

5 章

網膜芽細胞腫

診療ガイドライン

はじめに

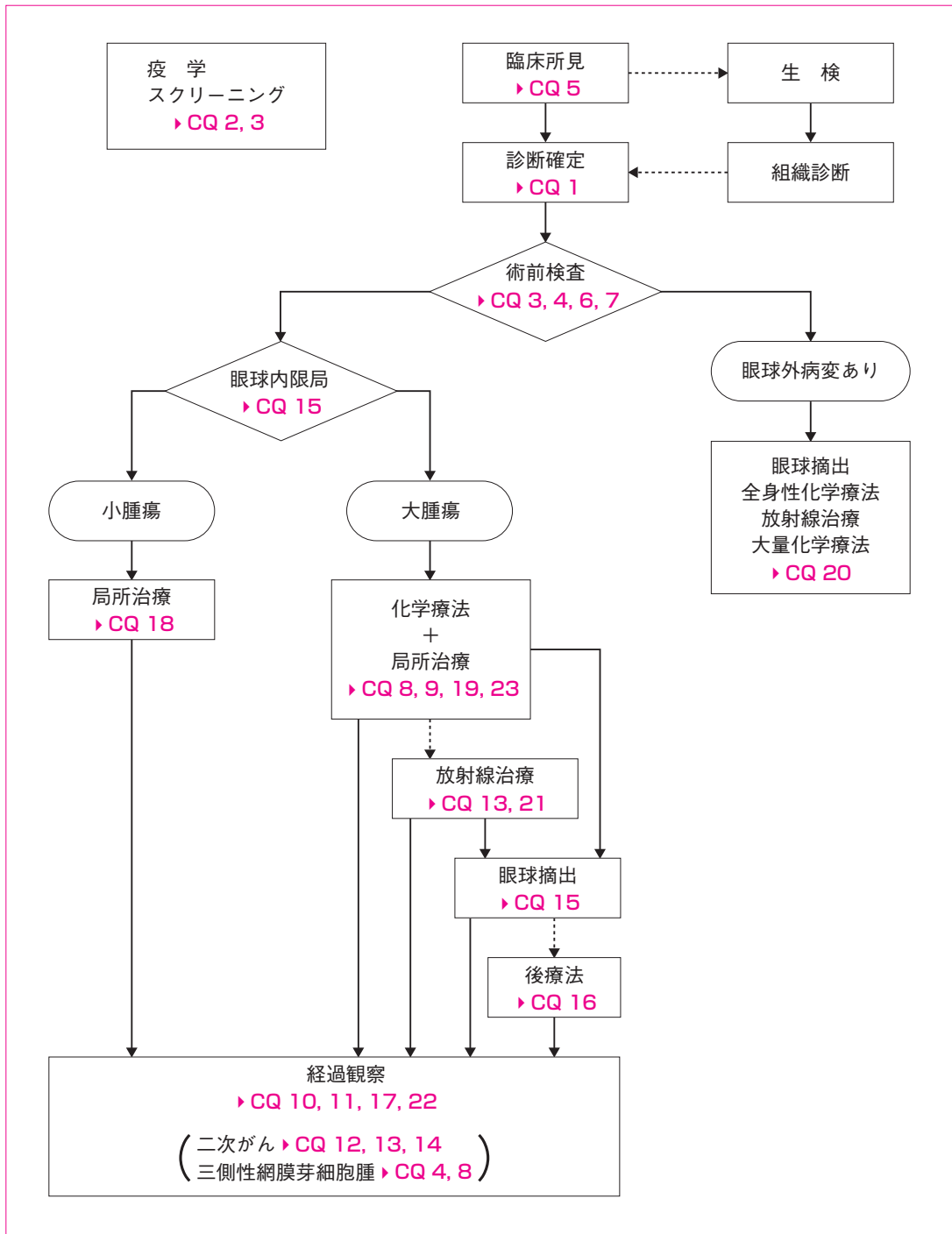
網膜芽細胞腫は、小児の眼球内に生じる悪性腫瘍であり、5歳までに95%が発見されている。先進諸国では発見時に転移を生じていることは稀であり、10年生存率は90%以上を達成している。したがって、多くの患児で治療目的は救命から眼球温存、また視機能温存に重点が置かれている。

眼球外浸潤、遠隔転移を伴う場合には生命予後を基準として治療法が比較される。腫瘍が眼球内にとどまる場合、治療法の比較は眼球温存率もしくは視力予後を基準とする必要がある。網膜芽細胞腫では両眼に発症する場合（両眼性）が30%ほどあり、生命予後は個体、眼球予後は眼球と異なった基準で比較する必要がある。また、遺伝性の場合には治療後の二次がんを生じる危険性が高く、短期のみではなく長期予後も検討する必要がある、結果の解釈をより複雑にしている。視力予後は、眼球内の腫瘍の部位により大きく異なり、比較を行うことは難しい。

網膜芽細胞腫をPubMedで検索すると、ランダム化比較試験はなく、メタ分析で3編、臨床試験で50編が検索されるに過ぎない。エビデンスレベルの高い論文が少ないため、一部の施設の方針に影響されやすい。今回のガイドラインは、できるかぎりエビデンスに基づき作成するよう心掛けたが、今後科学的な検証のなされることが期待される点も多い。また、海外のエビデンスがそのままわが国に適用できない実情を考慮し、解説に記載した点も多い。

I

診療アルゴリズム



II

クリニカルクエスチョン一覧

総論

病期分類 ▶CQ 1 最適な病期分類は何か？

診断方法 ▶CQ 2 家族内発症はどの程度の確率で生じるか？ 家族歴のある未発病者と片眼発病後の他眼の経過観察はどのようにすべきか？

▶CQ 3 遺伝子検査は行うべきか？

▶CQ 4 三側性網膜芽細胞腫のスクリーニング検査は必要か？

治療の流れ ▶CQ 5 病理診断は必要か？ 腫瘍生検を行うべきか？

▶CQ 6 治療開始前の眼部画像診断は有効か？

▶CQ 7 治療開始前の転移の検索はどこまで必要か？

予後 ▶CQ 8 化学療法で三側性網膜芽細胞腫は予防できるか？

▶CQ 9 化学療法により眼球内の新生腫瘍は予防できるか？

▶CQ 10 視力予後はどの程度期待できるか？

▶CQ 11 眼球温存治療を行った場合の経過観察はどのように行うべきか？

晩期障害 ▶CQ 12 二次がんはどのくらいの頻度で生じるか？ どのような種類が多いか？

▶CQ 13 放射線外照射は二次がんをどの程度増加させるか、年齢による影響はあるか？

▶CQ 14 二次がんのスクリーニング検査は必要か？

標準治療

手術 ▶CQ 15 眼球摘出の適応は？ 片眼性の場合の眼球温存治療は許容されるか？ 眼球摘出により眼球外播種の危険性は増加するののか？

▶CQ 16 眼球摘出後の後療法は必要か？

▶CQ 17 眼球摘出後の経過観察はどのように行うべきか？

▶CQ 18 局所治療単独（小線源，レーザー，冷凍凝固）の適応は？

化学療法 ▶CQ 19 眼球温存のための全身化学療法レジメンはどのようなものか？

▶CQ 20 遠隔転移など眼球外進展例に対する標準的な治療法はどのようなものか？

放射線治療 ▶CQ 21 眼球温存のための放射線外照射の適応，およびその照射方法はどのようなものか？

救援治療 ▶CQ 22 眼球温存治療後，眼底検査で腫瘍が不活化している場合に行う眼内手術は安全か？

実験的治療 ▶CQ 23 局所化学療法は有効か？

Ⅲ

推奨

▶ CQ 1

最適な病期分類は何か？

推奨
グレード **B**

眼球内腫瘍に対し，放射線治療主体であった1990年代までは Reese-Ellsworth 分類が頻用されたが，化学療法や局所治療が主体になり，国際分類が提唱され臨床試験にも用いられている。眼球内外をまとめた病期分類は TNM 分類をはじめ複数提唱されているが，確立していない。(エビデンスレベル IVb)

背景・目的

網膜芽細胞腫は眼球内にとどまる段階で発見される場合が多く，この場合には生命予後は良好であって眼球温存が主な治療目的になる。結果として病期分類も眼球温存の可能性に基づく眼球内進行度が基準になっている。眼球温存治療の主体が放射線から化学療法に変遷してきたため，病期分類が新たに提唱されてきた。眼球外浸潤や遠隔転移症例は少なく，治療法選択のための基準が報告されているものの確立していないのが現状である。眼球内，眼球外を総合した病期分類が望ましいものの，現実には未確立である。

解説

Reese-Ellsworth 分類は，放射線治療主体であった1950年代に提唱された眼球内進行度分類であり（表1），化学療法主体の現在の治療方針では眼球予後との相関が不良である，過半数がV群に分類されるなど問題が多いが，過去の治療成績との比較のために現在でも使用されている。

眼球内腫瘍に関して，現在の化学療法中心の治療方針を考慮し，硝子体および網膜下播種を考慮した国際分類が提唱され（表2）¹⁾，米国 Children's Oncology Group (COG) の臨床試験にも用いられている。Shields らは全身化学療法を中心とした治療を行った249例を国際分類に基づき眼球予後を検討し，外照射もしくは眼球摘出を回避できたのはA群100%，B群93%，C群90%，D群44%，E群0%であり，良好な相関を示した²⁾。

眼球外病変を考慮した病期分類は Pratt ら³⁾，Chantada ら⁴⁾ が報告しているが（表3），実際の臨床の場で使用されることは稀である。TNM 分類は2009年11月に第7版が公開され（表4）⁵⁾，眼球内腫瘍の国際分類，全身病変も考慮して大きく改変されており，今後新たな基準として用いられることが期待される。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “retinoblastoma” AND “(stag* OR classification)” を検索した。
また，NCI-PDQ[®]: Retinoblastoma Treatment を参考にした。

表 1 Reese-Ellsworth 分類

Ia	赤道部より後方, 4 乳頭径以下の単一腫瘍
Ib	赤道部より後方, 4 乳頭径以下の多発腫瘍
IIa	赤道部より後方, 4~10 乳頭径の単一腫瘍
IIb	赤道部より後方, 4~10 乳頭径の多発腫瘍
IIIa	赤道部より前方の腫瘍
IIIb	10 乳頭径以上の単一腫瘍
IVa	10 乳頭径以上の多発腫瘍
IVb	鋸状縁に達する腫瘍
Va	網膜の 1/2 以上の腫瘍
Vb	硝子体播種

(乳頭径=視神経乳頭の直径, 約 1.5 mm に相当)

表 2 眼球内網膜芽細胞腫の国際分類 (概略)

A	3 mm 以下の網膜腫瘍
B	3 mm 以上, 黄斑部, 視神経近傍の網膜腫瘍
C	限局性播種 (硝子体・網膜下)
D	びまん性播種 (硝子体・網膜下)
E	摘出を要する進行例

表 3 Chantada らの分類

Stage 0	保存治療を受けた場合
Stage I	眼球摘出し完全切除
Stage II	眼球摘出し顕微鏡的残存
Stage III	局所進展 (a) 眼窩内 (b) 耳前もしくは頸部リンパ節
Stage IV	遠隔転移 (a) 血行性転移 — (1) 単独, (2) 多発 (b) 中枢神経進展 — (1) 視交叉前, (2) 中枢神経の腫瘍, (3) 脳軟膜播種

表 4 TNM 臨床分類 (第 7 版)

T 分類—原発腫瘍	
TX	原発腫瘍の評価が不可能
T0	原発腫瘍を認めない
T1	眼球体積の 2/3 以下で硝子体や網膜下への播種を認めない腫瘍
T1a	どちらの眼球についても、腫瘍の最大径が 3 mm 以下であるか、視神経または中心窩から 1.5 mm 以内に腫瘍を認めない
T1b	少なくとも 1 つの腫瘍の最大径が 3 mm をこえるか、視神経または中心窩から 1.5 mm 以内にあるが、腫瘍の基底から 5 mm をこえる網膜剥離や網膜下液を認めない
T1c	少なくとも 1 つの腫瘍サイズが 3 mm をこえるか、視神経または中心窩から 1.5 mm 以内にあり、腫瘍の基底から 5 mm をこえる網膜剥離や網膜下液を認める
T2	眼球体積の 2/3 以下で硝子体播種または網膜剥離を伴う網膜下播種を伴う腫瘍
T2a	腫瘍細胞の微細な凝塊の播種を硝子体および / または網膜下に限局的に認めるが、腫瘍細胞の大きな塊もしくは「雪玉様」播種は認めない
T2b	腫瘍細胞の広範性凝塊もしくは「雪玉様」と定義される巨大な凝塊の播種を硝子体および / または網膜下に認める
T3	重篤な眼球内腫瘍
T3a	眼球の 2/3 をこえる腫瘍
T3b	新生血管または隅角閉塞緑内障、前眼部に浸潤する腫瘍、前房出血、硝子体出血、眼窩蜂巣炎など腫瘍に関連する 1 つ以上の合併症を認める
T4	眼球外に浸潤する腫瘍
T4a	視神経への浸潤
T4b	眼窩への浸潤
T4c	視交叉までの頭蓋内進展
T4d	視交叉をこえる頭蓋内進展
N 分類—所属リンパ節	
NX	所属リンパ節の評価が不可能
N0	所属リンパ節転移なし
N1	所属リンパ節転移あり
M 分類—遠隔転移	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

参考文献

- 1) Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 41-53. (エビデンスレベル V)
- 2) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006; 113: 2276-2280. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Pratt CB, Fontanesi J, Lu X, et al. Proposal for a new staging scheme for intraocular and extraocular retinoblastoma based on an analysis of 103 globes. *Oncologist* 1997; 2: 1-5. (エビデンスレベル IVb)
- 4) Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 801-805. (エビデンスレベル VI)
- 5) TNM Classification of Malignant Tumors (UICC) (Sobin LH eds.), 7th ed, Wiley-Blackwell, UK, 2009. (エビデンスレベル III)

家族内発症はどの程度の確率で生じるか？ 家族歴のある未発病者と片眼発病後の他眼の経過観察はどのようにすべきか？

推奨
グレード **B**

家族歴のない場合、両眼性の患者の兄弟の発症率は3%、片眼性の患者の兄弟は2%である。子どもの発症率は親が両眼性の場合49%、片眼性の場合5%である。家族歴のある未発病者の検査は、出生直後から3~4歳までは3~4カ月ごと、5~6歳までは6カ月ごとに、可能であれば全身麻酔で行うことが望ましい。当初片眼性であっても、初発後44カ月までは他眼に発症する可能性があり、同様に定期検査を行うことが望ましい。

(エビデンスレベル IVb)

背景・目的

網膜芽細胞腫は家族性発症が大きな問題である。*RBI* 遺伝子の変異は特定の変異部位（ホットスポット）への集積が少なく、遺伝子検査の感度が十分ではないため、定期的な眼底検査が早期発見に重要である。また、当初片眼性であっても後に他眼に発症する場合があります、過去の報告から発病確率を推定することは効率的な早期発見のために重要である。

解説

網膜芽細胞腫は15,000~16,600出生児に1人の頻度で発症し、人種差、性差はなく¹⁾、発症頻度も変化していない²⁾。実際の発症年齢の同定は困難であるが、95%の患児は5歳までに受診している¹⁾。しかしながら、成人発症の網膜芽細胞腫も稀に存在する³⁾。

両眼性の場合、変異遺伝子が50%の生殖細胞を経由して子に伝わるが、浸透率が100%ではないため、子の実際の発症率は49%である⁴⁾。両眼性の患児の兄弟の発病確率は3%、片眼性の患児の兄弟は2%、片眼性の患児の子どもは5%と推定されている⁴⁾。

オランダの全例調査の結果では、家族性発症の場合、48カ月までに全例発症していることから、患者同胞の検査は4歳まで行うことが推奨される⁵⁾。当初片眼性であり、後に両眼性になる場合が存在するが、後発する眼球は12カ月までに64%、30カ月までに91%、44カ月までに100%が発症する⁶⁾。

National Cancer Institute (NCI) のPDQ[®]には、出生直後から3~4歳までは3~4カ月ごと、5~6歳までは6カ月ごとに、可能であれば全身麻酔で行うことが望ましいと記載されている。家族歴のある網膜芽細胞腫の発見時期と発見時進行度を比較すると、スクリーニングを行った群のほうが、行わなかった群より若年で発見され、非進行例が多く、眼球保存率もよい結果が報告されている⁷⁾。

網膜芽細胞腫は、*RBI* 遺伝子の変異が原因であり、1細胞内の2遺伝子座ともに変異を有すると発病するというtwo hit theoryがよく合致する⁸⁾。体細胞には変異がな

く、眼球局所の1細胞に two hit を生じた場合を体細胞変異 (somatic mutation), 体細胞にもともと1つの変異がある場合を生殖細胞系列変異 (germline mutation) と呼ぶ。遺伝は生殖細胞系列の変異の場合に生じるが, *RBI* 遺伝子には変異を生じやすい特定の部位 (ホットスポット) への集積が少なく, 遺伝子検査のみで発病確率を推定することは困難であり, 定期的な眼底検査が重要である。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “screening”を検索した。

また, NCI-PDQ[®]: Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Young JL, Smith MA, Roffers SD, et al. Retinoblastoma. In: Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program, 1975-1995, Ries, LA, Smith, MA, Gurney, JG, et al (Eds), National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999; p73. (エビデンスレベル V)
- 2) Seregard S, Lundell G, Svedberg H, et al. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004; 111: 1228-32. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Berkeley JS, Kalita BC. Retinoblastoma in an adult. *Lancet* 1977; 2: 508-9. (エビデンスレベル V)
- 4) Matsunaga E. Recurrence risks to relatives of patients with retinoblastomas. *Jpn J Ophthalmol* 1978; 22: 313-9. (エビデンスレベル V)
- 5) Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, et al. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1170-2. (エビデンスレベル IVb)
- 6) Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 334-8. (エビデンスレベル V)
- 7) Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112: 1248-55. (エビデンスレベル IVb)
- 8) Knudson AG Jr, Hethcote HW, Brown BW. Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 5116-20. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 3

遺伝子検査は行うべきか？

推奨
グレード **B**

遺伝子検査は、可能であれば行うことが望ましい。発病者の変異が検出できた場合、同胞や子供の保因者診断が可能である。現在の日本では専門資格を有する遺伝カウンセラーによるカウンセリングを行った後に遺伝子検査を行うことが強く推奨される。

(エビデンスレベル IVb)

背景・目的

網膜芽細胞腫の原因遺伝子は *RBI* 遺伝子であり、分子生物学の技術進歩により変異の検出率が格段に向上した。しかしながら検出率の限界があり、検査の目的、倫理的観点からも検査の適応を考える必要がある。

解説

網膜芽細胞腫の遺伝子変異は、約 40 % が 16 のホットスポットに生じるが、その他は遺伝子全体に分布する¹⁾。したがって、遺伝子検査を行う場合は *RBI* 遺伝子全体を対象に検査する必要がある。

両眼性の場合、理論的には生殖細胞系列変異を有し、末梢血にも *RBI* 変異を有する。遺伝子検査として、G-banding (染色体検査)、FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法、断片解析、塩基配列、プロモーターのメチル化解析などの手法が用いられる。検査方法により検出率は異なるが、G-banding ではいわゆる 13q-症候群と呼ばれる合併奇形を伴う症例を検出でき 3 % 程度、FISH 法では 8 % 程度、各種塩基配列解析で 70~75 %、プロモーターのメチル化解析で 10~12 % の検出率と考えられている。その他、遺伝的モザイクが 10 % 程度存在し、解釈を困難にしている²⁾。

遺伝子の生殖細胞系列変異が検出された場合、同胞や子孫の遺伝子検査で同一の異常が検出されればほぼ確実に腫瘍を生じるため、密な眼底検査および早期治療を行うべきである。一方、同一の異常が検出されなければ理論的には発病しないため、定期検査は不要である³⁾。発端者の遺伝子異常が検出されなければ、同胞などの発病に関する情報を得ることはできない。

浸透率の低い (low-penetrance) 網膜芽細胞腫の家系が存在し、家族性片眼性が多発する。産生される pRB 蛋白が減少している場合と、変異により機能の低下している pRB 蛋白が産生される場合がある⁴⁾。

2008 年の診療報酬改訂で、臨床遺伝学の専門的知識をもつ者が遺伝カウンセリングを実施することで遺伝カウンセリング加算が創設された。専門家によるカウンセリングで遺伝子検査の意義、限界を理解したうえでの遺伝子検査が望まれる。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “retinoblastoma” AND “genetic test” を検索した。
また、NCI-PDQ[®] : Retinoblastoma Treatment を参考にした。

参考文献

- 1) Valverde JR, Alonso J, Palacios I, et al. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. BMC Genet 2005; 6: 53. (エビデンスレベル I)
- 2) Lohmann D, Scheffer H, Gaille B. Best practice guidelines for molecular analysis of retinoblastoma. European Molecular Genetics Quality Network, 2002. Available from: <http://www.emqn.org/emqn/BestPractice/mainColumnParagraphs/09/document/RB.pdf> (エビデンスレベル VI)
- 3) Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, et al. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. Am J Hum Genet 1996; 59: 301-7. (エビデンスレベル VI)
- 4) Harbour JW. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1699-704. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 4

三側性網膜芽細胞腫のスクリーニング検査は必要か？

推奨
グレード **B**

両眼性の場合、眼腫瘍が発見されてから1年間は3カ月ごと、その後の3年は少なくとも年2回、MRIによる画像検査が推奨される。
(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

三側性網膜芽細胞腫は、*RBI* 遺伝子の生殖細胞系列の変異に関連して生じる脳腫瘍であり、脳転移とは異なる。両眼（両側）に加えて松果体部など正中線上に生じる腫瘍であり、網膜類似の神経外胚葉由来細胞に起因すると考えられている。三側性網膜芽細胞腫は致命的な疾患であり、早期発見のためにスクリーニング検査の必要性が指摘されている。

解説

三側性網膜芽細胞腫は稀な病態であり、2000年の時点で論文上106例が報告されている。疫学に基づいた正確な頻度は不明であるが、片眼性の0.5%以下、孤発性両眼性の5~13%、家族性両眼性の5~15%と推定されている。眼腫瘍が発見されてから三側性網膜芽細胞腫が発見されるまでの期間は中央値21カ月であり、144カ月までに全例が発見されている。定期的な画像検査を行ったスクリーニング群と、中枢神経症状を生じてから画像検査を行い発見された非スクリーニング群の比較で、死亡時年齢は同等（中央値は36カ月 vs. 37カ月）であり、統計学的にはスクリーニング検査の有効性は証明されていない¹⁾。しかしながら、長期生存をした症例は全例スクリーニング群であり、5年生存率はスクリーニング群で27%、非スクリーニング群で0%であることから、スクリーニング検査が推奨されている。メタ分析の結果から、眼腫瘍が発見されてから1年間は3カ月ごと、その後の3年は少なくとも年2回の画像検査が推奨されている。放射線被曝を回避するためにもMRIによる検査が推奨される¹⁾。この検査間隔の妥当性に関する研究はなされていないこと、また、現在の日本の小児医療事情を考慮すると、推奨度はBとする。

画像所見として、MRIではT1強調像で低信号、ガドリニウムで著明に増強される。T2強調像は一定しない²⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“trilateral retinoblastoma”を検索した。

また、NCI-PDQ[®]: Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Kivelä T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1829-37. (エビデンスレベル I)
- 2) Marcus DM, Brooks SE, Leff G, et al. Trilateral retinoblastoma: insights into histogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 59-70. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 5

病理診断は必要か？ 腫瘍生検を行うべきか？

推奨
グレード **B**

典型的な石灰化を伴う白色隆起病変であれば網膜芽細胞腫の臨床診断で治療方針を決定してよい。針生検の安全性は確立していない。

(エビデンスレベル V)

背景・目的

腫瘍の診断は病理診断が原則であるが、眼球保存治療を行う場合には十分な検体採取は困難であり、また生検により眼球外播種を生じる危険性がある。一方で、眼底は透明組織を通して腫瘍を直視下に、しかも拡大して観察することが容易である。針生検も含め、治療方針決定のための組織診断がどの程度必要であるのか、重要な問題である。

解説

本来、腫瘍の診断は病理組織診断に基づくことが原則である。しかしながら、網膜芽細胞腫で眼球保存治療を行う場合には、眼内組織を採取することが視機能に対する重篤な合併症を生じる危険性があり、また不用意に強膜創を作成することで術後転移の危険性を高くすることが懸念されるため¹⁾、原則として組織診断は行われない。石灰化を伴い、灰白色腫瘍である典型例では、診断はほぼ確実と考えられる。一方で、中間透光体の混濁など典型的所見が確認できない場合にはCT²⁾や超音波検査で石灰化を検出することが重要であるが、症例により針生検を行うことがある。石灰化は組織学的に90%で検出される³⁾が、びまん性網膜芽細胞腫では検出率は低い。

針生検は、眼球外浸潤の危険性が認識されているためか、実際に行われることは少ない。欧米の多施設アンケート調査で、治療を受けた3,600例以上の網膜芽細胞腫のうち8例のみで診断目的に針生検を行っており、うち6例が確定診断できたが、2例は非腫瘍性疾患の診断にとどまった⁴⁾。それらの症例で針生検後転移を生じた症例はないため、症例を選べば危険性は高くないと推定されるが、症例の蓄積が必要である。

前房水を採取することは、腫瘍生検と同様、眼球外播種の危険性を考慮する必要がある。乳酸脱水素酵素(LDH)⁵⁾、神経特異的エノラーゼ(NSE)⁶⁾の上昇している例が多いが、前房浸潤と炎症を伴う場合以外は病勢との相関はない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “biopsy” AND “clinical diagnosis”を検索した。

NCI-PDQ[®]: Retinoblastoma Treatment を参考にした。

参考文献

- 1) Shields CL, Honavar S, Shields JA, et al. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology* 2000; 107: 2250-5. (エビデンスレベル V)
- 2) Arrigg PG, Hedges TR 3rd, Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 588-91. (エビデンスレベル V)

- 3) Bullock JD, Campbell RJ, Waller RR. Calcification in retinoblastoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 252-5. (エビデンスレベル V)
- 4) Karcioğlu ZA. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma. Retina 2002; 22: 707-10. (エビデンスレベル V)
- 5) Piro PA Jr, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Aqueous humor lactate dehydrogenase in retinoblastoma patients. Clinicopathologic correlations. Arch Ophthalmol 1978; 96: 1823-5. (エビデンスレベル V)
- 6) Abramson DH, Greenfield DS, Ellsworth RM, et al. Neuron-specific enolase and retinoblastoma. Clinicopathologic correlations. Retina 1989; 9: 148-52. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 6

治療開始前の眼部画像診断は有効か？

推奨
グレード **B**

典型的な眼底所見を示さない場合、画像検査は必要である。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。

(エビデンスレベル V)

背景・目的

網膜腫瘍は、透明組織を通して直接観察できるため、眼底検査が重要である。眼底検査が困難な場合には画像検査を行うが、画像検査の有効性および医療経済を考慮して検査を行うことが重要であり、画像検査の有効性を検討した。

解説

眼球内網膜芽細胞腫の診断は、眼底所見が最も重要であるが、非典型的な所見の場合などは画像検査が必要である。特に石灰化の検出は重要である¹⁾。

眼球外浸潤、特に視神経浸潤は、遠隔転移の重要な因子であり (CQ 16 参照)、画像検査で疑われた場合には眼球摘出を行い病理学的に確定することが、適切な後療法を行ううえで必要である。また、視神経浸潤の範囲が術前に判明すれば視神経切除の最低限の範囲を決めることが可能であり、場合により経頭蓋手術の適応も検討される。

1.5 mm スライス of 造影 CT で網膜中心血管が描出されない場合には、視神経浸潤を強く示唆するという報告がある (眼球数 17 で $P=0.0006$)²⁾。

眼球表面コイルを用いた 1.5 テスラ MRI を用いると、視神経浸潤は 53.8 %、脈絡膜浸潤は 75.0 %、石灰化は 91.7 % の感度で検出される³⁾。

明らかに視神経が腫大している症例を除くと、篩状板を越えた視神経浸潤を検出できるのは、MRI では 60 %、CT では 0 % の感度であり、MRI の検出率が高い⁴⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “retinoblastoma” AND “imaging” AND “diagnosis” を検索した。

参考文献

- 1) Arrigg PG, Hedges TR 3rd, Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma. Br J Ophthalmol 1983; 67: 588-91. (エビデンスレベル V)
- 2) Jacquemin C, Karcioğlu ZA. Detection of optic nerve involvement in retinoblastoma with enhanced computed tomography. Eye (Lond) 1998; 12: 179-83. (エビデンスレベル V)
- 3) Lemke AJ, Kazi I, Mergner U, et al. Retinoblastoma-MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. Eur Radiol 2007; 17: 49-60. (エビデンスレベル V)
- 4) Brisse HJ, Guesmi M, Aerts I, et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histopathological comparison. Pediatr Radiol 2007; 37: 649-56. (エビデンスレベル V)

治療開始前の転移の検索はどこまで必要か？

推奨
グレード **B**

眼球外浸潤，遠隔転移を疑う場合，骨髓検査，髄液検査を行うことが推奨される。眼球摘出を行う場合，病理組織検査の結果眼球外浸潤が確認された後に行うことが妥当である。PETの有効性は確立していない。
(エビデンスレベル IVb)

背景・目的

網膜芽細胞腫は眼球内に限局した状態で発見されることが多い。治療前に転移の検索を行うことで時間を費やすと腫瘍が浸潤・転移を生じる危険性があり，必要最小限の検査で治療方針を決めることが望ましい。

解説

腫瘍が病理学的に眼球内に限局しているか視神経浸潤があっても視神経断端が陰性の場合，眼球摘出のみで後療法を行わなくても5年生存率が98%と報告されており，全身転移を生じていることは稀である¹⁾ (CQ 16 参照)。したがって，全例を対象に治療前全身検索を行うことは推奨されない。

髄液検査は，視神経およびクモ膜下腔へ浸潤した腫瘍が中枢神経へ播種した場合，脳転移を生じた場合，三側性網膜芽細胞腫が髄液播種した場合に，髄液の悪性細胞を検出するために有用である。無侵襲ではないため，症例を選ぶことが重要と考えられている。

眼底検査で，視神経乳頭部に腫瘍がなければ，視神経浸潤を生じることは考えにくい。このような場合は髄液検査の必要性はない。眼球内進行例に関しては，視神経乳頭の評価ができず，視神経浸潤の可能性は否定できない。画像検査による視神経浸潤検出率は決して高くない (CQ 6 参照)。しかし，このような眼球は通常摘出されるため，摘出眼球の病理検査を待ち，視神経浸潤が確認された場合に行うことが妥当と考えられる。進行眼球を温存する場合，経過中に視神経乳頭の観察ができなければ髄液検査を行うことが望ましい。髄液から悪性細胞が検出された全例で，すでに中枢神経症状が生じていたと報告されているため²⁾，転移などを疑う場合に限定すべきという意見が多い。食欲不振，体重減少，嘔吐，頭痛，神経学的異常，眼窩内腫瘍，腫瘍触知などが転移を疑う所見である³⁾。

骨髓検査は，血行性転移の場合には必須である。眼球内進行例で，骨髓に腫瘍細胞が検出された例が複数あり，MoscinskiらはReese-Ellsworth分類V群で篩状板を越える視神経浸潤，もしくは強膜外浸潤が確認された場合に骨髓検査を行うべきと述べている²⁾。Azarらは，初診時の91%に骨髓検査，髄液検査を行い，全例で陰性であったことから，全例にルーチン検査として行うことは否定的である⁴⁾。また，Chantadaらは，眼球内限局腫瘍では全例骨髓検査陰性であり，一方眼球外に腫瘤を形成している場合には27例中11例で腫瘍の骨髓浸潤が陽性であるため，眼球外浸潤を伴う場合には骨髓検

査を行うべきであること、また、骨髄吸引細胞診では陰性のことがあり、抗ガングリオシド抗体を用いた組織診断を併用することを推奨している⁵⁾。

核医学検査として、現在はPETが最も感度がよいと考えられているが、小児に対する評価は確立していない。Mollらは、FDG-PETを行い、症例によるばらつきが大きく一定の評価が困難であること、また治療後の眼球内腫瘍の活動性評価の指標にはならないことを述べている⁶⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND (“lumbar puncture” OR “bone marrow” OR “staging”) を検索した。

参考文献

- 1) Chantada GL, Fandiño A, Dávila MT, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004; 100: 834-42. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Moscinski LC, Pendergrass TW, Weiss A, et al. Recommendations for the use of routine bone marrow aspiration and lumbar punctures in the follow-up of patients with retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 130-4. (エビデンスレベル V)
- 3) MacKay CJ, Abramson DH, Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 391-6. (エビデンスレベル V)
- 4) Azar D, Donaldson C, Dalla-Pozza L. Questioning the need for routine bone marrow aspiration and lumbar puncture in patients with retinoblastoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31: 57-60. (エビデンスレベル V)
- 5) Chantada GL, Rossi J, Casco F, et al. An aggressive bone marrow evaluation including immunocytology with GD2 for advanced retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 369-73. (エビデンスレベル V)
- 6) Moll AC, Hoekstra OS, Imhof SM, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) to detect vital retinoblastoma in the eye: preliminary experience. *Ophthalmic Genet* 2004; 25: 31-5. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 8

化学療法で三側性網膜芽細胞腫は予防できるか？

推奨
グレード **C**

全身化学療法により、三側性網膜芽細胞腫の頻度が低下する可能性はあるが確立していない。
(エビデンスレベル V)

背景・目的

網膜芽細胞腫は、三側性網膜芽細胞腫を生じることがあり、これは致死性の疾患である。この発症予防が可能であれば、予後改善の可能性があり、重要な課題である。眼球保存のための全身化学療法を行った多数例の報告では三側性網膜芽細胞腫が1例も生じなかったという報告が単一施設から報告されている。致死性の疾患であり予防治療が可能であれば行うべきである。

解説

三側性網膜芽細胞腫は、網膜芽細胞腫患者の松果体など大脳正中部位付近に生じる続発性腫瘍であり、転移とは異なる。同部位に存在する網膜類似細胞由来と考えられていて、両眼性網膜芽細胞腫の5%程度に発症し致死性の疾患である。

三側性網膜芽細胞腫の頻度と化学療法の関係は、これまで1施設の報告のみで続報がない。Shieldsら¹⁾は、1995～1999年に治療した214例の検討で、66%が化学療法を受けたが47カ月の経過で1例も頭蓋内腫瘍を発症せず、既報から推定される5～15例より有意に少なかった。一方、化学療法を行わなかった群からは頭蓋内腫瘍が1例発症し、推定値と有意差がないことから、化学療法により三側性網膜芽細胞腫の発症を予防できる可能性を示唆している。

他施設からの報告がなく、追試がないことから、現時点での判断はできない。またShieldsらの報告は後方視的研究であり、症例のバイアスの可能性を排除できない。少なくとも現時点では、三側性網膜芽細胞腫の予防効果を期待して全身化学療法を行うことはエビデンスがない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“trilateral retinoblastoma”を検索した。

NCI-PDQ®: Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Shields CL, Shields JA, Meadows AT. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent trilateral retinoblastoma. J Clin Oncol 2000; 18: 236-7. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 9

化学療法により眼球内の新生腫瘍は予防できるか？

推奨
グレード **C**

化学療法を行っても、遺伝性症例では10～48%に新生腫瘍を発症するため、慎重な経過観察が必要である。若年発症、家族歴があること、発見時に非進行期であることが危険因子である。

(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

網膜芽細胞腫は多発する可能性のある疾患であり、新生腫瘍の出現を予防できるのであれば、予後改善の可能性があり、治療後の経過観察の頻度を減らすことが可能になる。

解説

Shieldsら¹⁾は、106人162眼を6コースの化学療法で治療し、片眼性の場合は孤発例の9%、家族性の80%に、両眼性の場合は孤発例の19%、家族性の38%に治療後の新生腫瘍を発症したと報告している。全体では新生腫瘍の発症頻度は1年後で23%、5年後で24%であり、若年であることと家族歴のあることが危険因子であった。

Schuelerら²⁾は化学療法を行った後、48%に新生腫瘍が生じ、3.2歳より後には生じなかった。新生腫瘍を生じた眼球はより若年であり、腫瘍数が少なかったが、最終的な眼球あたりの腫瘍数は同等であったことから、腫瘍の発症予防効果は否定的である。

Wilsonら³⁾は、遺伝性症例58例の検討で、12%の症例に化学療法開始後新生腫瘍が生じ、発症までの期間の中央値は3カ月、2年後の新生腫瘍発生率は10±3%と報告した。診断時年齢6カ月以下、家族歴があること、Reese-Ellsworth分類I～III群であることが新生腫瘍の危険因子であった。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “chemotherapy” AND “new tumor”を検索した。

参考文献

- 1) Shields CL, Shelil A, Cater J, et al. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2003; 121: 1571-6. (エビデンスレベル V)
- 2) Schueler AO, Anastassiou G, Jurklics C, et al. De novo intraocular retinoblastoma development after chemotherapy in patients with hereditary retinoblastoma. Retina 2006; 26: 425-31. (エビデンスレベル V)
- 3) Wilson MW, Haik BG, Billups CA, et al. Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect? Ophthalmology 2007; 114: 2077-82. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 10

視力予後はどの程度期待できるか？

推奨
グレード **B**

腫瘍の部位，大きさにより視力は大きく影響を受ける。スクリーニング検査で発見された家族性網膜芽細胞腫では0.5以上の視力を70%以上で期待できる。
(エビデンスレベル V)

背景・目的

眼球温存と視力温存は異なり，どの程度の視力予後が期待できるかは温存治療を行う判断基準の一つになり，予測できれば有用である。

解説

視力予後は，腫瘍の大きさ，黄斑部の状態，網膜剥離の有無など多くの要因に影響を受けるため，治療前に推定することは困難である。また，反対眼の視力が良好であると廃用性視機能障害を生じる場合もあり，注意が必要である。

Demirciらは，黄斑に腫瘍がない場合，保存眼球の90%以上で0.5以上の視力，全例が0.01以上の視力を維持できたが，網膜下液を伴う場合には視力低下の危険性が20～30倍になると報告している¹⁾。黄斑部に腫瘍があると視力0.5以上は24%，0.01以上は45%であった。

Balasubramanyaらは，黄斑部腫瘍を化学療法単独で治療し，視力0.01以上が半数，25%は1.0を維持したと報告している²⁾。

Imhofらは，スクリーニング検査で発見された家族性症例の視力予後を検討し，摘出に至った5.9%を除き，0.5以上の視力が73.5%で維持できたと報告している³⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “visual acuity”を検索した。

参考文献

- 1) Demirci H, Shields CL, Meadows AT, et al. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2005; 123: 1525-30. (エビデンスレベル V)
- 2) Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, et al. Visual outcome in macular retinoblastoma treated with primary chemotherapy. Ophthalmologica 2003; 217: 417-21. (エビデンスレベル V)
- 3) Imhof SM, Moll AC, Schouten-van Meeteren AY. Stage of presentation and visual outcome of patients screened for familial retinoblastoma: nationwide registration in the Netherlands. Br J Ophthalmol 2006; 90: 875-8. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 11

眼球温存治療を行った場合の経過観察はどのように行うべきか？

推奨
グレード **B**

腫瘍瘢痕からの再発、新生腫瘍、眼球合併症に関して定期検査を行う。通常1年間は1~3カ月ごと、その後も間隔を空けながら長期間診察を行うことが望ましい。(エビデンスレベル V)

背景・目的

眼球保存治療を行い腫瘍が瘢痕化しても、再発、新生腫瘍、眼球合併症の可能性があり定期検査が望ましいが、その標準化は未確立で、施設により異なる点が多い。

解説

保存治療後の経過観察は、眼球内の腫瘍再発と、続発合併症の診察が必要になる。

眼球保存治療後の眼合併症について、Anagnosteらは冷凍凝固と化学療法併用で裂孔原性網膜剥離を生じた3例を報告し、局所治療併用時の眼合併症の危険性を述べている¹⁾。放射線治療を併用した場合白内障、網膜症の危険性があり、これらは治療直後から、比較的時間を空けて生じる場合もある。

腫瘍の再発は、多くが治療終了後1~2年以内に生じる。また、生殖細胞系列の遺伝子変異を有する場合新生腫瘍が生じる可能性があり、月齢6カ月以下では71%、6カ月以降では25%と報告されている²⁾。最適な経過観察期間は確立していない。通常1年間は1~3カ月ごと、その後は間隔を空けながら診察を継続することが推奨されている³⁾。

経過観察は、全身麻酔下に眼底検査を行うことが海外では推奨されている³⁾。現在の日本では、小児医療体制が不十分であり、外来覚醒下、鎮静下の眼底検査を行わざるを得ない施設が多い。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “follow up”を検索した。

NCI-PDQ[®]: Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Anagnoste SR, Scott IU, Murray TG, et al. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 817-9. (エビデンスレベル V)
- 2) Lee TC, Hayashi NI, Dunkel IJ, et al. New retinoblastoma tumor formation in children initially treated with systemic carboplatin. *Ophthalmology* 2003; 110: 1989-94. (エビデンスレベル V)
- 3) Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? *Arch Ophthalmol Scand* 1998; 76: 334-8. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 12

二次がんはどのくらいの頻度で生じるか？ どのような種類が多いか？

推奨
グレード **A**

二次がんは、遺伝性症例では5年で4.8%、20年で15.7%に生じる。組織型では骨肉腫など肉腫の頻度が高いが、25年以上の長期経過では上皮系腫瘍の頻度も高い。頻度および部位は原病に対する治療が大きく影響する。
(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

RBI 遺伝子変異は多くの臓器のがんで検出されており、発がんに広く関与していると考えられる。小児に対する放射線および化学療法は成人より二次がんを生じやすいが、遺伝性網膜芽細胞腫症例はもともと RBI 変異の生殖細胞系列変異を有しており、二次がんの頻度が高い。この危険性を考慮した原病の治療方針の決定が重要である。

解説

二次がんとは、網膜芽細胞腫の転移ではなく、別の組織型の腫瘍を生じたものを意味する。厳密には、重複がんと二次がんの鑑別は困難である。網膜芽細胞腫では、遺伝性症例（生殖細胞系列の変異を有する場合）で二次がんの確率が高いことが判明している。50年の時点で、二次がんの発症率は遺伝性症例で51%、非遺伝性症例で5%である¹⁾。

二次がんは、年齢とともに累積発症頻度は増加する。米国の遺伝性症例963例の解析では、50年の時点で放射線治療群の38.2%、非照射群の21.0%に二次がんを生じていた²⁾。発症頻度は、年齢によらず一定の頻度で上昇しており、およそ1年で1%の増加であった。わが国の全国登録委員会のまとめでは、遺伝性症例409例の解析で二次がん発症率は10年で4.8%、20年で15.7%であった³⁾。

二次がんの組織型は、骨肉腫37.0%、悪性黒色腫7.4%、軟部肉腫6.9%、脳腫瘍4.5%、線維肉腫3.3%、軟骨肉腫3.3%、白血病2.4%、脂腺癌1.6%、非ホジキンリンパ腫1.6%と報告されている⁴⁾。

遺伝性症例の二次がんに伴う標準化死亡率は一般人口に比べ5.42⁵⁾～25.72⁶⁾倍と報告されている。

肉腫に限定すると、特に平滑筋肉腫の頻度が高く、照射野内、照射野外ともに生じる。50年の経過で何らかの軟部肉腫は13.1%に生じた⁷⁾。

上皮系腫瘍については、25歳以上の網膜芽細胞腫経験者に限定すると一般人口に比べた相対危険率が肺癌は7.01、膀胱癌は26.31、乳癌は3.65とそれぞれ増加していた。また、25～84歳で68.8%が何らかの悪性腫瘍を生じ、56.3%が癌により死亡していた⁵⁾。

二次がんの頻度、部位、組織型などは、原病の治療内容が大きく影響し、また人種など遺伝的背景も影響するため、解釈には注意が必要である。例として、海外では悪性黒

色腫の頻度が高いが、日本人をはじめ有色人種ではその頻度はかなり低いと推定される。少なくとも全国登録では悪性黒色腫症例は報告されていない³⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “second*” AND “malignancy OR neoplasm OR cancer OR tumor”を検索した。

参考文献

- 1) Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 1997; 278:1262-7. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. J Clin Oncol 2005; 23: 2272-9. (エビデンスレベル IVa)
- 3) 網膜芽細胞腫全国登録委員会. 網膜芽細胞腫全国登録 (1975~1982). 日眼会誌 1992; 96:1433-42. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, et al. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. Ophthalmic Genet 1997; 18: 27-34. (エビデンスレベル I)
- 5) Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 357-63. (エビデンスレベル IVa)
- 6) Acquaviva A, Ciccolallo L, Rondelli R, et al. Mortality from second tumour among long-term survivors of retinoblastoma: a retrospective analysis of the Italian retinoblastoma registry. Oncogene 2006; 25: 5350-7. (エビデンスレベル IVa)
- 7) Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 24-31. (エビデンスレベル IVa)

▶ CQ 13

放射線外照射は二次がんをどの程度増加させるか、年齢による影響はあるか？

推奨
グレード **B**

放射線治療は、遺伝性症例では二次がんを有意に増加させる。1歳以前の早期の放射線外照射がより二次がんを増やす可能性はある。

(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

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わかっている。家族性網膜芽細胞腫の場合、生殖細胞系列の *RBI* 遺伝子変異があり、もともと二次がんの確率が高いため、放射線の影響を慎重に評価することが重要である。

解説

放射線外照射が二次がんの頻度を増加させることは、一定のコンセンサスが得られている。二次がんは、年齢ととも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の 38.2%，非照射群の 21.0% に二次がんを生じ、有意差が報告された¹⁾。

軟部肉腫の頻度は放射線線量に依存し、30~59.9 Gy でオッズ比 4.6，60 Gy 以上で 11.7 と報告されている²⁾。

放射線治療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。米国の両眼性 816 例の検討で、放射線治療時の年齢が 12 カ月以前の群は、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 カ月以後の照射では非照射群と有意差はないことから、1 歳前の放射線治療照射を避けることが推奨されている³⁾。一方、オランダの全例登録に基づく遺伝性 263 例の検討では、同様に照射時期が 12 カ月以前と 12 カ月以後の間で二次がんの頻度に有意差はあるものの、照射野内の二次がんの頻度に限定すると有意差はなく、照射自体の影響に加え、より幼少時に網膜芽細胞腫を生じる他の何らかの因子が二次がんの頻度に影響している可能性を示唆している⁴⁾。

これら 2 報告は、松果体腫瘍の扱いに大きな違いがあり、また放射線線量も米国ではかなり多いことなど、種々のバイアスが関与している。早期の放射線治療は骨への影響が大きく、その後の顔貌の変化も大きな問題であり、放射線治療の得失についてはそれらを総合的に判断する必要があると考えられる。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “retinoblastoma” AND “radiation” AND “second*” AND “malignancy OR neoplasm OR cancer OR tumor” を検索した。

また、NCI-PDQ[®] : Retinoblastoma Treatment を参考にした。

参考文献

- 1) Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2272-9.

(エビデンスレベル IVa)

- 2) Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 1997; 278: 1262-7. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. Ophthalmology 1998; 105: 573-9. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY, et al. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945-1997: is there an age effect on radiation-related risk? Ophthalmology 2001; 108: 1109-14. (エビデンスレベル IVa)

▶ CQ 14

二次がんのスクリーニング検査は必要か？

推奨
グレード **C**

有効な二次がんのスクリーニング方法はない。放射線治療を行った場合、照射野の MRI 画像は早期発見に有効である可能性がある。全身化学療法を行った場合の血液検査は白血病の早期発見につながる可能性がある。
(エビデンスレベル V)

背景・目的

網膜芽細胞腫に二次がんが生じやすいことはよく知られており、また生命予後を悪化させる大きな原因である。早期発見できれば生命予後改善の可能性もあるが、スクリーニング方法は施設により方針が大きく異なる。

解説

二次がんは、生殖細胞系列を有する場合、50年の時点で放射線治療群の38.2%、非照射群の21.0%に二次がんを生じる¹⁾。眼球に対する放射線治療は、照射野内の二次がんの確率を高くするため、眼窩、副鼻腔、脳を念頭に置いた画像検査は早期発見に有効である可能性があるが、実際の効果に関する報告はない。

二次がんは放射線治療を受けていない患児にも生じることから、放射線照射野内のみでのスクリーニングでは不十分である。PETなどの核医学検査の有効性は確立しておらず、現状では症状に応じた局所の画像検査が妥当と考えられる。血液検査は、臓器障害の検索、骨髄浸潤の検索に有効である可能性はあるが、未確立である。

全身化学療法を行った場合、二次性白血病が危惧されている²⁾。実際の報告は少ないが、長期予後は未確立であり慎重な経過観察が望ましい。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “second*” AND “malignancy OR neoplasm OR cancer OR tumor” AND “screening”を検索した。

また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 1997; 278: 1262-7. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Weintraub M, Revel-Vilk S, Charit M, et al. Secondary acute myeloid leukemia after etoposide therapy for retinoblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29: 646-8. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 15

眼球摘出の適応は？ 片眼性の場合の眼球温存治療は許容されるか？ 眼球摘出により眼球外播種の危険性は増加するのか？

推奨
グレード **B**

視力の期待できない巨大腫瘍，視神経浸潤，緑内障や大量の眼球内出血などの随伴所見を有する場合には眼球摘出が推奨される。片眼性であっても視力の期待できる非進行眼であれば温存を試みてよい。摘出手術により腫瘍細胞が散布され転移・眼窩内再発を増加するエビデンスはない。
(エビデンスレベル V)

背景・目的

どこまでの進行度の眼球を温存するか，これは施設の治療手段および治療方針により異なる。治療の第一目的は生命温存であり，生命予後を悪化させる治療法は避ける必要がある。一方で，種々の危険性が許容されれば眼球温存治療は妥当と考えられる。

解 説

網膜芽細胞腫の治療目的は，生命の危険を減らすことであり，可能な範囲で眼球を温存することである。眼球温存を行う基準は施設により異なるが，一般には視力の期待できない巨大腫瘍の場合，疼痛を伴う場合，視神経浸潤，前房浸潤を伴う場合には眼球摘出を行う¹⁾。それ以外であれば，家族の希望に基づき眼球温存治療を行う場合が多い。眼球温存治療自体が生命予後を悪化させるというエビデンスはない²⁾。化学療法を主体とした治療法（chemoreduction）が広く行われている現状では，両眼性，片眼性にかかわらず視力の期待できる眼球では眼球温存治療を選択することが増加している。

Shieldsら³⁾は，片眼性症例に対するchemoreductionによる眼球温存治療の成績を報告している。Reese-Ellsworth分類では60%がI～IV群，40%がV群であり，眼球温存は53%，放射線も回避できたのは32%であった。視力予後は黄斑部の腫瘍の有無に依存したが，転移，松果体腫瘍，二次がんは経過中に生じておらず，眼球温存治療自体は症例によっては有効と述べている。

眼球摘出の操作により眼球内腫瘍細胞が眼球外に撒布される可能性は否定できないが，これまで比較検討試験は行われていないため評価できない。一般には，危険性は無視できると考えられていて，また病勢の進行した眼球を残し転移を生じる危険性がより大きな問題であるため眼球摘出は妥当な治療法と考えられている。

遠隔転移が存在する場合や眼窩内に明らかな腫瘍を形成する場合の最適治療は確立していない。病理診断確定は必要であり，また放射線や抗がん剤は確実性に劣るため眼球摘出を直ちに行い後療法を行うべきである⁴⁾。

検索式・参考にした二次資料

NCI-PDQ[®] : Retinoblastoma Treatment を参考にした。

参考文献

- 1) Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. J Pedi-

atr Ophthalmol Strabismus 1999; 36: 8-18. (エビデンスレベル VI)

- 2) 網膜芽細胞腫全国登録委員会. 網膜芽細胞腫全国登録 (1975~1982). 日眼会誌 1992; 96: 1433-42. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1653-8. (エビデンスレベル V)
- 4) Schwartzman E, Chantada G, Fandiño A, et al. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. J Clin Oncol 1996; 14: 1532-6. (エビデンスレベル V)

眼球摘出後の後療法は必要か？

推奨
グレード **B**

視神経切除断端陽性、強膜外浸潤があれば局所放射線を併用した全身化学療法、脈絡膜全層の浸潤を伴う視神経浸潤があれば全身化学療法が後療法として推奨される。断端陰性で視神経浸潤を伴っていても他の危険因子がなければ後療法は不要である。

(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

腫瘍が眼球内にとどまる場合、転移の危険性は低い。眼球摘出を行った場合の後療法の適応は、病理診断に基づく転移可能性の評価に基づくことが必要であるが、比較試験は行われておらず、未だ確立していない。

解説

眼球摘出を行った後、病理組織学的診断に基づき転移予防のための後療法が必要になる場合がある。後療法として、放射線外照射、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ある。

病理学的に危険因子の可能性のある病態は、視神経浸潤（断端陽性、陰性）、強膜浸潤および強膜外浸潤、脈絡膜浸潤、前房浸潤、腫瘍の分化程度などが報告されている。Chantadaらは、眼球内限局例と、視神経浸潤があっても断端陰性で脈絡膜浸潤もない場合は後療法なしで5年生存率98%、強膜浸潤・脈絡膜全層浸潤を伴う視神経浸潤・視神経断端陽性では後療法を行っても再発・転移が多く、後療法は必要であるものの現在の治療方針では不足であることを述べている¹⁾。

眼球保存治療を行った後に眼球摘出を要した場合、強膜浸潤と両眼摘出を要したことが予後の危険因子であったが5年無再発生存率は96%であり、前房浸潤、脈絡膜浸潤、篩状板を越える視神経浸潤、クモ膜下腔浸潤は有意な因子ではなかった。摘出の判断を誤らなければ眼球保存治療自体の危険性は高くないと推定される²⁾。

病理学的検討では、MarbackらはCD34抗体を用いて評価した腫瘍の血管新生の定量がその後の播種の危険性をよく表すと報告している³⁾。

眼球摘出後の後療法は、腫瘍の浸潤範囲に基づいて判断される。摘出眼球の標本作成法、脈絡膜浸潤の評価方法、視神経浸潤の評価方法などのガイドラインが2009年に策定され⁴⁾、これに基づく国際共同研究が検討されている。

視神経断端陽性、眼球外浸潤の存在した場合、切除断端が陰性になるまで切除する、すなわち眼窩内容除去術を行うべきであるか、これまで検討されていない。これまではこのような場合、放射線外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¹⁾。積極的な追加切除は整容的な不利を伴うことになり、症例も少ないことから多施設での検討が望まれる。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “adjuvant”を検索した。
また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Chantada G, Fandiño A, Dávila MT, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004; 100: 834-42. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CB, et al. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 56-60. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Marback EF, Arias VE, Paranhos A Jr, et al. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1224-8. (エビデンスレベル V)
- 4) Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1199-202. (エビデンスレベル I)

▶ CQ 17

眼球摘出後の経過観察はどのように行うべきか？

推奨
グレード **B**

眼窩内および遠隔転移は1年以内に生じる可能性が高く、眼窩内の慎重な観察が重要である。約4歳までは他眼の眼底検査も定期的に行うことが必要である。
(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

眼球摘出後は、病理診断に基づく後療法の適応を考えるとともに、再発の発見、また他眼への新生腫瘍の可能性も考慮して経過観察スケジュールを決定する必要がある。

解説

眼球摘出後の遠隔転移は通常1年以内に生じ、5年間再発がなければ治癒したと判断してよい¹⁾。摘出時に片眼性であってもその後残存眼に新生腫瘍を生じる可能性があり、生後44カ月までは慎重な経過観察が望ましい²⁾。この間の定期検査の最適なスケジュールは確立していない。1年間は1~3カ月ごと、その後は間隔を延ばしつつ診察を行うことが多い。

摘出眼球で眼球外浸潤などの危険因子がなかった場合、眼窩内再発の検索のための画像検査は有効性が確立していない。眼部の突出など症状を伴う場合はMRIなどの画像検査が必須である。遠隔転移の検索に有効な方法は確立していないため、血液検査を含めスクリーニング検査は通常行われず。転移の疑われる所見があれば画像検査、組織検査は必須である。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “follow up”を検索した。
また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987; 94: 371-7. (エビデンスレベル IVb)
- 2) Abramson DH, Mendelsohn ME, Servodidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 334-8. (エビデンスレベル V)

局所治療単独（小線源，レーザー，冷凍凝固）の適応は？

推奨
グレード **B**

小線源治療は腫瘍径 15 mm 以下かつ腫瘍厚 10 mm 以下の限局腫瘍，ダイオードレーザーによる経瞳孔温熱療法は播種を伴わない 1.5 mm 以下の腫瘍，冷凍凝固は周辺部で播種を伴わない 2.5 mm 以下の腫瘍が単独治療の適応である。（エビデンスレベル IVa）

背景・目的

局所治療は，レーザー，冷凍凝固，小線源治療をはじめ複数あり，適応は施設により異なる。また同一眼球内に複数生じている場合の治療方針決定はさらに複雑である。

解 説

小線源治療は，放射線小線源を腫瘍部の強膜に一時的に縫着し局所放射線治療を行う治療法であり，核種として主に ^{125}I （ γ 線）と ^{106}Ru （ β 線）が用いられている。小線源治療の適応は，腫瘍径 15 mm 以下かつ腫瘍厚 10 mm 以下の単一領域の腫瘍である。線源を取り除く手術が必要であり，また乳頭や黄斑部の線量を十分考慮した治療計画が必要である¹⁾。小線源治療による二次がんは外照射に比べ少ないと考えられているが²⁾，小線源治療自体による二次がんの危険性は検討されていない。

レーザー治療は，アルゴンレーザーなどによる血管凝固から，ダイオードレーザーによる温熱療法（経瞳孔温熱療法）に移行してきた。経瞳孔温熱療法は，硝子体および網膜下播種を伴わない 1.5 mm 以下の腫瘍がよい適応であり，それ以上の腫瘍は化学療法との併用など他の治療法が望ましい^{3,4)}。

冷凍凝固は，周辺部の限局性腫瘍に対し直接凝固を行う治療法である。腫瘍径 2.5 mm 以下，腫瘍厚 1.0 mm 以下で播種を伴わない場合がよい適応である⁵⁾。

現在の腫瘍臨床において，抗腫瘍効果は RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）による評価が主流となりつつある。しかしながら，眼球内は球面をなす網膜から生じる腫瘍であり単純な長径での判断は困難であること，石灰化を残すことが多く腫瘍細胞が消失しても腫瘤として残存するため完全奏効の判断が画像検査ではできないこと，小さな眼球内播種は画像検査で描出されないこと，腫瘍を直接観察できることなどから，通常は眼底所見に基づき治療効果判定を行う。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “laser”，“cryotherapy”，“plaque therapy”を検索した。

NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1999; 36: 8-18. (エビデンスレベル VI)
- 2) Mohney BG, Robertson DM, Schomberg PJ, et al. Second nonocular tumors in survivors of

heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 269-77.

(エビデンスレベル IVa)

- 3) Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 885-93. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Abramson DH, Scheffer AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004; 111: 984-91. (エビデンスレベル IVa)
- 5) Shield JA, Shields CL. Treatment of retinoblastoma with cryotherapy. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1990; 42: 977-80. (エビデンスレベル IVa)

眼球温存のための全身化学療法レジメンはどのようなものか？

推奨
グレード **B**

ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシドの2~3剤を組み合わせたレジメンを用いる。多くのレジメンがあるが、比較試験は行われていないため最適化されたものはない。長期予後は確立していない。多くの場合局所治療の併用が必要である。

(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

眼球温存のための化学療法は、全身副作用を十分考慮する必要があるが、これまで放射線治療との比較試験、またレジメン同士の比較試験など行われず、慣習的に行われているのが現状である。その点を十分に理解してレジメンを選択する必要がある。

解説

局所治療単独で治癒が望める場合には局所治療を行うべきである。局所治療単独での治癒が望めない場合には、全身化学療法により腫瘍の縮小を図り、局所治療を併用することで治癒を目指す chemoreduction therapy が主流になっている。この治療法は1996年に多施設の治療成績が報告されて以来一般的治療となったが、長期副作用が判明していないため治療の妥当性は確立していない。また、放射線治療との比較試験、レジメンの比較試験は行われずに臨床導入されているため、今後妥当性を検討する必要がある。注意すべき点として、①大部分の症例では化学療法単独ではなく局所治療の併用が必要であり、予後は局所治療の影響を大きく受けること、②他の癌腫と異なり同一眼球内に多発することが多く、治療効果の判定基準が単純な腫瘍縮小や生存率ではなく眼球保存率や無再発生存率（RFS）で評価されること、③特に生殖細胞系列の変異を有する場合に二次がんに関する全身化学療法の長期副作用が未確立であること、が挙げられる。

単剤で網膜芽細胞腫に対する治療効果が検討された薬剤はごく一部であり、実際にはビンクリスチン（VCR）、カルボプラチン（CBDCA）、エトポシド（VP-16）の2~3剤併用治療が慣用的に用いられている。

1) 単剤の抗腫瘍効果

CBDCA単剤の第II相試験で、36眼中33眼で反応があり、眼球保存率は Reese-Ellsworth 分類 I~III 群で 93.3%，IV~V 群で 25.0% と報告されている¹⁾。静脈投与時、1時間後の前房濃度は 5.13 μg/mL、硝子体濃度は 4.05 μg/mL、1カ月後にも硝子体内には約 10% の濃度が残存していると報告されており、薬剤移行も良好と考えられる²⁾。chemothermotherapy と呼ばれる、CBDCA 投与後経瞳孔温熱療法を併用する治療法は、96.1% で腫瘍縮小が得られ、6.8% で再発、また眼球温存は 97% で可能であったと報告されているが、病期の詳細が不明である³⁾。

経口 VP-16 を 21 日間連続投与する試みは無効であり、1 例は後に白血病を生じてお

り、推奨されない⁴⁾。

2) VEC 療法：VCR+VP-16+CBDCA

最も多数例の治療報告がある。6コース施行群と6コース未満群を無作為割付のない比較試験で検討した研究では、局所治療を93%で必要とした。6コース未満群では網膜腫瘍再発が2%、硝子体播種再発が24%、網膜下播種再発が31%であったが、6コース群ではそれぞれ1%、0%、0%であり、再発率が有意に低いことから6コースの治療及び後療法の組み合わせが最良であると結論された⁵⁾。

同一施設で、6コース行った症例の予後は、眼球摘出率がReese-Ellsworth分類I~IV群15%、V群53%、放射線を回避できたのはI~IV群10%、V群47%である⁶⁾。その後、国際分類に基づく予後が提示されており、放射線および眼球摘出を回避できるのはA群100%、B群93%、C群90%、D群44%、E群0%と報告されている⁷⁾。

副作用に関しては、いずれも軽度であるが、血球減少が89%、発熱が28%、消化管症状・脱水・VCRによる神経障害が40%に生じたが、二次がんの発症は報告されていない⁸⁾。

3) EC 療法：VP-16+CBDCA

24例を対象に、CBDCAとVP-16を3日間投与、3~4週ごとに腫瘍の反応をみながら2~5コース行い、各回に局所治療を行った場合、21例で完全寛解が報告されている。Reese-Ellsworth分類I~III群では71%が放射線を用いずに完全寛解を達成したがIV~V群は全例が放射線もしくは眼球摘出を要した⁹⁾。

4) VC 療法：VCR+CBDCA

43眼に化学療法のみ8コースを行ない、腫瘍の増大がある場合に局所治療を行った場合、一部症例では化学療法中に腫瘍増大があり、大部分の症例で局所治療を要した。眼球摘出と放射線治療を事象とした無イベント生存率(EFS)はReese-Ellsworth分類I~III群で59.2%、IV~V群で26.3%であり、眼球保存率は同様に83.3%と52.6%であり、非進行例でのVP-16を除く治療法の可能性を示唆している。

5) シクロスポリン A との併用療法

抗がん剤の多剤耐性(multi-drug resistance: MDR)に関与すると考えられるP糖蛋白(P-glycoprotein)を阻害するシクロスポリンAを併用する治療法が報告されている。併用により眼球内CBDCA濃度が上昇することが確認されているが、実際の治療効果に関する比較はなされていない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma”AND“chemotherapy”を検索した。

また、NCI-PDQ[®]: Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 643-8. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Abramson DH, Frank CM, Chantada GL, et al. Intraocular carboplatin concentrations following intravenous administration for human intraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Genet*

- 1999; 20: 31-6. (エビデンスレベル V)
- 3) Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002; 109: 1130-6. (エビデンスレベル IVa)
 - 4) Dunkel IJ, Chantada GL, Fandiño AC, et al. Lack of activity of oral etoposide for relapsed intraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 2004; 25: 25-9. (エビデンスレベル IVa)
 - 5) Shields CL, Shields JA, Needle M, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2101-11. (エビデンスレベル IVa)
 - 6) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 657-64. (エビデンスレベル IVa)
 - 7) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006; 113: 2276-80. (エビデンスレベル IVa)
 - 8) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 12-7. (エビデンスレベル IVa)
 - 9) Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2881-7. (エビデンスレベル IVa)
 - 10) Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2019-25. (エビデンスレベル IVa)
 - 11) Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, et al. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res* 1999; 2: 1499-508. (エビデンスレベル IVa)

▶ CQ 20

遠隔転移など眼球外進展例に対する標準的な治療法はどのようなものか？

推奨
グレード **C**

標準的な治療は確立しておらず、種々の治療が行われている。

(エビデンスレベル V)

背景・目的

眼球外に進展した腫瘍では、集学的治療を行うことが多いが、神経芽腫に準じたレジメンを用いることが多い。多くのレジメンがあるため、文献的検索を行った。

解説

網膜芽細胞腫の5年生存率は90%以上であるが、一方で眼球外に浸潤、転移した場合の予後は不良である。症例数が少ないこともあり、治療法は確立していない。

1) 眼窩進展例

エトポシド (VP-16)、カルボプラチン (CBDCA) を5日間投与、2コースの第II相試験では、20例のうち9例で完全奏効、8例で部分奏効を認め、生存期間の延長を認めた報告がある¹⁾。

ビンクリスチン (VCR)、シクロホスファミド (CPA) を weekly 1 year²⁾ もしくは 3 weekly 1 year³⁾、ドキシソルビシン (DXR) を8回と髄注を併用した治療法の成績では、weekly 投与群で無病生存率 (DFS) 46%、3 weekly 投与群で83%であり、治療効果が向上しているが治療毒性に注意を要する²⁾。

2) 骨髄転移、軟部組織浸潤のある例

上記と同様の治療法で、10例中6例で完全奏効と良好な奏効率が報告されている¹⁾。長期予後に関する記載はない。VP-16、プラチナ誘導体に加えDXRを加えることにより良好な奏効率が得られるとの報告がなされている⁴⁾。

イダルビシンの第II相試験⁵⁾では、骨髄病変は全例消失したものの、中枢病変は進行し、また副作用として全例にGrade 4の骨髄抑制、30%でGrade 2の嘔気を生じた。

骨髄転移、眼窩浸潤の症例に自家末梢血幹細胞移植を併用したチオテパ、VP-16、CBDCA療法を行い、4例全例で完全寛解を維持している報告がある⁶⁾。また、眼窩内再発と骨髄転移を有する4例にVCR、CPA、VP-16とシスプラチンもしくはCBDCAを投与、その後大量化学療法と幹細胞救援を行い、腫瘍部に放射線を照射することで、全例の46カ月以上の生存が報告されている⁷⁾。CARBOPEC療法 (CBDCA + VP-16 + CPA) と自家骨髄移植を行うことで、3年生存率67%が報告されている⁸⁾。今後の追試を要する。

3) 中枢神経浸潤・転移

中枢神経転移のある症例では、全身化学療法、大量化学療法、放射線治療などを集学的に行うが長期生存はほとんど報告がない³⁾。

上記CARBOPEC療法と自家骨髄移植を行うことで、中枢転移4例のうち1例のみ

63カ月の無再発生存が報告されている⁸⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“advanced retinoblastoma” AND “chemotherapy”を検索した。

参考文献

- 1) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995; 13: 902-9. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Zelter M, Damel A, Gonzalez G, et al. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991; 68: 1685-90. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Schwartzman E, Chantada G, Fandino A, et al. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1532-6. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Prat CB, Fontani J, Chenaille P, et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr hematol Oncol* 1994; 11: 301-9. (エビデンスレベル V)
- 5) Chantada GL, Fandino A, Mato G, et al. Phase II window of idarubicin in children with extraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1847-50. (エビデンスレベル IVa)
- 6) Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 281-4. (エビデンスレベル V)
- 7) Dunkel IJ, Aledo A, Keman NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89: 2117-21. (エビデンスレベル V)
- 8) Namouni F, Doz F, Tanguy ML, 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: 2368-75. (エビデンスレベル IVa)

▶ CQ 21

眼球温存のための放射線外照射の適応，およびその照射方法はどのようなものか？

推奨
グレード **B**

眼球保存治療を行う基準は施設により異なる。現在では初期治療として放射線治療を行うことは稀である。全身化学療法後の不応例，眼球内再発例で視機能の期待される場合に，眼球摘出回避目的で放射線治療の適応を検討する。リニアック照射以外に，強度変調放射線治療や陽子線治療が臨床に導入されている。

(エビデンスレベル V)

背景・目的

網膜芽細胞腫は放射線感受性が高く，これまで治療の主体をなしてきたが，1990年代から比較試験がなされないまま全身化学療法が導入され，現在の眼球保存治療の主流になっている。これは放射線による骨障害，二次がんの危険性が認識されたためであり，放射線治療の適応が変わりつつあるとともに，標的臓器以外の線量を減らすための新たな照射方法も行われつつある。

解説

放射線外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を行うことは減少している。

初期治療として放射線治療を行った場合，腫瘍の再発は7%に生じ，再発期間は中央値12カ月，全例40カ月までに生じる¹⁾。単独治療としては，全身化学療法単独に比べ圧倒的に高い局所制御率である。

放射線治療はリニアックを用いたX線治療が主体であったが，近年は強度変調放射線治療（IMRT）や陽子線治療の有効性が検討されている。

リニアックを用いた場合，前方から水晶体遮蔽で照射した場合と側方から照射した場合では眼球保存率は同等であり，前者のほうが局所治療を必要とする例が少なく，白内障の頻度も低い結果が報告されている²⁾。白内障を生じ眼底の検査が困難な場合には内眼手術は転移の危険が高く，通常は眼球摘出を行うべきと考えられている。

IMRTは，現在米国COGの臨床試験プロトコルにも採用されている。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ある³⁾。実際の治療効果の差については未だ報告がなく未確立である。

陽子線治療は，IMRT以上に眼窩骨および眼窩内の被曝線量を減らしつつ均一な線量分布をつくるのが理論的には可能である⁴⁾。実際の治療効果については未確立である。

IMRT，陽子線治療とも，小児の場合，照射野を正確に設定するためには全身麻酔（もしくは深い鎮静）のうえ，さらに眼球を固定することが必要になる。現在の日本の医療事情ではこれに対応できる施設はなく，実現困難である。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “radiation”を検索した。
また、NCI-PDQ[®]：Retinoblastoma Treatmentを参考にした。

参考文献

- 1) Singh AD, Garway-Heath D, Love S, et al. Relationship of regression pattern to recurrence in retinoblastoma. Br J Ophthalmol 1993; 77: 12-6. (エビデンスレベル V)
- 2) Scott IU, Murray TG, Feuer WJ, et al. External beam radiotherapy in retinoblastoma: tumor control and comparison of 2 techniques. Arch Ophthalmol 1999; 117: 766-70. (エビデンスレベル III)
- 3) 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: 933-41. (エビデンスレベル III)
- 4) Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 362-72. (エビデンスレベル V)

▶ CQ 22

眼球温存治療後，眼底検査で腫瘍が不活化している場合に行う眼内手術は安全か？

推奨
グレード **C**

腫瘍の不活化の後，どの程度の期間を経過すれば内眼手術が安全であるか，未確立であり，可能な範囲で内眼手術は遅らせるべきである。
(エビデンスレベル V)

背景・目的

治療合併症として白内障，網膜剥離，眼球内出血を生じることがある。これらに対する内眼手術により眼球外への腫瘍播種を生じる危険性があり，腫瘍が瘢痕化した後どの程度経過すれば安全に手術を行うことができるのか，重要な課題である。

解説

眼球内腫瘍の活動性がある場合，眼球内の手術治療は転移を生じる可能性が高いため，原則禁忌である。ぶどう膜炎や原因不明の硝子体出血の診断で硝子体手術を行い網膜芽細胞腫が発見された症例で，後に転移を生じた例が複数報告され，網膜芽細胞腫が判明した場合にはできるだけ早期に眼球摘出，放射線治療，抗がん剤の治療が推奨される^{1,2)}。白内障手術が転移の原因になる場合もあり，眼球保存治療の終了直後には腫瘍残存の可能性を十分考慮し，内眼手術には慎重になるべきである。

眼球内腫瘍の局所再発は通常数カ月以内に生じるため，内眼手術は腫瘍の不活化の後少なくとも1年は待つことが望ましい。しかしながら，やむをえない手術の場合には術中の眼内サンプルの細胞診を行うべきである。手術を行ったことに対する後療法の有効性は確立していない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“retinoblastoma” AND “intraocular surgery”を検索した。

参考文献

- 1) Stevenson KE, Hungerford J, Garner A. Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery. Br J Ophthalmol 1989; 73: 739-42. (エビデンスレベル V)
- 2) Shields CL, Honavar S, Shields JA, et al. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. Ophthalmology 2000; 107: 2250-5. (エビデンスレベル V)

局所化学療法は有効か？

推奨
グレード C

結膜下注射，選択的動脈注入，硝子体注入が一部の施設で行われている。いずれも単独治療としての効果は未確立であり，他の治療と併用して行われている。
(エビデンスレベル V)

背景・目的

眼球内に限局している腫瘍の場合，全身副作用を軽減するため，局所化学療法が有効であれば望ましい。治療法について検索を行った。

解説

眼球内に限局した腫瘍では，いくつかの局所化学療法が試みられている。

米国を中心として，結膜下カルボプラチン注入が行われている。第 I/II 相試験では，硝子体播種のある 5 眼中 3 眼，網膜限局腫瘍の 5 眼中 2 眼で有効，網膜下播種には無効であり，有害事象として一過性の眼球周囲の浮腫と視神経萎縮が報告された¹⁾。その後の追試で眼窩蜂窩織炎様の炎症や瘢痕化が問題として報告されている²⁾。米国 COG の臨床試験の一部に組み込まれている (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/COG-ARET0231>)。

わが国で行われている局所治療は，選択的動脈注入，硝子体注入がある³⁾。いずれも特定の施設のみで行われている。動脈注入は Seldinger 法およびバルーンカテーテルを用いて動脈へ選択的に抗がん剤を注入する方法であり，全身副作用を軽減しつつ局所の治療効果を達成することが目的である。単独治療としての効果は未評価である³⁾。最近，バルーンカテーテルを用いない方法で動脈注入単独の第 I/II 相試験を行い，9 例中 7 例で眼球摘出を回避できたと米国から報告された⁴⁾。

硝子体注入は，静脈投与では硝子体濃度を十分高めることが困難であることから直接注入する術式であり，約 50 % の眼球温存が達成されているが，種々の治療法を組み合わせさせた結果であり，単独治療としての効果は未確立である⁵⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “retinoblastoma” AND “intraocular chemotherapy” を検索した。

参考文献

- 1) Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1947-50. (エビデンスレベル V)
- 2) Mulvihill A, Budning A, Jay V, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1120-4. (エビデンスレベル V)
- 3) Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 1-6. (エビデンスレベル V)
- 4) Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular Retinoblastoma Initial Results. *Ophthalmology* 2008; 115: 1398-1404. (エビデンスレベル V)
- 5) Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 601-7. (エビデンスレベル V)