

▶ CQ 5

多くの予後不良因子をもつ症例は、治療方法を変更すべきか？

推奨
グレード

B

術前化学療法の奏効性と根治手術の達成度が、最も重要な予後関連因子である。通常型骨肉腫は、化学療法、手術療法を行って治療を行うべきであり、治療方法を変更すべきでない。

(エビデンスレベル IV)

背景・目的

骨肉腫/骨MFH 診断時の予後不良因子や病期分類に基づいた治療選択の可能性についての研究が行われてきた。現行の治療体系では、病理学的悪性度、初診時遠隔転移、化学療法の組織学的奏効性、外科的切除による残存腫瘍の根治性が最も重要な予後因子である。

解説

腫瘍細胞の病理学的研究や予後不良因子の解析は、骨腫瘍の自然経過や治療の成否を予測する方法として研究されてきた。骨肉腫に関しても、多くの予後因子が提唱され、治療開始時の進行度に関連する因子として遠隔転移有無、原発巣発生部位、治療開始時の腫瘍最大径 10 cm 以上、骨横断面 1/3 以上、腫瘍量 100~200 cc 以上、および治療前の血清乳酸脱水素酵素 (LDH) 値やアルカリフォスタファアーゼ (ALP) 値 (2.5 倍以上)、化学療法の強度や有害事象発生に関与する患者の年齢、性別、治療関連因子として、化学療法の奏効性に関与する因子 [組織亜型、腫瘍量、化学療法の用量強度、薬剤投与量、メトトレキサート (MTX) 血中濃度] や手術根治性に関与する因子 (外科手術による根治性の達成度、発生部位、体幹発生、骨盤発生) など、極めて多くの予後因子が提唱されてきた (表 1 に代表的な予後因子解析結果を示す)。最近、遺伝子、増殖蛋白解析の結果、多剤耐性遺伝子、*Rb* 遺伝子、*HER2/erbB-2* などを予後因子とする報告もあるが、いずれも探索的研究である。

手術単独の時代は、骨肉腫の自然経過に左右され、病理学的悪性度と発症時の原発進行度を示す悪性度、遠隔転移の有無、腫瘍径、発生部位などが大きな予後因子として注目を集めた。5 cm 以下の比較的小さい腫瘍径で発見された場合、手術単独でも生存率が 40% 程度あるとの報告もあり、腫瘍径は重要な予後因子であった。1~2 剤で補助化学療法の臨床研究が行われていた 1980 年代では、肺転移の存在、腫瘍診断の遅れ、局所腫瘍の大きさ、全身の腫瘍量に相関する血清 ALP 値や LDH 値が予後と強く相関すると報告されている^{1,2)}。

MTX 大量療法、シスプラチン動注療法、ドキソルビシンの 2~3 剤併用による術前化学療法が標準治療となり、術前化学療法の奏効性、特に組織学的著効群 (壊死率 90% ないし 95% 以上) が、予後良好であることが示された。世界中の研究者は、術前化学療法の奏効性を向上させる研究と、効果が不十分であった化学療法抵抗群の救済治療の開発研究を盛んに行なった。

表1 各予後因子に関する代表的な報告と有意差検定の結果

| 施設 | 症例 | 年齢 | 性 | 発生部位 | 腫瘍径 | 治療効果 |
|--|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| CCG Krailo' 87 | 166 RTC | NS | NS | NS | NS | |
| DFCI Goorin' 87 | 46 Cohort | | 0.032 NS | NS 0.005 | NS | |
| MSKCC Glasser' 92 | 279 Cohort | NS | NS | 0.01 S | | 0.001 |
| Brazil Petrelli' 92 | 92 Cohort | NS | 0.001 S | NS | S | S (2year) S |
| Florida U Spanier' 90 | 51 Cohort | 0.034 NS | NS NS | NS | 0.36 NS | |
| MOS Link' 91 | 165 RTC | NS NS | NS NS | 0.005 NS | 0.002 NS | |
| MDAH Raymond' 87 | 40 Cohort | S NS | S NS | S NS | S NS | S S |
| Wesfalen Wuisman' 92 | 63 Cohort | | | 0.04 NS | S NS | S S |
| U-Analysis M-Analysis ¹⁾ | 有用とされ た報告数 | 2/6 0/3 | 3/7 1/5 | 4/8 2/6 | 4/6 1/5 | 4/4 3/3 |

NS：有意差なし，S：有意差あり，U-Analysis：単変量解析で予後不良因子と確認された報告数，M-Analysis：多変量解析で不良因子と確認された報告数

組織学的効果に影響する因子として、各種薬物動態指標（MTX 最高血中濃度，48時間濃度），用量強度（dose intensity），腫瘍径，治療期間，動注と全身投与に関する投与ルート違いなどが抽出された。化学療法の実施技術の進歩で、治療強度の強化が図られ、原発と転移巣，腫瘍の大きさ，転移部位，組織亜型などの因子の影響は薄れ，化学療法の効果と残存腫瘍の完全切除による根治性に関する因子と遠隔転移のみが有意な予後因子として残っている。共同骨肉腫研究グループ（Cooperative Osteosarcoma Study Group：COSS）の1,700例³⁾やイタリアのIstituto Ortopedico Rizzoli（IOR）1,400例²⁾の予後解析では、組織学的効果と根治手術の完遂度が大きな予後因子であり，切除不能な遠隔転移の有無，体幹発生などが治療障害因子として抽出されることが示されている。一方，最近行われた術前治療強化に関する研究である欧州骨肉腫国際研究グループ（European Osteosarcoma Intergroup：EOI）⁴⁾の比較試験とスカンジナビア肉腫研究グループ（Scandinavian Sarcoma Group：SSG）/IOR共同研究では4剤併用での組織学的著効率は60%以上とほとんどの症例で原発巣は制御されるのに，10年生存率は60～70%と長期生存の改善につながらず，術前化学療法の奏効性と生命予後との関係が乖離することが観察され^{4,5)}，治療強度を強化する治療戦略の限界が指摘されている。骨肉腫の予後因子の多くは，治療，病期に含まれる因子であり，治療を層別化する有用な因子は確認されていない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “prognostic factor”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ®を参考にした。

参考文献

- 1) Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: A critical review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 423-31. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori* 2004; 90: 478-84. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Bielack SS, Kampf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-90. (エビデンスレベル IVb)
- 4) Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003; 39: 488-94. (エビデンスレベル IVa)
- 5) Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: A randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112-28. (エビデンスレベル IVa)

CQ 6

術前化学療法の治療効果は、画像検査で評価できるか？

推奨
グレード

C

術前化学療法開始時と終了時の血管造影、造影MRI、T1シンチグラフィなどの画像検査は、組織学的著効例を推測することが可能である。
(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

通常型骨肉腫に対する術前化学療法では、残存腫瘍細胞がほとんど消滅（5～10%以下）して組織学的に著効すると、患肢温存手術の安全性は向上し、生命予後は80%を超える。しかし、組織学的治療効果判定には、切除した大標本に対する脱灰操作などにより標本作成に3週間以上かかるため、効果診断の結果が判明するまでほぼ1カ月必要で、組織学的治療効果判定や切除線の病理検査の結果で再手術や追加局所治療が必要な場合も発生する。

組織学的治療効果判定と相関する複数の画像検査を組み合わせることで、術前化学療法の奏効性を判定し、切除計画立案や術後化学療法の選択に役立てる研究が行われている。化学療法前後に実施された血管造影、造影MRI、T1シンチグラフィの所見の変化で、組織学的著効例や薬剤無効例を判断することが可能か検討した。

解説

骨肉腫は、治療が奏効した場合も骨肉腫の腫瘍内に多くの基質が残存し腫瘍は縮小しないことが多く、腫瘍の縮小率のみで著効例を判定できない。術前に導入化学療法を行った場合の切除標本の組織学的治療効果を判定する方法が考案された。術前化学療法の組織学的評価で90%以上の壊死率が達成された骨肉腫症例では、根治率が80%を超えることが複数の多施設共同大規模前方視的研究で確認され、著効群と呼ばれるようになった。術前治療の組織学的効果判定が重要な予後因子であることが、その後多くの臨床研究でも確認された（レベルIII）。

シスプラチン動注による術前化学療法では血管造影検査が、血管浸潤や臨床効果判定を診断する方法として広く行われていた。しかし、MRIの導入や多剤化学療法の奏効性が向上したことで、多くの大規模臨床研究では静脈投与の化学療法が標準投与方法となり、侵襲が大きい動脈造影はほとんど行われなくなった。動注化学療法を行っていた施設の報告では、血管造影検査を化学療法前と手術直前にを行い、血管新生や腫瘍血管の変化は腫瘍残存部位を描出し組織学的壊死率と相関し、過去の研究の集計によると、感度95%（88～100%）、特異性67%（50～100%）、正誤率85%（74～100%）であった¹⁾。非侵襲的検査であるT1シンチグラフィ、造影MRIも同様な傾向を示し、簡便で、低侵襲な、信頼性の高い検査とされている。造影MRIの感度88%、特異性73%、正誤率70%、T1シンチグラフィの感度88%、特異性100%、正誤率100%で、各検査の変化は術前化学療法の組織学的効果判定、壊死率に相関し（ $P<0.05$, $P<0.0003$ ）、著効群と無効群を判別することが可能である^{2,3)}。

組織学的治療効果は、術前治療の回数や期間で変化し、組織学的効果判定評価と画像検査との比較研究は、すべて単施設で行われた後方視的研究報告であり、症例数も少ないことから、客観的な方法としてのコンセンサスは得られていない。造影MRIやT1シンチグラフィーの変化は参考となるものの、最終的には切除標本の組織学的治療効果判定の確認が必要である。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “histological response”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ[®]を参考にした。

参考文献

- 1) Cullen JW, Jamroz BA, Stevens SL, et al. The value of serial arteriography in osteosarcoma: delivery of chemotherapy, determination of therapy duration, and prediction of necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1107-19. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, et al. Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy: angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer* 1999; 86: 949-56. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy: comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. *Eur Radiol* 1999; 9: 907-14. (エビデンスレベル V)
- 4) Kaste SC, Hill A, Conley L, et al. Magnetic resonance imaging after incomplete resection of soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 397: 204-11. (エビデンスレベル IVb)

▷CQ 7

低悪性度骨肉腫 / 骨 MFH の治療方法は？

推奨

グレード

A

低悪性度骨肉腫には、広範切除縁の切除、切断術を行う。

(エビデンスレベル IV)

推奨

グレード

B

腫瘍内切除、辺縁切除手技となった場合や、切除後の病理切除縁評価で陽性と診断されたときは、追加広範切除ないし切断を行う。

(エビデンスレベル IV)

背景・目的

低悪性度骨肉腫では、局所再発が唯一の予後不良因子で、再発、転移後も、外科切除が唯一の治療法であり、その他の救済的治療法は開発されていない。原発巣の広範切除縁による外科切除を確実に行うことが重要である。

解説

化学療法の有効性が確認されていない低悪性度骨肉腫は、放射線治療も低感受性で、補助療法としての術後放射線治療やその他の補助療法で救済された臨床報告はない。治療としての選択肢は、外科的切除のみである。

低悪性度骨肉腫の再発は、腫瘍内切除や不完全切除の切除縁確保不足が原因であり、特に骨盤などの体幹部発生の低悪性度骨腫瘍における局所再発が唯一の予後不良因子である。再発時、25～35%の症例で脱分化を起こし、転移も併発しやすいとの報告があり、不適切な切除手技になった場合、追加広範切除や切断術を行うことが勧められる。再発の後、再切除で救済された症例も報告されているが、幸いに脱分化を起こさなかったためと考えられ、辺縁切除を標準的治療と推奨する理由にならない。高度機能障害や切断を回避するために恣意的に腫瘍減量を目的とした部分切除、不完全切除外科治療は、広範な腫瘍汚染、周囲への浸潤巣の取り残しなどが必ず起こるので行ってはならない手術手技である。

軟骨肉腫を含めた予後因子を検討した後方視的コホート研究によると、局所切除縁、局所再発、遠隔転移が予後不良因子であり、初回治療の局所制御が極めて重要である。

低悪性度骨肉腫の治療成績と脱分化に関する代表的な報告

1) 傍骨性骨肉腫^{1,2)}

28～220例、初回治療後5～10年経過観察したケースコントロール観察研究では、局所再発率は3～20%で、辺縁切除、不完全切除が危険因子であった。遠隔転移や腫瘍関連死は約10%で、24～43%で脱分化症例が観察された。予後因子は、不完全切除で、脱分化関連因子として病理学的悪性度、溶骨陰影、骨髓浸潤、転移が報告されている。

2) 骨膜性骨肉腫^{3,4)}

55～119例、観察10年以上のケースコントロール観察研究がある。推奨切除縁は広

範切除縁以上の外科切除術である。局所再発率は約 10 %，5 年無病生存 80 %，5 年生存率 89 %，10 年生存率 83 %。予後不良因子は局所再発であり，3 年以内の局所再発，転移が起こると死亡例が多い。

3) 骨内低悪性度骨肉腫^{5,6)}

8~80 例のケースコントロール，ケースシリーズ観察研究報告のみである。推奨切除縁は，広範切除縁以上の外科治療である。腫瘍内切除で再発起こしやすく，再発率 15 %であった。病理学的悪性度が予後不良因子である。再発時の悪性化が観察され，稀に遠隔転移が起こり，予後不良となる。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “osteosarcoma” AND “low grade” と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ[®]を参考にした。

参考文献

- 1) Delling G, Werner M. Pathomorphology of parosteal osteosarcoma. Experience with 125 cases in the Hamburg Register of Bone Tumors. *Orthopade* 2003; 32: 74-81. (エビデンスレベル IVb)
- 2) Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 366-78. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, et al. Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 453: 314-7. (エビデンスレベル IVb)
- 4) Grimer RJ, Bielack S, Flege S, et al. European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma—a European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2806-11. (エビデンスレベル IVb)
- 5) Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 1990; 65: 1418-28. (エビデンスレベル IVb)
- 6) Okada K, Nishida J, Morita T, et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma in northern Japan: advantage of AgNOR and MIB-1 staining in differential diagnosis. *Hum Pathol* 2000; 31: 633-9. (エビデンスレベル V)

CC 8

通常型骨肉腫 / 骨 MFH の標準的外科治療法は？

推奨
グレード **A**

化学療法で臨床的奏効が得られた場合も、広範切除縁での切除術を強く推奨する。術前化学療法による奏効が得られない場合や、治療途中で腫瘍の明らかな増悪が確認された場合には、十分な切除縁を確保した切除術、切離断術を行う。(エビデンスレベル IV)

背景・目的

骨肉腫は、放射線外照射単独による根治は難しく、外科的切除が不可欠である。化学療法が著効した場合も、多くの症例で残存腫瘍細胞が組織学的に確認され（完全消滅例 5%以下）、局所再発例は、化学療法に耐性となり、遠隔転移を併発して予後不良である。初診時進行症例の完全切除群では 5 年生存率 20~30% が達成されているのに対して、不完全切除に終わった場合 3 年以上の生存例は皆無である。限局例、初診時転移例ともに、化学療法と外科的切除を行って、無病の状態へ寛解導入することが治療目標である。

解説

術前、術後に化学療法が行われる近年の骨肉腫臨床治療研究では、80~90%の局所広範切除と患肢温存再建手術が行われるようになり、患肢温存治療が標準治療手技といえる。技術を支えているのは、正確な画像診断による綿密な切除縁計画と術前化学療法の奏効性向上による。

手術切除縁についての画像情報の有用性は、術後切除標本の肉眼的、組織学的発育、浸潤状況の観察と MRI 画像情報による腫瘍局在を比較検討した研究が積み重ねられた結果である。術前化学療法が奏効することで、反応層では新生血管が減少して再生線維化が起こり、MRI T1 強調画像では低信号化が起こり、腫瘍辺縁はより明瞭となる。腫瘍浸潤を受けた周辺組織では、MRI 画像で判別される腫瘍周辺より 2~3 cm の余裕をもたせ、腫瘍で侵されていない健全な障壁や筋膜で、腫瘍を包むように理論的切除縁を計画する。切除操作が困難である場合は、より外側での切除縁操作となるように計画し直して、切り込みや無理な操作で切除縁破綻を起こさないように、手術の確実性を高める努力が行なわれる¹⁻³⁾。

術前化学療法が奏効すると、骨肉腫原発巣は硬度を増し、切除縁周囲の確認作業や手術操作が非常に容易となる。著効した化学療法では、腫瘍周辺の微小浸潤、微小転移の撲滅効果も確実で、縮小切除縁やぎりぎりの切除縁設定でも再発は少ない。一方、術前化学療法が無効で、腫瘍の増大、浸潤が続いている症例では、より広い切除縁を設定する必要がある⁴⁾。

過去の臨床研究では、骨肉腫の外科治療、切除縁設定の安全性や妥当性について、比較臨床試験が実施されたことはない。希少がんである骨肉腫、特に小児、若年、青壮年に発生した通常型の骨肉腫は、各国のがんセンター病院や大学病院で治療されている。

手術手技に関してはほぼ全例が前方視的に登録され、術後に組織学的切除縁評価も行われ、精度の高い治療、予後追跡が実施されている。日本整形外科学会骨腫瘍委員会では、統一した術後組織学的切除縁評価方法を設定し、約20年にわたって前方視的症例集積と追跡観察を行い、切除縁評価方法の妥当性と外科治療の品質管理、安全性を担保する検討が行われてきた。また、1990年代にMRI診断機器が国内の基幹病院に整備され、四肢発生骨肉腫ではMRI画像を基盤とした術前計画方法と切除手技が普及した。最近10年間の成績は、5%前後の局所再発率、80%以上の患肢温存手術率と治療成績は安定し、国内の技術基盤は確立していると判断できる⁵⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “surgery”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ[®]を参考にした。

参考文献

- 1) Quan GM, Slavin JL, Schlicht SM, et al. Osteosarcoma near joints: assessment and implications. *J Surg Oncol* 2005; 91: 159-66. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Meyer MS, Spanier SS, Moser M, et al. Evaluating marrow margins for resection of osteosarcoma. A modern approach. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 363: 170-5. (エビデンスレベル IVb)
- 3) 日本整形外科学会、骨・軟部腫瘍委員会編. 整形外科・病理：悪性骨腫瘍取り扱い規約. 東京、金原出版、2002.
- 4) Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699-705. (エビデンスレベル IVb)
- 5) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419: 165-72. (エビデンスレベル IVa)

▶ CQ 9

術前化学療法が著効した場合、縮小手術は可能か？

推奨
グレード **C**

化学療法が著効したと判断された場合でも、切除線を縮小した手術（辺縁切除線，組織学的残存）を推奨するほどの根拠が集積されていないので，標準外科治療としては広範切除線を推奨する。

（エビデンスレベル IV）

背景・目的

悪性骨腫瘍の切除で，辺縁切除が可能となれば，周囲の健常組織の切除をほとんど必要としないので，良性腫瘍とほぼ同じ機能再建，関節再建方法が実施可能である。関節近傍発生が多い骨肉腫では関節温存切除を行い，自家骨移植，処理骨移植，仮骨骨形成技術を応用した再建をした。晩期劣化が起こる腫瘍用人工関節を使用しない関節温存術が増えることが期待されている。一部の施設では，術前化学療法で組織学的著効に達したと推定される症例を選んで，実験的に辺縁手術線切除が実施されている。

解説

近年，強化された術前化学療法では奏効性が高まり，プロトコール治療が完遂された場合 50 % の組織学的著効率が報告され，一部のシスプラチン（CDDP）/ドキソルビシン（DXR）動注療法では 50～80 % の高い組織学的著効率が報告されてきた¹⁾。最近の報告では，術前化学療法の著効率は 4 剤併用術前化学療法で 50～60 %，休業期間短縮などの強化治療で 50 % を超え，画像診断を駆使して組織学的著効例を診断することも可能で，術前化学療法が奏効したら縮小手術を行っても，局所再発率は 10 % 以下との単施設研究もある^{2,3)}。

約 60 % の組織学的奏効性を示したイタリア IOR の動注療法併用の 3 剤プロトコールの後方視的研究では，局所再発に関する危険因子解析を行い，局所無再発率は化学療法著効群 95 %，通常奏効ないし不良例でも完全切除を行うことで 90 % と救済される。しかし，不完全切除では局所無再発率は 70 % に低下し，化学療法が著効しても不完全切除では再発率 20～30 % が観察された⁴⁾。EQI 内の比較検討で，患肢温存手術 80 % 以上と積極的に患肢温存を実施している施設の再発率は 15 %，温存手術割合が 50 % 程度の施設では局所再発率が 5 % と，手術例数や技術に習熟してもなかなか局所再発率は低下しないことも報告されている⁵⁾。

より複雑な切除技術が要求される骨盤，脊椎の骨肉腫では，術後の局所再発が多く，不完全な局所切除線と局所再発が未だに主たる予後不良因子である。骨盤発生の骨肉腫でも，完全切除が実施されると 40 % 程度の 5 年無増悪生存率を達成できるとの報告があるものの，多施設研究では不完全切除例，再発例が多いことが報告され，再発例の 5 年生存率は 10 % 以下と成績不良である。骨盤発生例に多い巨大腫瘍では，化学療法奏効性も低く，骨盤発生での化学療法著効達成率は 20 % 以下で，強化化学療法（CDDP + DXR 短期集中治療，イホスファミド大量療法）でも著効率は 30 % 程度で成績の改善

は得られていない。

術前化学療法著効群の5年生存率は25~75%と報告によりまちまちである。強化術前治療や動注化学療法に関する研究は、単施設による成績がほとんどであり、比較的早期診断で、腫瘍量の少ない症例が多いなどの選択バイアスも加わって一般に奏効率は高い。大規模研究の結果によると、現行の化学療法の組織学的著効率の限界は50~60%であり、効果不十分な症例が混在するリスクや、画像診断による奏効性予測も偽陽性率が10~20%に達し、残存腫瘍細胞が骨外軟部組織切除縁周辺に多く観察されるなど、辺縁切除縁手術手技を標準治療として採用することの妥当性の根拠は得られていない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “surgery” AND “preoperative chemotherapy”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ®を参考にした。

参考文献

- 1) Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y, et al. Marginal excision for osteosarcoma with caffeine assisted chemotherapy. Clin Orthop Relat Res 1999; 358: 27-35. (エビデンスレベル IVb)
- 2) Kudawara I, Ieguchi M, Aoki Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, doxorubicin and cisplatin in nonmetastatic osteosarcoma of extremity. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2004; 22: 9039. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. Ann Oncol 1998; 9: 893-9. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. Clin Orthop Scand 1998; 69: 230-6. (エビデンスレベル IVb)
- 5) Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR, et al. Surgical outcomes in osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 2002; 84: 395-400. (エビデンスレベル IVb)

CQ 10

局所再発の場合の治療方法は？

推奨
グレード **B**

再発後の予後は極めて不良で、再度広範切除や切断と化学療法が行われても、5年生存率20~30%、10年生存率10%で、肺転移単独の再発例より予後不良である。局所再発後、広範切除縁以上の切断や再広範切除が実践されているが、緩和治療的意義のほうが大きい。
(エビデンスレベル IVb)

背景・目的

四肢発生骨肉腫の局所再発は、補助化学療法で撲滅しえなかった原発巣周辺の微小転移、浸潤が原因である。辺縁切除縁以下の不適切な術前計画や、恣意的な縮小手術手技による残存微小腫瘍が原因で、患肢温存手技における再発率は10%を超えてしまう。再発に対しては、再度広範切除縁での患肢温存、切断手技と化学療法が追加されるが、予後は不良であり、10年生存率は10%と肺転移再発例より予後不良である。

解説

局所再発は、不完全切除縁手技、術後病理評価での切除縁での微小腫瘍残存が大きな原因で、患肢温存例で約10%前後、切断で5%未満、離断術で3%以下である。

再発の様式は、局所と遠隔同時ないし転移での再発が40%、局所再発単独の再発が6割を占めるとされるが、病状が増悪した場合には局所再発の確認が遅れ、診断されない場合もあり、局所、遠隔再発の合併例はもっと多いと推測されている。2年以内の再発が多く、死亡、転移、観察中断などの補正を行った局所再発率は、観察症例総数に対して年間約5%で、数年間は低下しない。治療終了後5年以降の再発例も観察されている。局所再発の生命予後への影響は、ハザード比で1年以内5.8、2年以降3.4と低下しない¹⁾。

術前化学療法の強度強化で、患肢温存率は10~20%から80%に著しく向上した。局所制御率は著効群95%、通常奏効群90%と、組織学的奏効性と局所再発の抑制効果は相関するという報告もあるものの^{2,3)}、否定的な意見もある^{4,5)}。化学療法強度の強化は、患肢温存率の向上につながるが、再発率の低下には結びつかない⁶⁾との報告結果も含めて、化学療法単独で局所制御性向上に寄与すると結論しえなかった。

手術手技完遂性が、再発率と再発後の予後に最も大きく影響し、患肢温存群で10%以上、広範切除縁切断で5%、根治的切除縁を確保された切断、離断で3%以下の局所再発率である²⁾。イタリアIORのデータでは切除縁確保群3%に対して、術前化学療法無効例で不完全切除縁手技の局所再発率は30%へと増大する¹⁾。

転移合併例や2年以内の局所再発例は予後不良である。単独局所再発例で再度完全寛解が達成されても、5年生存率30~40%、10年生存率10%程度で、二次化学療法の救済効果は確認されていない⁷⁾。

予後不良因子は、不完全切除縁、再発までの期間、再発時の腫瘍量、導入術前化学療

法の奏効性が挙げられているが、ほとんどの因子が初回治療の完遂性、治療精度に関する問題であり、初回局所治療の重要性は極めて高い。

恣意的な患肢温存や高機能を求めた縮小手術の実施は、治療者、患者ともにその危険性を理解したうえで決断されるべき実験的治療である。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “local recurrence”と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ®を参考にした。

参考文献

- 1) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcomas: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 25 years after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Orthop Scand* 1998; 69: 230-6. (エビデンスレベル IVb)
- 2) Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 559-68. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699-705. (エビデンスレベル IVb)
- 4) Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR, et al. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 39-46. (エビデンスレベル IVb)
- 5) Grimer RJ, Taminiu AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 395-400. (エビデンスレベル IVb)
- 6) Brosjö O, Ferrari S, Mercuri M, et al. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982-1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta ortho Scand* 1998; 69: 230-6. (エビデンスレベル IVb)
- 7) Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Late relapse in osteosarcoma. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 418-22. (エビデンスレベル IVb)

▶ CQ 11

切断，離断を行う際に，どのような検討を行うべきか？

推奨
グレード

B

術前治療が無効で，広範切除縁が確保できないときは，切断，離断を行うことが推奨される。
(エビデンスレベル IV)

背景・目的

骨肉腫の術前化学療法が十分に奏効しない，骨盤や大腿骨近位発生の巨大な骨肉腫症例や病的骨折併発例では，広範切除縁が確保できないので，切離断が必要となる。患者，家族は，患肢温存への思いが強く，切離断を受け入れられないことも多いが，無理な辺縁切除や部分切除では，腫瘍細胞の播種や術中の血管神経損傷などが起こりやすく，安全面からも患肢温存手術は実施すべきでない。化学療法が著効した場合も，切除を行わず放置すると，75%で局所再燃や転移が発生して，その後の予後は不良となる。治癒的切除縁手術ができるのであれば，四肢では再手術，切断，離断や骨盤半載などの救済外科手技による迅速な対応が必要である。

解説

現在，補助化学療法の進歩により，放射線外照射が行われることはほとんどない。原発骨肉腫に対する放射線外照射，術中照射，処理骨としての体外照射に関する研究では70 Gy以上の放射線治療が必要で，5年局所制御率60%，局所再発率25～50%程度の成績が得られるものの，病的骨折や感染などの問題も多く，一部の切除不能症例や再建困難な患肢温存例への限定的利用である¹⁾。

国内では，10数年前より，陽子線ないし炭素イオンによる粒子線治療の研究が実施された。放射線治療抵抗性の骨軟部腫瘍でも局所集中性に優れた炭素イオンによる重粒子線治療で，前方視的第I，II相研究で検討が行われ，脊索腫を中心とした低悪性骨腫瘍では，術後に想定される高度な合併症を回避しつつ，70%強の局所制御率が達成された。骨肉腫でも，仙骨，体幹部発生，高齢者発症例の局所治療として有望な代替療法候補と考えられるようになり，長期生存例も観察されている。しかし，鎮静の必要な小児での応用や，病状が急速増悪する骨肉腫の病態に対応しきれないこと，高い支持性や機能再建が必要な四肢への応用では晩期発生の拘縮，線維化，浮腫，骨折など機能障害の発生やその救済方法が確立されていないことから，四肢発生の骨肉腫には外科的局所療法を推奨する²⁾。

化学療法単独の根治性に関する臨床研究は極めて少なく，前方視的コホート研究が1件報告されているのみである。化学療法が奏効した31例を，患者の同意取得後，原発巣の外科切除を行わず経過観察し，再発するまで様子観察された研究で，7例23%で無増悪生存が観察された。21例で局所再燃が起こり，追加切除を実施された16例中6例が生存し，その後発生した肺転移も転移切除が実施された2例，計15例58%が救済された。局所，肺同時再発3例や外科切除拒否5例では，すべて腫瘍死していたとの報告から，原発巣の外科切除は必須である³⁾。

約 60 % の組織学的治療効果を示したイタリア IOR の動注療法による 3 剤併用プロトコルの骨肉腫症例で、局所再発に関する危険因子解析を行った後方視的研究では、完全切除で 95 %、化学療法著効群 95 %、通常奏効ないし不良で 90 % であるのに対して、不完全切除群での局所無再発率は 70 % で、化学療法の治療効果が不十分な症例では、局所制御性の高い治療が推奨される⁹⁾。しかし、化学療法が奏効した症例で外科的切除の切除縁不足と評価された場合に、患肢の切断、離断をあえて実施することを推奨する根拠は見つけられなかった。30 % 程度の局所再発のリスクがあることを説明したうえで、嚴重な経過観察を実施する必要がある。また、追加放射線外照射に関する科学的根拠にも極めて乏しく推奨できない。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “osteosarcoma” AND “amputation” と検索し重要と思われる文献を参考にした。

NCI-PDQ[®]を参考にした。

参考文献

- 1) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 492-8. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4466-71. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, et al. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer* 2002; 95: 2202-10. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Ferrari S, Mercuri M, Picci P, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *Tumori* 1999; 85: 458-64. (エビデンスレベル IVb)

CCQ 12

通常型骨肉腫は、補助化学療法が必要か？

推奨
グレード **A**

通常型骨肉腫は、術前、術後補助化学療法を行うプロトコールに準じた治療を行うことが推奨される。(エビデンスレベル II)

背景・目的

術前、術後に化学療法を行うことで、ほとんどの症例で原発巣は鎮静化され、組織学的著効率 30~50%、治療中の進行や脱落例は 10~20% 以下である。優れた成績達成には、骨肉腫の専門的な化学療法である大量療法や短期集中治療を完遂することが必要で、プロトコール治療の遵守と有害事象に対する予防、支持治療が重要である。

解説

補助化学療法の有用性に関する検証は、3つのランダム化比較試験で行われ¹⁻³⁾、2つの臨床試験では、化学療法群はコントロール群に比較して2年無増悪生存率が有意に高く、予後良好であった^{2,3)}。有用性が確認されなかった臨床試験では、化学療法の治療強度が低く、短い経過観察期間で、手術単独群の予後低下を観察できなかったことが原因で、補助化学療法を否定する結果ではなかった。通常型骨肉腫は、補助化学療法を行うことが強く勧められる。

骨肉腫においては、臨床試験のプロトコール治療ないし、各施設で行われる準プロトコール治療が、事実上の標準的治療である。骨肉腫は希少がんで、病理診断の専門性も高く、悪性度診断、組織型診断においては、専門病理医の間でも、診断上相違が生じることもある。また、化学療法、手術療法、再建技術などの治療技術の集約が必要で、効率的に治療の実施状況をモニターし、データ集積が可能なシステムとして、プロトコール治療の厳守が重要である⁴⁾。また、多くの専門家が協力し、共通のルールの中で治療が実践されることで、治療技術レベルを保ち、安全性を担保することができる。

半年から1年弱に及ぶ骨肉腫、Ewing 肉腫の治療のために長期入院が余儀なくされることから、腫瘍専門整形外科医、腫瘍内科、小児腫瘍内科医はじめ、看護師、理学療法士、薬剤師などのコメディカルの医療連携や、治療中の院内教育支援、患者、家族の精神的、社会的、経済的な多方面の支援のために、行政や患者家族団体、ボランティア団体の関与が必要である。治療終了後も10年以上にわたる再発確認のための経過観察や、晩期合併症、有害事象、二次がんに関しての経過観察が必要で、治療経過観察体制を構築することが不可欠となる。希少がんである骨肉腫が、大学や地域がんセンターを中心にした専門施設に集まるのは自然の流れであり、多くの専門スタッフを集約し、多様な支援、サービスが整備された治療環境、多施設共同臨床試験のプロトコール治療の実践、厳密なデータ管理、集積を可能とする研究体制の整備により、医療の質を保つことができる。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “adjuvant chemotherapy”と検索し重要と思わ

れる文献を参考にした。

NCI-PDQ®を参考にした。

参考文献

- 1) Edmonson JH, Green SJ, Livins JC, et al. A controlled pilot study of high-dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 152-6. (エビデンスレベルII)
- 2) Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21-6. (エビデンスレベルII)
- 3) Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-6. (エビデンスレベルII)
- 4) Burgers JM, van Glabbeke M, Busson A, et al. Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988; 61: 1024-31. (エビデンスレベルII)

CGQ 13

一期的に手術可能な高悪性度骨肉腫に術前化学療法は必要か？

推奨
グレード **B**

原発限局性の骨肉腫は、2～3カ月の術前化学療法を行い、広範切除縁で原発腫瘍を完全に切除し、術後6カ月の補助化学療法が行うことが推奨される。
(エビデンスレベル II)

背景・目的

術前化学療法によって、微小転移の撲滅、局所の鎮静化、術前化学療法の効果判定ができる。鎮静化した局所病変の外科切除は、確実で、安全となることから、患肢温存の適応を拡大させ、術後の患者QOLを飛躍的に向上させた。また、術前化学療法が奏効した場合、効果を認めた薬剤で術後も補助化学療法を継続することで、10年生存率は75～80%に達する。一方、術前化学療法の無効例は1～2割で、薬剤変更や他の薬剤追加で治療強化するなどの試みが検証されたが、有効な救済二次プロトコールは確認されていない。術前化学療法が無効であったために、原発巣が増悪し、患肢温存の可能性を失い、転移のリスクを高めるとの議論もあり、通常型骨肉腫全例に術前化学療法を実施することの批判はある。しかし、患肢温存術が可能な早期発見症例は極めて少なく、術前化学療法なしで患肢温存が可能な症例は50%であり、ほぼ全例に術前化学療法が実施されているのが現状である。

解説

化学療法で鎮静化したあとに原発巣を切除し、骨関節の支持性と機能を再建する患肢温存技術の開発研究に後押しされて、より高い奏効性が発揮される術前化学療法を求めた臨床研究が行われてきた。

ドキシソビシン (DXR) やシスプラチン (CDDP) の動注、静注療法^{1,2)}、大量メトトレキサート (MTX) 療法の増量 (高濃度、4時間投与³⁾) が検討され、大量MTX療法+CDDP+DXRの3剤併用が標準治療と考えられるようになった⁴⁾。1990年前後のEOIが行った比較試験^{5,6)}では、大量MTX療法を除いて、CDDP+DXR療法の短期集中治療を実施する方が優れ、標準治療との報告もある、大量MTX療法+CDDP+DXRの3剤併用療法に習熟するにつれて、組織学的著効率は30～50%、5年無増悪生存率 (progression free survival : PFS) は60%を上回る結果が欧米の多施設研究グループから発表され、治療完遂率も約80%と極めて高い^{7,8)}。

イホスファミド (IFM) を追加した4剤併用術前化学療法では、多施設ランダム化比較比較研究⁹⁾を経て、動注化学療法と同等の50～60%の奏効性を示すこと、長期生存も改善し、5年無イベント生存率 (EFS) も70%前後の結果が得られている。IOR/SSGの共同研究では、大量IFM 15～16 g/m²を組み込んだ臨床研究が行われ、奏効性、予後ともに改善することが示唆されている^{8,10)}。1993年からわが国で実施されたNECO93、95 Jの大量IFMを組み込んだ第II相試験では、術前治療抵抗例のIFMの

救済効果が示唆された。しかし、IFM 追加による生命予後改善効果には未だ議論があり、IFM が 8~10 g/m² の用量で行われた併用治療である米国 Pediatric Oncology Group (POG)/Children's Cancer Group (CCG)¹⁰⁾ や IOR2-3²⁾ では、組織学的著効率 50~60 % を超える成績が示されたものの、MTX, CDDP 抵抗性症例に対する IFM の救済効果は示されていない。強力になりすぎた化学療法のために、晩期臓器障害や二次がんが増え、真の生存につながらないとの批判や、治療後の男性不妊などで晩期 QOL の低下が起りやすいとの批判もある。

POG の試験¹¹⁾ は、術前化学療法を実施することで、原発巣がコントロールされ患肢温存手術がより実施しやすくなり、温存率が向上することを期待して開始された。2004 年に中間解析が行われ、約 120 例と患者集積が低調なことから本臨床試験は中断された。

その中間解析によると、術前化学療法を実施した群と根治手術の先行群とも、患肢温存率約 50 %、5 年 PFS 65 % と同様の成績で、術前化学療法を実施することの優位性を証明できなかった。これは、採用された大量 MTX 療法、CDDP+DXR 療法、BCD [ブレオマイシン (BLM)+シクロホスファミド (CPA)+アクトノマイシン (ACD)] 療法の術前化学療法は、原発巣の組織学的著効率が約 20 % と化学療法の強度不足が原因であった。術前治療の有用性を証明できず、患者の集積に時間がかかり中断された研究であるが、術前化学療法群の予後低下は観察されておらず、術前化学療法を否定する結論ではなかった。

わが国でも整形外科医や小児腫瘍医が中心になって骨肉腫に対する化学療法が実施されてきた。専門施設では MTX 大量療法+CDDP+DXR の併用治療、IFM 9~16 g/m² の化学療法を 1~3 週ごとの連続投与で行う治療が日々の臨床で実践され、治療技術は十分に習熟され、その安全性も高い。術前化学療法中に局所進行する例は極めて稀で、病的骨折や骨盤巨大症例でも術前化学療法を完遂し、局所温存手術が行えるようになるなど、術前化学療法の有用性は高い。

術前化学療法が著効した場合、鎮静化された原発巣の切除手技は、より確実で、手術時間の短縮、感染率の低下などより安全となる。切除縁の縮小で術後機能が向上することも、患肢温存手術が広まった理由である。術前化学療法なしに直ちに切断を許容し得る患者さんは非常に稀で、患肢温存率 80 % を達成するには術前化学療法は必須である。

導入化学療法の有用性と患肢温存との関係について批判もあるが、現在のがん診療の中で、QOL の高い術後状態を強く望む患者の要望は高く、すべての四肢発生骨肉腫に術前化学療法を行うことは、推奨グレード B と考える。

中年、高齢者発生の骨肉腫、骨 MFH でもほぼ同じ種類の薬剤の併用治療が有効で、四肢原発例の成績向上が確認されている。しかし、健常若年者でもグレード 4 の骨髄抑制を中心とした有害事象が必発する強力な術前強化導入治療を、50 歳以上、体幹、骨盤部に発生した全身状態不良な症例で、実施してはならない。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で "osteosarcoma" AND "preoperative chemotherapy" と検索し重要と思

われる文献を参考にした。

NCI-PDQ[®]を参考にした。

参考文献

- 1) Eilber FR, Rosen G . Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *Semin Oncol* 1989; 16: 312-22. (エビデンスレベル II)
- 2) Ferrari S, Bacci G, Picci P, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 765-71. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Krailo M, Ertel I, Makley J, et al. A randomized study comparing high-dose methotrexate with moderate-dose methotrexate as components of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 67-77. (エビデンスレベル II)
- 4) Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2452-8. (エビデンスレベル II)
- 5) Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997; 350: 911-7. (エビデンスレベル II)
- 6) Lewis IJ, Nooji MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112-28. (エビデンスレベル II)
- 7) Meyers PA . Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and / or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2004-11. (エビデンスレベル II)
- 8) Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII : prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003; 39: 488-94. (エビデンスレベル IVa)
- 9) Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998; 9: 893-9. (エビデンスレベル II)
- 10) Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8845-52. (エビデンスレベル IVa)
- 11) Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574-80. (エビデンスレベル III)