

X 小児悪性腫瘍に対する治療

茶山 公祐

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児医科学

キーワード：神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、網膜芽細胞腫

Treatments for pediatric malignant tumors

Kosuke Chayama

Department of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

神経芽細胞腫 (neuroblastoma)

神経芽細胞腫は無治療で自然に縮小・消失するものから強力な集学的治療を行っても予後不良のものまでみられる heterogenous な疾患集団であり、その予後を規定する因子が解明されつつある。したがって本疾患の治療を考える際にはまず予後因子についてのデータが不可欠である。神経芽細胞腫の予後因子としては①診断時年齢、②病期分類、③腫瘍組織の病理分類、④腫瘍細胞 MYCN 遺伝子の増幅、⑤腫瘍細胞の DNA ploidy が使われており、Children's Oncology Group (COG) のリスク分類ではこれらの因子の組み合わせから low risk, intermediate risk および high risk の3群に分けられている¹⁾ (表1)。

1. Low risk 群の治療

低リスク神経芽細胞腫は外科的腫瘍摘出のみで90%以上の長期生存が得られる。全摘出来なかった場合でさえ化学療法は必ずしも必要ではない。ただし脊髄の圧迫症状や stage 4S での肝腫大による呼吸障害がみられる場合には術後の化学療法を行う必要がある。化学療法は cisplatin (CDDP), cyclophosphamide (CPM), doxorubicin (DOX), etoposide (VP16), vincristin (VCR) などが使用される^{2,3)}。低リスク群であっても、ダンベル型で腫瘍が脊柱管内に進展し、脊髄圧迫症状がみられる場合には、神経学的後遺症を残さないために、緊急的な治療が必要である。下肢の完全麻痺になってから72時間以内であれば緊急的に椎弓

切除術や放射線照射を行うことにより、脊髄の不可逆的变化から免れる可能性がある。しかしこれらの治療も脊柱側彎や成長障害を起こすリスクが高いため、近年では化学療法による治療が推奨されており、90%以上で神経症状の改善が期待できる⁴⁾。

2. Intermediate risk 群の治療

米国 Pediatric Oncology Group (POG) での中間リスク群に対する治療方針は、CDDP+CPM+DOX+VP16または CBDCA+IFO+VP16を使った寛解導入療法を4~5クール行った後、待機的手術を行い、残存腫瘍に対して放射線照射+化学療法を行うというものであった。この治療により MYCN 非増幅例では74~86%の6年無病生存率が得られているが、MYCN 増幅例においては6年無病生存率22~46%と不良であった⁵⁾。

3. High risk 群の治療

高リスク群の神経芽細胞腫に対する治療は大きく寛解導入療法、地固め療法および維持療法に分けられる。

1) 寛解導入療法

寛解導入は化学療法と外科療法(手術)からなる。化学療法に用いられる抗腫瘍剤は、主に CDDP, CPM, DOX, VP16, VCR である。日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) で1991年から行われた研究 JANB91では regimen 91A3プロトコール (CPM 1,200mg/sqm×2 + VP16 100mg/sqm×5 + pirarubicin (THP) 40mg/sqm×1 + CDDP 25mg/sqm×5) で92%の寛解導入率が達成された。しかし治療関連死亡が3%にみられたことや、治療合併症として腎障害が多くみられたことが問題となった⁶⁾。

2006年から開始した JNBSG の新たな治療研究の寛解導入化学療法は、CPM 1,200mg/sqm×1 (または×2) + VCR 1.5mg/sqm×1 + THP 40mg/sqm×1

平成20年6月受理
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-223-7151 FAX：086-221-4745
E-mail：chayama@cc.okayama-u.ac.jp

表1 COG neuroblastoma risk group

Risk	INSS stage	Age	MYCN	Histology	DNA ploidy
Low	1	0-30 yr	Any	Any	Any
	2A/2B	0-30 yr	Non-amp	Any	Any
	4S	<365 day	Non-amp	Fav	>1
Intermediate	3	<547 day	Non-amp	Any	Any
	3	≥365 day	Non-amp	Fav	Any
	4	<365 day	Non-amp	Any	Any
	4	≥365 day <547 day	Non-amp	Fav	>1
	4S	<365 day	Non-amp	Any	1
	4S	<365 day	Non-amp	Unfav	Any
High	2A/2B	0-30 yr	Amp	Any	Any
	3	0-30 yr	Amp	Any	Any
	3	≥547 day	Non-amp	Unfav	Any
	3	≥365 day	Amp	Any	Any
	4	<365 day	Amp	Any	Any
	4	≥547 day	Any	Any	Any
	4S	<365 day	Amp	Any	Any

Amp : amplified, Non-amp : non-amplified, Fav : favorable histology, Unfav : unfavorable histology

+CDDP 20mg/sqm×5が採用されている。外科療法のタイミングに決まったものはないが、現在行われている JNBSG の臨床試験では手術を化学療法3または4クール後に行い、その後再び化学療法を1～2クール行うことになっている。

2) 地固め療法

一般に、地固め療法は大量化学療法+自家造血幹細胞移植および放射線療法からなる。神経芽細胞腫における大量化学療法の有効性については CCG の臨床研究で明らかになっている⁷⁾。大量化学療法のレジメンに標準的なものはないが、現在は晩期障害を考慮して全身放射線照射 (TBI) を使わないレジメンが主流になってきており、carboplatin (CBDCA)+VP16+melphalan がよく用いられる。

高リスク神経芽細胞腫において地固め療法としての局所放射線療法は、その有効性について十分なエビデンスはない。しかし局所の放射線照射線量を増やすことにより局所の病巣コントロール率が高くなったという報告もあることから、局所放射線照射が行われることもある。1回1.8～2.0Gy、総線量10～21Gyで行わ

れることが多い。

3) 維持療法

高リスク神経芽腫は上記にあげた強力な治療を行ってもその長期生存率は30～50%であり満足できるものではない。このため地固め療法後の再発予防に維持療法をおこなうことがある。維持療法としてその有効性が明らかなのは13-cis retinoic acid (RA)である。CCGの臨床試験で高リスクの神経芽腫症例の地固め療法後にRAのrandomized trialを行ったところ投与群のevent-free survivalは非投与群に比べて明らかに高いことが示された(46% vs 29%)⁷⁾。しかしRAは日本で承認されていないためその使用はまだ一般的ではない。

横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma)

横紋筋肉腫の治療成績は Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS, 現在の Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group) の長年にわたる治療研究により劇的な改善がみられているが、遠隔転移症例などは現在でも予後不良であり新た

な治療法の確立が必要である。

横紋筋肉腫の治療法を決定するための因子としては腫瘍の部位，局所リンパ節または遠隔転移の有無，術後腫瘍残存の程度，腫瘍サイズ，年齢，腫瘍の組織型などが知られている。IRS-V ではこれらの因子から low risk A, low risk B, intermediate risk, および high risk の4つにリスク分類が行われており，その長期予後は event-free survival としてそれぞれ>85%，70~85%，50~70%，<30%である（表2）。

横紋筋肉腫の治療は外科的切除，放射線治療および化学療法が基本である。

1. 外科的切除術

可能であれば初回診断時に全摘することが勧められるが，手術よりの QOL が著しく損なわれることがないようにすることが原則である。傍髄膜・胸腔内・

眼窩・後腹膜・骨盤・子宮・膣・外陰・膀胱・前立腺・胆道などは原則として生検に留める。

2. 放射線治療

傍髄膜原発の場合には緊急的に化学療法と併用で放射線照射を行う。それ以外の場合には根治術後に化学療法と併用で行う。一日線量は1.8Gy で残存腫瘍の大きさ，リンパ節転移，組織型などより36Gy から50.4Gy の線量を照射する。

3. 化学療法

Low risk A 群に対しては VCR+actinomycin D (ACT) の2剤を使った VA 療法を4週毎に，VA の行われない週には VCR を32週まで行う。

Low risk B 群に対しては VCR+ACT+CPM(VAC) を3週毎，VAC の行われない週には VCR を43週まで行う。

表2 Risk stratification for rhabdomyosarcoma

Risk	Stage	Group	Site	Tumor size	Histology	Metastasis	Regional Lymph node
Low A	1	I	Favorable	a or b	ERMS	M0	N0
	1	II	Favorable	a or b	ERMS	M0	N0
	1	III	Orbit only	a or b	ERMS	M0	N0
	2	I	Unfavorable	a	ERMS	M0	N0 or Nx
Low B	1	II	Favorable	a or b	ERMS	M0	N1
	1	III	Orbit only	a or b	ERMS	M0	N1
	1	III	Favorable	a or b	ERMS	M0	N0 or N1 or Nx
	2	II	Unfavorable	a	ERMS	M0	N0 or Nx
	3	I / II	Unfavorable	a	ERMS	M0	N1
	3	I / II	Unfavorable	b	ERMS	M0	N0 or N1 or Nx
Intermediate	2	III	Unfavorable	a	ERMS	M0	N0 or Nx
	3	III	Unfavorable	a	ERMS	M0	N1
	3	III	Unfavorable	a	ERMS	M0	N0 or N1 or Nx
	1 / 2 / 3	I / II / III	Any	a or b	ARMS	M0	N0 or N1 or Nx
	4	I / II / III / IV	Any	a or b	ERMS	M1	N0 or N1
high	4	IV	Any	a or b	ERMS	M1	N0 or N1
	4	IV	Any	a or b	ARMS	M1	N0 or N1

Favorable sites are orbit and eyelid, nonparameningeal head and neck, and nonbladder and non prostate genitourinary tract. Unfavorable sites are bladder, prostate, extremity, parameningeal and other a, ≤5cm in diameter, b, >5cm in diameter

ARMS : alveolar rhabdomyosarcoma, ERMS : embryonal rhabdomyosarcoma

M0 : no distant metastasis, M1 : distant metastasis

N0 : not involved, N1 : regional nodes involved, Nx : node status unknown

Intermediate 群に対しても VAC が標準的な治療であるが、VCR+DOX+CPM と ifosphamide+VP16 交代療法により82%の5年無病生存率が得られており、VAC とのランダム化比較試験による有効性の検証が必要と考えられる⁸⁻¹⁰⁾。

High risk 群は VAC による治療後の長期生存率30%未満であり満足すべき効果が得られていない。現在 COG で irinotecan などを組み合わせたレジメンの検証を行っており、今後の新たな治療法の開発が待たれる。

ウィルムス腫瘍 (Wilms tumor)

ウィルムス腫瘍はアメリカの National Wilms Tumor Study (NWTS) グループが1960年代から臨床試験を重ねており、外科的切除に加えて ACT+VCR の2剤または doxorubicin (DOX) を加えた3剤を行い、病期によって放射線療法を追加するという標準的治療 (NWTS-5プロトコル) を確立させた。米国ではこのプロトコルによる90%以上の4年全生存率を達成しており、遠隔転移のある症例においても80%以上という驚異的な治療成績が得られている。NWTS-5では病期分類と組織分類に従って治療レジメンが決定される¹²⁾ (表3)。

1. Stage I /favorable histology または focal or diffuse anaplasia

腎摘出の後 regimen EE-4A (VCR+ACT) を行う。

2. Stage II /favorable histology

腎摘出の後 regimen EE-4A を行う。

3. Stage III /favorable histology, Stage II or III /focal anaplasia

腎摘出の後、腹部放射線照射 (10.8Gy) + regimen DD-4A (VCR+ACT+DOX) を行う。

4. Stage IV /favorable histology or focal anaplasia

腎摘出の後、腹部放射線照射 (10.8Gy) + regimen DD-4A を行う。

5. Stage V

両側腫瘍を生検後、可能であれば腫瘍切除を施行するが、腎温存に努めることが原則である。

両側とも stage I - II /favorable histology であれば regimen EE-4A を行う。片方でも stage III - IV /favorable histology であれば regimen DD-4A を施行する。片方でも anaplastic histology であれば regimen I (VCR+DOX+CPM+VP16) を行う。

6. Stage I - IV /clear cell sarcoma of the kidney

腎摘出の後、放射線照射 (10.8Gy) + regimen I を行う。

表3 NWTS staging system for pediatric renal tumors

Stage	Pre-chemotherapy status
I	Kidney-confined Specimen-confined (no positive margins) No renal sinus vessel involvement > 2 mm No tumor rupture
II	Tumor not kidney-confined Specimen-confined (no positive margins) Tumor thrombus in extra-renal vessels (thrombus removed complete)
III	Not specimen-confined (positive surgical margins) and/or invasion into vital structures (not fully resectable) Tumor rupture pre- or peri-operatively and/or tumor wedge-biopsied pre-treatment Peritoneal contamination by tumor or implants on peritoneal surface Positive lymph node metastasis (renal hilar, periaortic or beyond)
IV	Distant lymph node metastasis Hematological metastasis (lung, liver, bone, brain)
V	Bilateral renal tumors (at time of initial diagnosis)

7. Stage II-IV/diffuse anaplasia

腎摘出の後、放射線照射 (10.8Gy) + regimen I を行う。

肝芽腫 (hepatoblastoma)

肝芽腫は小児悪性腫瘍の約1%, 小児肝悪性腫瘍の80%を占めており, ヨーロッパにおける International Society of Pediatric Oncology (SIOP) と米国の Pediatric Oncology Group (POG) /Children's Cancer Group (CCG) での臨床試験が代表的である。病期分類は SIOP では切除前の腫瘍の進展度から分類する Pre-Treatment Extent of Disease (PRETEXT) 分類, POG/CCG においては切除後残存腫瘍の程度と組織分類を考慮した POG 分類が使われている。

SIOP での標準治療は CDDP 80mg/sqm 24時間持続静注+DOX 60mg/sqm 48時間持続静注 (PLADO 療法) を外科的切除の前に4クール行った後, 切除後さらに2クール行うものである。この治療により5年 disease-free survival は PRETEXT I, II, III, IV でそれぞれ100%, 83%, 56%, 46%であった¹³⁾。

一方, POG/CCG の化学療法の基本骨格は CDDP 90 mg/sqm+5FU 600mg/sqm+VCR 1.5mg/sqm (C5V 療法) であり2~5クール施行後, 外科的切除を行い, さらにその後2クールの C5V を追加するという治療方針をとっている。ただし, stage I の favorable histology の症例は外科的切除の後 DOX の単剤投与を行っている。本治療による5年 event-free survival は stage I, II, III, IV でそれぞれ91%, 100%, 64%, 25%であった¹⁴⁾。現在 COG で行われている臨床試験では stage III, IV に対しては C5V+DOX で治療成績の向上を図っている。

わが国の Japanese Study of Group Pediatric Liver Tumor (JPLT) における臨床試験 JPLT-1 における化学療法は CDDP+pirarubicin (CITA) であり, 日本小児外科学会分類の stage I, II, IIIA, IIIB, IV はそれぞれ100%, 96%, 74%, 50%, 39%であった¹⁵⁾。いずれの臨床試験においても肝芽腫においては化学療法後の切除不能症例や遠隔転移症例の予後を改善させることが現在の課題であるが, SIOP ではこのような切除不能の症例7例において一期的に同種肝移植を行い6例 (85%) が長期無病生存していると報告している。また, 診断時に肺転移を有する5症例に対し化学療法などにより転移巣を消失させた後, 原発の摘出不

可能な残存腫瘍に対して同種肝移植を行い4症例 (80%) が長期無病生存している。これらの高リスク肝芽腫に対しては肝移植の適応も積極的に検討する必要がある¹⁶⁾。

網膜芽細胞腫 (retinoblastoma)

我が国における網膜芽細胞腫の生命予後は10年生存率が90%と非常に良好であるが, これは発症時に眼球外進展している症例がほとんどないことが大きな要因である。現在でも眼球外進展のみられる症例の生命予後は依然として不良である。このため本疾患の治療で重要なのは早期発見と早期治療である。

網膜芽細胞腫は13番染色体長腕の13q14に存在する RB 遺伝子の異常により起こることが明らかにされている。全症例の60%が非遺伝性の片眼発症であり, 15%が遺伝性片眼発症, 25%が遺伝性両眼発症である。遺伝形式は常染色体優性遺伝であるため, 本疾患の家族歴がある児は出生早期から定期的スクリーニングを行う必要がある。

網膜芽細胞腫の治療方針は眼球内腫瘍例と眼球外進展例で大きく異なる。眼球内腫瘍例では眼摘出により良好な生命予後が得られるので, 治療の第一目標は視機能や眼球の温存である。一方, 眼球外進展例の生命予後は不良であるため, やはり救命率の向上が第一の目標である。

1. 眼球内腫瘍例

眼球内腫瘍に用いられる治療は放射線外照射 (EBRT), 局所療法および全身化学療法である。EBRT は眼球を温存するのに有効な方法であるが, 照射後の眼球障害・眼窩骨や側頭骨の成長障害による顔面の変形・二次がんなどの問題があり, 近年は EBRT を出来るだけ避けつつ眼球温存をすることが治療目標となっている。眼球内腫瘍の病期分類としては従来 Reese-Ellsworth 分類が使われていたが, この分類は EBRT が標準的治療であった時代に提唱されたものであり, 今日の治療状況にそぐわないと考えられている。現在は International Classification of Retinoblastoma (ICRB) が提唱され, 眼球温存に関する予後とよく相関していると考えられている。局所療法としてはレーザー光凝固 (laser photocoagulation), 冷凍療法 (cryotherapy), 温熱療法 (thermotherapy), 温熱化学療法 (thermochemotherapy), 小線源放射性物質の胸膜癒着療法 (plaque radiotherapy) などがあるが,

サイズの大きな腫瘍に対しては効果が限られている。

眼球内腫瘍例に対する全身化学療法の目的は腫瘍のサイズを縮小することで上記の局所療法の効果を高めることである。最もよく使用されている化学療法レジメンは VCR 1.5mg/sqm+VP16 150mg/sqm×2 + carboplatin (CBDCA) 560mg/sqm を使った VEC レジメンである。VEC 6 クール後に局所療法を行った際に EBRT なしで眼球温存できた症例は ICRB group A, B, C, D でそれぞれ100%, 93%, 90%, 47%であった¹⁷⁾。

2. 眼球外進展例

眼球温存が不可能と考えられる症例では眼球摘出が行われる。摘出された眼球は眼球外進展がみられないかどうか慎重に調べる必要がある。眼球摘出後の全身化学療法の絶対的適応は、視神経断端に腫瘍細胞を認める場合である。視神経断端に浸潤がなくても視神経浸潤と脈絡膜への浸潤の両方がみられる場合や、視神経篩状板を超えて視神経浸潤のあるものについては転移のリスクが有意に高いというデータがあり、化学療法を考慮する必要がある。視神経浸潤がなく脈絡膜のみに浸潤がみられる場合の化学療法の必要性については意見が分かれている¹⁸⁻²⁰⁾。腫瘍の眼球外進展に対する治療としては VEC や CPM+DOX などの有効性が報告されている。

遠隔転移や中枢神経浸潤のある場合の長期予後は不良であり、化学療法は CBDCA, VCR, VP16, CPM, DOX などが使用され、consolidation として大量化学療法の有効性が報告されている。大量化学療法のレジメンは CBDCA+VP16 +CPM (CARBOPEC) や Thiotepa+VP16+CBDCA などの有効性がいずれも少数例であるが報告されている^{21,22)}。

文 献

- 1) Pizzo PA, Poplack DG : Principles and Practice of Pediatric Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2006) pp 933-970.
- 2) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN : Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy : a children's cancer group study. J Clin Oncol (2000) 18, 18-26.
- 3) Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, Atkinson JB, Selch M, Gerbing RB, Stram DO, Lukens J : Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy : a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol (2000) 18, 477-486.
- 4) Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, Frappaz D, Gigaud M, Passagia JG, Hartmann O : The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients--results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. Cancer (1996) 78, 311-319.
- 5) Bagatell R, Rumcheva P, London WB, Cohn SL, Look AT, Brodeur GM, Frantz C, Joshi V, Thorner P, Rao PV, Castleberry R, Bowman LC : Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. J Clin Oncol (2005) 23, 8819-8827.
- 6) Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, Iwafuchi M, Sawada T, Suita S : Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. J Pediatr Hematol Oncol (2002) 24, 613-621.
- 7) Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med (1999) 341, 1165-1173.
- 8) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, et al. : Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV : results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol (2001) 19, 3091-3102.
- 9) Burke M, Anderson JR, Kao SC, Rodeberg D, Qualman SJ, Wolden SL, Meyer WH, Breitfeld PP ; Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group : Assessment of response to induction therapy and its influence on 5-year failure-free survival in group III rhabdomyosarcoma : the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV experience--a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol (2007) 25, 4909-4913.
- 10) Arndt CA, Hawkins DS, Meyer WH, Sencer SF, Neglia JP, Anderson JR : Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma : a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer (2008) 50, 33-36.
- 11) Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, Qualman SJ, Wharam MD, Donaldson SS, Maurer HM, Meyer WH, Baker KS, et al. : Prognostic

- factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma--a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* (2003) 21, 78-84.
- 12) Ahmed HU, Arya M, Tsiouris A, Sellaturay SV, Shergill IS, Duffy PG, Mushtaq I : An update on the management of Wilms' tumour. *Eur J Surg Oncol* (2007) 33, 824-831.
 - 13) Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Mireaux C, Keeling J, Phillips A, Vos A, Plaschkes J : Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : a successful approach--results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* (2000) 18, 3819-3828.
 - 14) Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, Reynolds M, Quinn JJ, Finegold MJ, Haas JE, King DR, Liu-Mares W, Sensel MG, Krailo MD : Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma : A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* (2000) 18, 2665-2675.
 - 15) Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, Hayashi Y, Ohkawa H, Ohira M, Okamatsu T, Sugito T, Tsuchida Y, Toyosaka A, Nagahara N, Nishihira H, et al. : Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor : Outcome of hepatoblastoma treated with the JPLT-1 (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) Protocol-1 : A report from the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor. *J Pediatr Surg* (2002) 37, 851-856.
 - 16) Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R : Liver transplantation for hepatoblastoma : indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant* (2005) 9, 557-565.
 - 17) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA : The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* (2006) 113, 2276-2280.
 - 18) Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV : Choroidal invasion of retinoblastoma : metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* (1993) 77, 544-548.
 - 19) Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P : Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* (1994) 73, 692-698.
 - 20) Tosi P, Cintorino M, Toti P, Ninfo V, Montesco MC, Frezzotti R, Hadjistilianou T, Acquaviva A, Barbini P : Histopathological evaluation for the prognosis of retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* (1989) 10, 173-177.
 - 21) Namouni F, Doz F, Tanguy ML, Quintana E, Michon J, Pacquement H, Bouffet E, Gentet JC, Plantaz D, Lutz P, Vannier JP, Validire P, et al. : High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma : a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* (1997) 33, 2368-2375.
 - 22) Kremens B, Wieland R, Reinhard H, Neubert D, Beck JD, Klingebiel T, Bornfeld N, Havers W : High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* (2003) 31, 281-284.

