崎 良太 木下 義晶
代居 良太 田口 智章

はじめに

小児固形悪性腫瘍は外科手術と放射線療法による局所治療と化学療法による全身治療のコンビネーションによる集学的治療により予後は向上し、長期生存例が増加してきたが、一方で患児の治療終了後長期の QOL が問題となってきた^{1,2)}。そこで当科の小児悪性腫瘍長期生存症例の治療に関連した障害を検索し、とくに局所治療(外科手術と放射線療法)による治療関連障害について検討した。

1. 長期生存例の治療関連障害の種類と頻度

これまでの当教室の悪性腫瘍長期生存患者のフォローアップ方針としては、治療終了後5年以上の生存患者に対して1年の1回(夏休みの時期)、自己健康調査用紙を送付し、回答してもらい、

可能であれば外来を受診してもらうことを原則としており、フォローアップ期間は制限を設けず、10年、20年後の患者にも可能な限り連絡を取っている。そのような当科のフォローアップシステムにおいて、小児固形悪性腫瘍患者で1959年から2003年までに治療を開始して、5年以上生存している症例において治療関連障害を認めている症例のまとめを表1に示す。現在、フォローアップができていない症例も数多くあり、192例中、明らかな治療関連障害を認めた症例は、19例(9.9%)であった。また、腫瘍別では、もっとも症例数の多い神経芽腫患者に治療関連障害がもっとも多く、100例中12例に認めている。悪性奇形腫は15例中3例(20.0%)と比較的多く治療関連障害を認めているが、その内訳は全例、性腺、生殖器障害である。表2は、19例の治療関連障害の種類であるが、骨傷害が7例、性腺・生殖器障害

表1 小児固形悪性腫瘍治療終了後5年以上生存例 (1959年~2003年 九州大学小児外科)

神経芽腫	100	14	81	12
Wilms 腫瘍	27	11	24	1
肝芽腫	10	0	10	0
悪性奇形腫	15	5	11	3
横紋筋肉腫	8	4	8	0
悪性リンパ腫	14	5	12	0
その他	18	4	4	3
計	192	43	150	19

表2 治療関連障害の種類

骨障害	7例	側彎5例 胸郭変形1例 上腕短縮1例
性腺、生殖器障害	3例	卵巣機能低下2例 生殖機能廃絶1例
腎障害	5例	腎萎縮4例 腎消失1例
二次がん	2例	甲状腺癌2例
聴力障害	2例	高周波数の難聴4例

Tatsuro Tajiri Ryota Souzaki Yoshiaki Kinoshita Ryota Yosue Tomoaki Taguchi

* 九州大学大学院医学研究院小児外科 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]