

# 特集 第45回日本小児放射線学会 特別企画Iの講演について

## 2. 小児がんの現状と今後

檜山英三

広島大学病院 小児外科

### Pediatric radiology in childhood cancer : Present situation and future prospects

Eiso Hiyama

Department of Pediatric Surgery, Hiroshima University Hospital

#### Abstract

Radiation diagnosis and radiation therapy are indispensable tools for diagnosis and treatment of childhood cancer. In this review, I introduce the present situation and future prospects of radiological fields concerning childhood cancers in the Japanese Society of Pediatric Oncology. In the radiation diagnosis for neuroblastoma, IDRF (Image Defined Risk Factors) will be introduced in risk grouping and  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy is an extremely useful tool for diagnosis. In hepatoblastoma, POSTEXT staging will be also introduced in the evaluation for chemotherapeutic reaction and indication for liver transplantation. In radiation therapy for childhood solid cancers, a standard guideline will be proposed for neuroblastoma, nephroblastoma, rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and retinoblastoma. Pediatric radiologists and pediatric oncologists should collaborate in improving the survival rates of patients with pediatric cancer and diminishing the complications of radiotherapy in these patients.

**Keywords :** *Pediatric cancer, Diagnosis, Radiotherapy*

#### はじめに

日本小児がん学会は、昭和45年以降に、主に、日本小児科学会および日本小児外科学会の両悪性腫瘍委員会の協議により毎年実施してきた研究会を基盤として、会員制により組織化することとし、昭和59年12月1日から日本小児がん研究会が発足し、それを基盤として平成2年11月30日に日本小児がん学会として名称変更した。さらに、専門医制度構築と公正な運営をめざして、平成19年3月には特定非営利活動法人として法人格を取得した。本学会は、小児がん特に固形がんを中心にその基礎研究から、臨床診断、治療、さらに晩期障害も含めたトータルケアをスローガンに掲げ

て学会活動を行ってきた。その中で、日本小児がん学会としての放射線領域関連では、基礎研究、臨床診断(画像診断)および放射線療法についてそれぞれ取り組んできた。基礎研究については他項やそれぞれの報告に委ねることとし、本章では、臨床の立場として、臨床診断(画像診断)および放射線療法について近年の検討課題や知験も含めて紹介する。

#### 臨床診断(画像診断)への取り組み

現在、日本小児がん学会では、日本癌治療学会の依頼を受けて、小児がんの診療ガイドラインを作成し、ほぼ完成しており、近い将来公開する予定である。対象疾患は、神経芽腫、腎腫瘍、肝腫

瘍，ユーイングファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，胚細胞腫，網膜芽腫，骨腫瘍，緩和ケアの9項目についてそれぞれクリニカルクエスト方式で作成されている。まずは，これらのどの腫瘍においても，画像診断が重要であることは言うまでもない。超音波検査，CT画像やMRI画像，シンチグラフィを駆使した放射線診断には放射線科専門医の協力が不可欠である。さらに，最近では，血管造影は腫瘍破裂などのオンコロジーエマージェンシーなどの特殊な症例を除いては必須な検査ではない時代となっている。造影CTなどで血管構築を行うことで十分に情報が得られる。また，網膜芽腫では治療開始前の眼部画像診断は重要で，眼球外浸潤を疑う場合，画像検査は必須であり，MRIの診断価値が高いとされている。

現在，学会で議論となっている事項のIDRF，MIBGシンチグラフィとPOSTEXTを取り上げる。

### 1. 神経芽腫における画像診断

神経芽腫の画像診断として，IDRF (Image Defined Risk Factors) という概念が提唱されている。これは，従来，この腫瘍の国際病期分類 (INSS) が手術所見によって行われており，確実な病期分類は術後に確定していた。これに対して，欧米と日本の神経芽腫の有識者からなるINRG (International Neuroblastoma Risk Grouping) が開催され，これを診断時の画像診断によって病期 (new INRG staging system : INRGSS) を分類することが提唱された (Table 1)<sup>1)</sup>。原発巣の状況によって，IDRFのない腫瘍は診断し，術前から計画的な治療プ

Table 1 IDRF - Image Defined Risk Factors<sup>1)</sup>

---

Ipsilateral tumor extension within two body compartments
Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis
Neck :
Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein
Tumor extending to base of skull
Tumor compressing the trachea
Cervico-thoracic junction :
Tumor encasing brachial plexus roots
Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery
Tumor compressing the trachea
Thorax :
Tumor encasing the aorta and/or major branches
Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi
Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12
Thoraco-abdominal :
Tumor encasing the aorta and/or vena cava
Abdomen/pelvis :
Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament
Tumor encasing the branches of the SMA at the mesenteric root
Tumor encasing the origin of the celiac axis, and/or of the SMA
Tumor invading one or both renal pedicles
Tumor encasing the aorta and/or vena cava
Tumor encasing the iliac vessels
Pelvic tumor crossing the sciatic notch
Intraspinal tumor extension, whatever the location, provided that :
More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded
and/or the perimedullary leptomeningeal spaces are not visible
and/or the spinal cord signal is abnormal
Infiltration of adjacent organs/structures :
Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block and mesentery

---

ロトコールを遂行するためのリスク分類を行う。IDRFとしては、20因子が掲げられそのうち一つでもあればL2とし、IDRFを認めないものをL1としている。INRGSSのもととなった欧米および日本のデータでは、限局性の神経芽腫でL1とL2の90%±3%と78%±4% (p = .0010)と報告されている。現在、L2腫瘍に対しては、初回に生検を行い、その後化学療法を行い、二期的手術を行うプロトコールが試みられようとしている。その意味でも、術前のIDRFの有無についての詳細な診断が重要となっている。

もう一つの神経芽腫の画像診断の話題は<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィである。神経芽腫の術前診断には必須であり、2009年になって<sup>123</sup>I-MIBGの使用が保険適応となった。<sup>131</sup>Iでは診断に値するだけの画像が得られがたく、<sup>123</sup>Iを用いることが必須である。さらに、病変の広がりから<sup>123</sup>I-MIBGによるスコアリングを行う試みが始まっている(Fig.1)<sup>2)</sup>。現在、欧米でスコアリングシステムを統一化し、その有効性を検証する臨床研究が検討される予定である。

## 2. 肝芽腫における画像診断：POSTEXT

肝芽腫は、小児に特有で、小児悪性肝腫瘍の8割以上を占める。病期分類は、日本小児外科学会分類などが使用されてきたが、現在はPRETEXT (Pre-treatment assessment of tumor extension)

分類が用いられており、この分類はCouinaudシステムに基づいており、区域は4つのセクション(左側・中間区域・右前・後区域)へ分けられる。PRETEXT数は腫瘍によって占められている区域数で表示される。この数は外科的処置の難易度のおおよその評価であり、標準リスク(PRETEXT I-III)または高リスク(PRETEXT IV)に患者を分類するのに利用されている<sup>3)</sup>。さらに最近、生体肝移植が肝芽腫治療の保険適応となり、肝移植療法の適応を決定するためにも、正しいPRETEXT分類が要求されるようになってきた。また、化学療法施行後に肝切除にて摘出可能か否かの判定を行い、摘出不能例には十分な余裕をもって肝移植を準備するためにも、2クール後に再度PRETEXT分類を行う Postchemotherapeutic PRETEXT “POSTEXT”が提唱されている(Fig.2)。腫瘍の大きさのみならず、肝の脈管構築などを充分理解して分類することが肝要である。

## 放射線療法への取り組み

肝芽腫や胚細胞性腫瘍を除き、放射線療法は手術療法、化学療法とならんで重要な治療手段である。放射線療法においても、放射線治療専門医の協力が是が非でも必要であることはいまでもない。現在、学会のガイドラインとして掲げている項目を列記する。

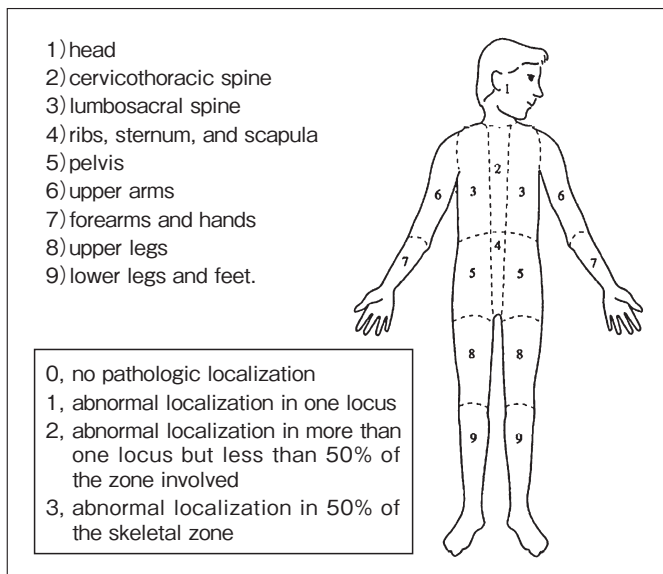


Fig.1 Scoring of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy<sup>2)</sup>

## 1. 神経芽腫

治療ガイドラインでは、進行神経芽腫の腫瘍床に対する術後照射と骨転移部への局所療法として、放射線治療を行うことで予後の改善が得られる。体外照射の放射線治療の有効性を検証した介入試験の報告では、化学療法単独よりも局所の放射線治療併用が1歳以上の進行神経芽腫で長期生存に寄与していた<sup>4)</sup>。また放射線治療は、生命を脅かす、または臓器不全症状をもたらす腫瘍があり、化学療法に十分迅速に反応しない患者、または腫瘍の生物学的特性が不良で、完全切除できず化学療法にも完全には反応しない中リスク患者にも使用される。さらに、原発部位への術中放射線治療や局所放射線治療は、完全切除の場合でさえも、高リスク患者の予後改善に寄与しているとの報告<sup>5,6)</sup>、局所への体外放射線照射10Gyと幹細胞移植時の全身放射線照射(TBI)10Gyが予後を改善したとの報告があるが、明らかなエビデンスではない。神経芽腫においては放射線療法が一つ有効なツールであることに間違いはない<sup>7)</sup>。

## 2. 腎芽腫

腎芽腫では、NWTS (National Wilms Tumor Study) によると原発巣には病期 I, II までは照射しないが、III では10.8Gy/6分割照射を推奨し

ている<sup>8,9)</sup>。また、照射開始時期は術後10日以上遅延しても有意な再発率の上昇はないと報告され、術後8~12日としている。局所の腫瘍の散布(spillage)に関しても、病期IIIとして局所照射と化学療法である<sup>10)</sup>。

予後良好型の多発性肺転移に対する肺照射としては、全肺照射(12Gy/8分割)が推奨され、その治療成績は良好であるが、化学療法で消失した肺転移巣やCTのみで検出される転移巣への有効性については明らかでないのが現状である。肝転移についても外科的切除が不可能な時に全肝照射を行う。予後不良型腎芽腫の中では、退形成型では病期Iでの照射を組み入れた臨床試験が、明細胞肉腫では病期Iでは照射を省略した臨床試験が欧米で進行中である。腎ラプドイド腫瘍では照射が行われるが予後は極めて不良であるのが現状である。

## 3. 横紋筋肉腫

外科的な一次的切除度合いと局所の再発率はある程度相関するため、通常、グループ1の胎児型を除き、全例に術後放射線療法が施行される。詳細は、各臨床試験プロトコルを参照されたいが<sup>11)</sup>、通常治療期間は、治療開始3~12週の間で行われ、腫瘍浸潤のあった部位とその周囲2cmを標的容積としている。線量は、36~41.4Gyを基本とし

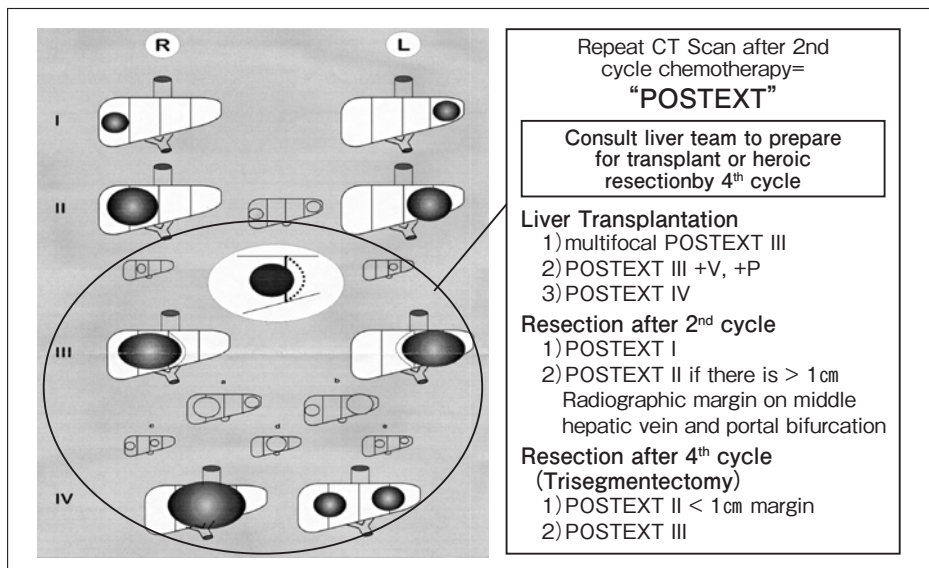


Fig.2 Repeat CT scan after 2<sup>nd</sup> cycle chemotherapy (Hepatoblastoma Surgical Resection Guidelines)

ており、肉腫残存のあるグループ3では照射野を絞って50.4Gy投与することも行われているが<sup>12)</sup>、臓器の耐容線量を超える場合は合併症に留意する。

#### 4. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍は、高度に放射線感受性腫瘍である。限局例においては、50～60Gyが根治量であるとされており、広範切除による完全切除で組織反応性が高い場合を除いては、術後放射線療法を併用した方が予後良好である<sup>13)</sup>。また、組織反応性が高い腫瘍への低線量放射線療法の有効性についてのエビデンスはない。胸壁原発例では、周囲に重要臓器があり、胸壁の放射線照射は二次がんや慢性肺線維症、心筋疾患、冠動脈疾患を発症する危険性がある。こうした放射線療法の合併症を減少するために、化学療法を先行させてその後外科的切除を行うことが推奨されている<sup>14)</sup>。また、脊髄原発の限局例も、外科的治療に制限があり可能な限り手術で除去するが、その前後に放射線療法が推奨されている。また、肺転移例に対しては、化学療法で完全寛解が得られたとしても、全肺照射(12～14Gy)を実施した方が予後良好である<sup>15)</sup>。また、再発例に対しても、局所再発は手術・化学療法と放射線療法を行うことで予後が期待されるが、複数部位の再発は予後不良である。

#### 5. 網膜芽腫

網膜芽腫の眼球摘出後の後療法として、放射線照射、全身化学療法が行われる。切除断端陽性であった場合の追加切除もしくは眼窩内容除去の有効性は未確立で、このような場合放射線照射を併用した全身化学療法が行われ、再発を生じるのは半数に満たない<sup>16)</sup>。今後、追加切除や術後放射線療法の適応を検討する必要がある。また、小児に対する放射線治療は、二次がんの可能性を高めることが分かっている。家族性網膜芽細胞腫の場合生殖細胞系列のRB1遺伝子変異があり、二次がんの確率が更に高くなる。原病に対する生命予後は90%以上を達成しているものの二次がんは長期予後を悪化させる大きな原因であり、放射線治療の適応は慎重に判断することが望まれている。二次がんは、年齢と共に累積発症頻度が増加するが、

米国の遺伝性網膜芽細胞腫症例963例の解析では、50年の時点で放射線治療群が非照射群に比べ有意に二次がんの発症率が高かった(38.2% vs 21.0%)<sup>17)</sup>。放射線照射時の年齢と二次がんの頻度に関しては意見が分かれているが、米国の両眼性816例の検討で、放射線照射時の年齢が12か月以前の群は、非照射群に比べ、その後の二次がんの頻度有意に高くなるが、12か月以後の照射では非照射群と有意差はないことから、1歳前の放射線照射を避けることが推奨されている<sup>18)</sup>。よって放射線照射による二次がんの危険性が認識されてきたため、現在初期治療として放射線照射を行うことは減少している。しかし、初期治療として放射線照射を行った場合、腫瘍の再発は7%にとどまり、全例40か月までに生じる<sup>19)</sup>。放射線照射は、単独治療としては、全身化学療法に比べ圧倒的に高い局所制御率がある事も事実である。

網膜芽腫の放射線治療には、リニアックを用いたX線治療にかわり、近年は強度変調放射線照射(intensity modulated radiation therapy: IMRT)や陽子線治療の有効性が検討されている。強度変調放射線照射は、鋸状縁と硝子体の線量を維持しつつ眼窩および涙腺の線量を減らすことが可能で<sup>20)</sup>、陽子線治療は、IMRT以上に眼窩骨および眼窩内の被ばく線量を減らしつつ均一な線量分布を作ることが可能であるが、実際の治療効果についてはまだ明らかでない。

#### 6. 放射線治療による障害

放射線照射による急性反応としては、骨髄、皮膚、消化管、唾液腺、生殖腺など分裂が盛んな組織や臓器から発生する。さらに、治療後6か月以上を経過して発生する晩期合併症の対応も重要で、特に耐容線量を超えての照射が必要な場合には合併症への対応が必要で、骨の成長障害などには細心の注意が必要である。また、耐容線量とは別に少ない線量でも発症する二次がんにも留意する必要がある。

### おわりに

小児がんの診断、治療は、的確かつ迅速な診断とそれに基づく最良の治療が必要で、そのなかで放射線診断はなくてはならない大きなツールであ

り、また放射線治療は、手術などの外科療法、化学療法、緩和ケアと並んで大きな柱である。現在、診断から治療、治療後のケア、さらに社会環境や家族へのサポートまでを含んだトータルケアを中心に小児がん関連の医師や医療関係者が一団となって取り組んでいる。ぜひとも、小児領域の放射線医学の方々にもこの一翼を担っていただき、小児がん罹患者の子供が一人でも治癒し、健やかに成人生活を過ごせることを願っている。

#### ●文献

- 1) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system : an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 298-303.
- 2) Messina JA, Cheng SC, Franc BL, et al : Evaluation of semi-quantitative scoring system for metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in patients with relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; 47 : 865-874.
- 3) Brown J, Perilongo G, Shafford E, et al : Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 1418-1425.
- 4) Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, et al : Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 789-795.
- 5) Gillis AM, Sutton E, Dewitt KD, et al : Long-term outcome and toxicities of intraoperative radiotherapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 858-864.
- 6) Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al : Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 1268-1275.
- 7) Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al : Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma : a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 28-39.
- 8) D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al : Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989 ; 64 : 349-360.
- 9) Thomas PR, Tefft M, Compaan PJ, et al : Results of two radiation therapy randomizations in the third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991 ; 68 : 1703-1707.
- 10) Grundy RG, Hutton C, Middleton H, et al : Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT2) ; a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 42 : 311-319.
- 11) Morikawa Y : [Childhood rhabdomyosarcoma]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2005 ; 106 : 431-436.
- 12) Ruymann FB, Grovas AC : Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer Invest* 2000 ; 18 : 223-241.
- 13) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al : Local therapy in localized Ewing tumors : results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 168-177.
- 14) Shamberger RC, LaQuaglia MP, Gebhardt MC, et al : Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the chest wall : impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy. *Ann Surg* 2003 ; 238 : 563-567 ; discussion 567-568.
- 15) Bolling T, Schuck A, Paulussen M, et al : Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. *Strahlenther Onkol* 2008 ; 184 : 193-197.
- 16) Chantada G, Fandino A, Davila MT, et al : Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 834-842.
- 17) Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, et al : Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *Jama* 1997 ; 278 : 1262-1267.
- 18) Abramson DH, Frank CM : Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma : a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 573-579 ; discussion 579-580.
- 19) Singh AD, Garway-Heath D, Love S, et al : Relationship of regression pattern to recurrence in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1993 ; 77 : 12-16.
- 20) Reisner ML, Viegas CM, Grazziotin RZ, et al : Retinoblastoma-comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 67 : 933-941.