

▶ CQ 14

骨盤発生の骨肉腫に対して、術前化学療法を行うべきか？

推奨
グレード

B

骨盤発生骨肉腫にも、術前化学療法を行うことを推奨する。効果を認められた限局例のみで、根治手術を実施することもできる。

(エビデンスレベル IV)

背景・目的

骨盤骨肉腫は全骨肉腫例の約1割で、化学療法の感受性の低い軟骨芽細胞型骨肉腫、成人発生、放射線治療後二次性骨肉腫などの組織亜型の比率が高い。遠隔転移例が約15~25%、10 cmを超える巨大腫瘍、仙骨腰椎浸潤した局所進行例が10~30%、術前化学療法の奏効性も低く、強力に行っても組織学的著効例(90%以上の壊死率)は10%以下と、予後は不良である^{1,2)}。しかし、化学療法が奏効し、術後切除縁評価で広範切除が行われると、5年生存率が40%と根治例も観察されるので、四肢の骨肉腫と同じく術前化学療法が行われる^{3,4)}。

解説

骨盤の骨肉腫に対する治療成績

通常型骨肉腫の約1割が骨盤に発生し、組織学的には軟骨芽細胞型が多い。二次性骨肉腫や成人発生骨肉腫では体幹、骨盤例の比率が増え、骨盤症例が多い。局所は進行しやすく、遠隔転移合併例15~25%、腫瘍直径10 cm以上の巨大腫瘍例が半数を超え、術前化学療法を強力に行っても組織学的著効例(90%以上の壊死率)は10%以下などと、治療困難な場合が多い^{1,2,5)}。

巨大な骨盤腫瘍は、仙骨、腰椎への浸潤、神経や骨盤内臓器に浸潤した局所進行例である。骨盤半截でも完全な術後切除縁を確保しえない切除困難例が1/4を占め、骨盤半截(半側切断)も、局所制御性は低く救済的側面が強い。巨大腫瘍では、静脈浸潤や静脈内脈瘤塞栓を2割も認め、未だ予後不良である。

骨盤骨肉腫に対する外科治療は、個々の症例の状況に合わせた切除方法や再建方法を工夫する必要があり、骨盤半截(片側骨盤離断術)以外は未だ確立した手術ではない。

腫瘍が巨大となり静脈系が非常に発達し骨盤内処置が行えないときか、手術操作中に高度な神経損傷が発生し、機能の喪失、温存した患肢の高度機能障害が発生するときは、骨盤半截が推奨されている。骨盤底に大きく発育した骨肉腫では、骨盤内操作中に思いがけない大量出血を起し、切除縁確保もままならない。

血管、神経を通した微小浸潤、経静脈性進展が局所再発の大きな理由で、消化管尿路系からの細菌の混入も感染が多い理由である。骨盤切除直後の感染発生率は30~50%で、術後感染は、人工物による再建の大きな障害となっている^{5,6)}。

骨盤骨肉腫の治療成績の報告(表1)は、通常化学療法と根治的手術の外科治療可能であった症例を中心に集積された結果で、緩和治療が選択される割合が半数近い骨盤発生例の実情は十分に把握されていないのが現状である。

表1 代表的な骨盤骨肉腫の治療成績

	発生率 (全体数)	MO/M1(数)	手術数(率) (温存/切除/手術なし)	放射線 併用数	全生存率 (5年)	局所再発率 (切除/保別/再発数/率)
COSS ¹⁾	4.3 % 83 例	52/15 例	38/12/17 (67 例中) (56 % /18 % /25 %)	11 例 19 %	27 %	62 %
IOR ²⁾	記載なし 60 例	35/25 例	14/16/30 (60 例中) (23 % /27 % /50 %)	6 例	16 %	31 % (腫瘍内 4/7, 辺縁以上 7/23) 切除線確保 8/18 例生存
EOI ³⁾	5 % 36 例	25/9 例	12/6/9 (36 例中) (33 % /17 % /25 %)		18 % 高悪性度 22 例 : 24.2 % 切除, 化学療法例 : 41 % 辺縁以上の切除線 : 61.4 % M1 : 0 %, 中間生存期間 10 カ月	18 % (温存例 2/12)
MSKCC ⁴⁾	5 % 40 例	30/10 例	20/10/1 (31 例中) (65 % /32 % /3 %)		34 % 手術群 41 %, 非手術例 10 %	32 % (広範 13 %, 辺縁 38 %, 腫瘍内 80 %)
St.John ⁵⁾	4 % 19 例	14/5 例	2/7/10 (19 例中)		21 %	56 % (手術例 5/9)
JMOG ⁶⁾	記載なし 54 例	35/19 例	30/5/19 (54 例中)		27.5 % 切除例 44.1 %, 非切除例 0 %	広範 20 %, 辺縁 60 % 腫瘍内 80 %, 感染 42 % (15 例)

MO : 限局例, M1 : 遠隔転移例

腫瘍発生部位別に腸骨 (タイプ III), 白蓋 (II), 恥骨 (I), 仙骨 (IV) と分類し, 再建方法などが検討されている。腸骨, 白蓋では, サドル型人工関節, 制御型人工関節, 処理骨移植, 同種骨移植などを使って, 関節再建, 関節固定が実施され, 腸骨, 恥骨では骨盤輪の再建の必要性が議論されている。切除範囲や感染のリスクなど, 個々の症例で検討することも多く, 十分なコンセンサスを得られていない。

遠隔転移, 特に肺外転移の存在, 治療無効な急速な病状進行, 骨盤半截も不能なときは外科治療の適応はない。巨大腫瘍で, 線溶系異常, 代謝異常を併発した場合, 数週間から数カ月の予後であることが多く, ベスト・サポート・ケア (BSC) が基本である。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “osteosarcoma” AND “pelvis” 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) Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 334-41. (エビデンスレベル IVb)
- 2) Donati D, Giacomini S, Gozzi E, et al. Osteosarcoma of the pelvis. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 332-40. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, et al. Osteosarcoma of the pelvis. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 796-802. (エビデンスレベル IVb)
- 4) Kawai A, Huvos AG, Meyer PA, et al. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40

patients.Clin Orthop Relat Res 1998; 348: 196-207. (エビデンスレベル V)

- 5) Matuo T, Sugita T, Sato K, et al. Clinical outcomes of 54 pelvic osteosarcomas registered by Japanese musculoskeletal oncology group. *Oncology* 2005; 68: 375-81. (エビデンスレベル V)
- 6) Saab R, Rao BN, Rodriguez-Galindo C, et al. Osteosarcoma of the pelvis in children and young adults: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2005; 103: 1468-74. (エビデンスレベル IVb)

▶ CQ 15

病的骨折を併発した骨肉腫に対する患肢温存手術の妥当性は？

推奨
グレード **B**

病的骨折を併発しても、化学療法の奏効性した場合、MRI、CTの画像所見に基づく広範切除縁の設定で、患肢温存手術も可能である。
(エビデンスレベル IV)

背景・目的

病的骨折を併発した骨肉腫は、周囲の腫瘍汚染、播種や、血管浸潤などにより、切断、離断することが必要とされた¹⁾。しかし、近年、化学療法が奏効することが非常に多くなり、広範切除縁での患肢温存手術が可能となる症例もあり、組織学的著効例では生命予後への影響も軽減される²⁻⁵⁾。

解説

骨肉腫の原発巣に病的骨折を併発した場合、生命予後で約20%、局所制御性約20%の有意な成績低下が観察されるといわれてきた¹⁾が、770例原発悪性骨腫瘍を対象にした後方視的コホート研究で、病的骨折を起こしやすい状況と治療への影響を報告している。

病的骨折の併発率は骨肉腫で15%弱。四肢近位発生例で41%と併発が多いものの、肺転移有無に相関しなかった。局所再発は、患肢温存群14%、切断群17%で差を認めず、10年生存率は、骨折群34%、非骨折群58%で病的骨折を起こすと予後不良であった($P=0.0002$)。予後の多変量解析で、病的骨折、近部発生、切断、不完全切除、化学療法の奏効性不良が予後不良因子として抽出されている⁶⁾。

しかし、術前化学療法や患肢温存手術が行われている最近の報告では、病的骨折例の治療成績は、局所再発率は患肢温存群の約25%、切断群約20%と、5年死亡率、温存群37%、切断群45%で差を認めず、骨接合術を受けた例でも予後への悪影響は観察されなかった⁷⁾。

単施設のコホート研究報告であるが、病的骨折の頻度は6%で、病的骨折例の75%の症例で積極的に患肢温存手術が計画され、術前化学療法著効率約70%、広範切除縁確保率85%と優れた成績が報告された。化学療法奏効不良群では5年無病生存率33%と病的骨折の影響が観察されたが、奏効例では70%と改善し、予後は切断群54%、温存群61%と、患肢温存することの予後への悪影響は観察されなかった。しかし、化学療法無効群では、局所再発40%、再発までの期間は中央値22カ月、再発後の予後は約6カ月と病的骨折の影響を救済できていない⁴⁾。

後方視的コホート検討のみであるが、骨肉腫診断時、病的骨折を併発した症例でも、通常の術前化学療法を実施し、化学療法が奏効し、広範切除縁を確保した外科治療が実施可能であれば患肢温存手術も可能であり、予後、局所制御性ともに改善する。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “fracture”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) Jaffe N, Spears R, Eftekhari F, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma. Impact of chemotherapy on primary tumor and survival. *Cancer* 1987; 59: 701-9. (エビデンスレベル V)
- 2) Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM, et al. The surgical treatment and outcome of Pathological fractures in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 694-8. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Natarajan MV, Govardhan RH, Williams S, et al. Limb salvage surgery for pathological fractures in osteosarcoma. *Int Orthop* 2000; 24: 170-2. (エビデンスレベル V)
- 4) Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 2003; 74: 449-54. (エビデンスレベル V)
- 5) Ebeid W, Amin S, Abdelmegid A. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. *Cancer control* 2005; 12: 57-61. (エビデンスレベル V)
- 6) Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, et al. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *Eur J Cancer* 2007; 43: 1944-51. (エビデンスレベル IVb)
- 7) Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 49-57. (エビデンスレベル IVb)

CQ 16

骨肉腫 / 骨 MFH の肺転移例に対して、外科切除と化学療法は行うか？

推奨
グレード **A**

肺転移は積極的切除を行って、完全寛解を目指すべきである。
(エビデンスレベル IV)

推奨
グレード **B**

早期再発例や多発肺転移再発時に化学療法を行う。
(エビデンスレベル IV)

背景・目的

骨肉腫は、化学療法が奏効し、積極的に肺転移の切除を行うと、長期生存または根治する症例が観察される。遠隔転移の80%以上は肺転移単独で、その他の部位の転移は約10%の頻度である。肺転移は、肺胸膜の直下に発生し、肺表面で楔状部分切除を繰り返すことで、大きな肺機能低下を起こすことなく、多数の肺転移、複数回の手術を行うことができる。細かい適応は定まっていないものの、CT検査で確認される小肺転移を早期に発見し、片側、数個、初回導入治療終了後1年以上経過した症例では積極的肺転移切除が推奨される。

治療成績は、5年生存率10~40%が報告され、肺転移の発生時期が大きな予後予測因子で、初診時進行例の5年生存率は、15~24%¹⁻⁶⁾、1ないし2年以降の再発では、再発後の5年生存率は30%を超え、根治した症例も観察される⁸⁻¹⁰⁾。一方、治療途中、治療終了後1年以内の再発は予後不良で、3年生存例はほとんど観察されない¹⁾。

解説

初診時進行症例は、限局例と同じ術前化学療法が施行され、外科的切除で完全寛解を目指す。外科切除のタイミングとして、原発巣切除と肺転移切除を同時、ないし、数週間の間をおいての肺転移切除術が行われ、完全寛解例では5年生存率50%を超えるとの報告もある。遠隔転移の8割は肺転移で、完全切除が可能な肺転移例では、積極的治療が行われている。

予後不良因子として、治療開始時の状態、肺転移数(両肺、8個以上の多発)、肺外転移の存在、血清ALP値高値、原発腫瘍の大きさと発生部位、治療関連因子として、組織学的効果、多様な治療での完全寛解未達成などの因子が抽出されている²⁻⁸⁾。胸部X線で経過観察していた時代は、単発肺転移が予後良好とされてきたが、CT画像による肺転移診断が標準化し、微細肺転移の検出力は向上したが、炎症後の変化も多く発見されるので真の肺転移に関する正誤率は50~60%¹⁴⁾で、肺転移結節数に関する予後因子解析に関する報告を単純に比較することはできない。8個未満の切除で予後が良好との解析もあり、CT検査の正誤率を考えると、3~4個の肺転移数でも、肺転移切除を行わない理由にはならない。

治療途中や治療終了後1年以内再発転移例は、一般に化学療法が無効、効果不十分で

あり、予後も不良である。早晚再燃するので、迅速な薬剤変更が必要で、内科治療を優先する。治療が奏効し、片側、数個までの肺転移は外科切除による完全寛解を目指す⁸⁾が、未だ3年以上の生存例は少ない⁹⁾。繰り返し肺転移切除を実施すると、手術の回数が増えても予後延長の効果は観察されるが、4回以降は、再燃までの期間が短縮するとの後方視的な報告もあり、外科療法の限界である¹¹⁾。変更薬剤の効果が得られない場合は、前記4剤以外の有用な新規薬剤に関する第II相試験の参加か、緩和療法も考慮されるべきである。

術前化学療法の組織学的効果評価で通常の効果を得られた症例で、治療終了後1~2年以上の無病期間を経て肺転移を起こした場合、外科治療による根治も期待されるので、肺転移切除の条件が整えば、外科切除を積極的に行うべきである⁸⁻¹²⁾。

術前化学療法が組織学的効果評価で著効した症例で、肺転移で再発した場合、晩期再発で、転移結節の数も少なく、CT検査による早期発見で単発、数個の小病変のうち、肺転移切除を行うことは妥当な治療戦略である。

晩期肺転移再発後、化学療法を追加することのコンセンサスは得られていない。肺転移切除後、化学療法の奏効性にあまり期待できない¹⁰⁾との意見もあるが、有効な二次化学療法の有無が長期生存の鍵との予後因子解析から⁹⁾、数カ月~6カ月間の補助的化学療法を推奨する意見も多い。今後、比較試験での検証が必要である。

一方、完全に外科切除できない多発肺転移例、胸膜播種例、肺外転移では、多発転移、脊椎、骨盤転移へと進行した場合は、ベスト・サポート・ケア (BSC)、または化学療法新規薬剤による第I/II相試験への参加や、初回の導入補助化学療法で使用されなかった薬剤を中心とした緩和的化学療法が行われている。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“osteosarcoma” AND “metastasis”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, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3470-7. (エビデンスレベル V)
- 2) Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: Prognostic factors and long-term outcome—the French pediatric experience. *Cancer* 2005; 104: 1100-9. (エビデンスレベル IVb)
- 3) Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011-8. (エビデンスレベル IVb)
- 4) Saeter G, Høie J, Stenwig AE, et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995; 75: 1084-93. (エビデンスレベル IVb)
- 5) Voûte PA, Souhami RL, Nooiji M, et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup (EOI) *Ann Oncol* 1999; 10: 1211-8. (エビデンスレベル IVa)

- 6) Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3641-8. (エビデンスレベル IVa)
- 7) Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 426-33. (エビデンスレベル IVa)
- 8) Wand WG, Mikaelian K, Mirra JM, et al. Pulmonary metastases of stage II B extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1849-58. (エビデンスレベル IVb)
- 9) Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 710-5. (エビデンスレベル IVb)
- 10) 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)
- 11) Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, et al. Reoperative pulmonary metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 908-13. (エビデンスレベル IVb)
- 12) Suzuki M, Iwata T, Ando S, et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 603-8. (エビデンスレベル IVb)
- 13) Carter SR, Grimer RJ, Sneath, RS, et al. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax* 1991; 46: 727-31. (エビデンスレベル IVb)
- 14) Picci P, Vanel D, Briccoli A, et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001; 12: 1601-4. (エビデンスレベル IVa)

処方例はI. 骨髓炎を参照。

③ 外科的治療

関節を切開するか関節鏡視下で病巣搔爬後、1-2週間程度、持続洗浄を行う。洗浄して流れ出てくる液の細菌培養が3日間連続して陰性であれば、洗浄液の注入管を抜去し、排出管からの排液が認められなくなってから排出管を抜去する。

小児の化膿性股関節炎では、関節内圧を直ちに下げる目的で関節穿刺を行う。

III 骨・関節結核

病態と診断

骨・関節炎では常に念頭に置くべき感染性疾患である。腰椎、胸椎、股関節、膝関節に好発する。

確定診断は、結核菌の検出と病理組織診断となる。病理組織学的には、類上皮肉芽腫が特徴的であり、抗酸菌染色により結核菌を証明できる。

治療方針

罹患部位の安静のもと、一般的には肺結核に準じた化学療法を行う。(⇒282頁、肺結核の項参照)

手術療法は化学療法下に病巣搔爬を行う。適宜、脊椎固定術、関節固定術、不良肢位強直に対する矯正骨切り術などを加える。

骨軟骨腫, 内軟骨腫, 単純性骨嚢腫 osteochondroma, enchondroma, simple bone cyst

和田卓郎 札幌医科大学准教授・整形外科

18

整形外科

I 骨軟骨腫

病態と診断

骨表面より発生し骨髓と連続性を持ち、軟骨帽を有する骨性隆起である。最も頻度の高い原発性骨腫瘍で、10歳代の長管骨骨幹端部に好発する。無痛性の骨性隆起として発見されることが多い。

約15%が多発性で、常染色体優性の遺伝形式を示すことが多い。四肢の変形や軟骨肉腫への悪性転化(約1%)がみられることがある。

単純X線では、骨幹端部に骨皮質の隆起性病変が認められる。CT, MRIでは病変部は骨との間に骨髓の連続性がみられる。また、薄い軟骨帽が確認できる。

治療方針

無症状の場合は経過観察でよい。整容上の問題、疼痛、可動域制限、末梢神経の圧迫症状などがある場合には腫瘍を切除する。軟骨帽を含め茎部から腫瘍を切除することが重要である。骨の変形、短縮に

対しては、矯正骨切り術や骨延長を考慮する。

II 内軟骨腫

病態と診断

骨髓内に発生する硝子軟骨形成性の良性骨腫瘍である。手足の短管骨に好発し、次いで長管骨の骨幹端部に多い。患者の多くは局所の有痛性あるいは無痛性の腫脹を主訴に来院する。骨皮質が非薄化し、病的骨折により疼痛が発生する。

単純X線写真で偶然発見されることも多い。単発性と多発性がある。多発性の場合、片側肢優位に多発し成長障害を有するOllier病や血管腫を合併するMaffucci症候群がある。

単純X線像では、石灰化を伴う境界明瞭な時に多房性骨透亮像が観察される。T2強調MRIでは高信号の病変が描出され、軟骨基質の存在が示唆される。

治療方針

画像所見が典型的で症状のない小病変は、経過観察でよい。病的骨折のおそれのある例に対しては、腫瘍搔爬、人工骨移植を行う。骨折例では、骨折癒合後に手術を行う。

III 単純性骨嚢腫

病態と診断

骨髓内の空洞に漿液が貯留する骨腫瘍類似性疾患である。幼児期、学童期に発見されることが多く、上腕骨近位、大腿骨近位の骨幹端部、踵骨に好発する。軽度の疼痛や病的骨折で受診することが多く、X線で偶然発見されることもある。

X線では骨皮質の非薄化を伴う、境界明瞭な骨透亮像が認められる。MRIでは液性成分が確認される。

治療方針

無症状で病的骨折の危険性が低い場合は、経過観察でよい。また、病的骨折後に自然治癒することがある。病的骨折のおそれ、疼痛によるADL制限がある場合には、積極的な治療を考慮する。若年者には骨開窓や中空螺子挿入による嚢腫内圧の減圧術、成人には病巣搔爬と骨移植が行われる。最近は移植材料として人工骨が使用されることが多い。

骨肉腫は原発性悪性骨腫瘍の1つで、腫瘍性の骨・軟骨もしくは類骨基質を形成する能力をもつ腫瘍である。骨肉腫は、骨原発性悪性腫瘍のなかで、もっとも発生頻度が高く、骨幹端が好発部位であり、約50%の頻度で大腿骨に発生する。年齢的には小児期に多く発生し、小児の悪性骨腫瘍として知られているが、近年の疫学調査では、2峰性の罹患分布を示している。全体の75%が20歳未満で発生するが、初老期にも発症ピークがあり、骨バジェット病や骨梗塞、放射線治療後に発生する事例も報告されている。わが国における2006年骨肉腫登録患者数は162例で、平均年齢30.3歳、中央値20歳となっている。骨肉腫は、1970年代以前では、原発巣が発見されると直ちに患肢切断が行われていたが、肺転移などにより5年生存率は10%以下と極めて予後不良で、悲惨な結果となっていた。しかし、化学療法の発達により、微小肺転移の抑制が可能となり、近年では、5年生存率は70～80%まで向上し、人工関節を用いた患肢温存治療も広く行われている。

！ 治療方針の要点 (a) 悪性骨腫瘍取扱い規約2000年版

- 骨肉腫はその発生部位により、骨内通常型、傍骨、骨膜などに分類されるが、骨内通常型がもっとも頻度が多く、以下の治療方針については通常型について述べる。
- 診断は、理学的所見はもとより、単純X線、CT、MRI、核医学検査を行い、生検による病理診断にて組織確定診断、病期診断を行う。
- 骨肉腫は、初診時すでに、微小肺転移を生じていると考えられており、確定診断後、悪性骨腫瘍取扱い規約に基づき、術前化学療法が一般的に行われる。
- 術前化学療法終了後、再度画像評価を行い、広範切除を基本とした局所根治治療を計画する。
- 手術終了後、創治癒が得られたのち、術後化学療法を行う。
- 術後化学療法は、切除標本を病理学的に評価して、術前化学療法の効果判定を行い、場合によっては使用する薬剤の変更も考慮する。

🌀 治療計画を立てるまでに必要な情報と手順

📋 症状・検査

膝関節周囲の発生では、持続する疼痛や、膝関節周囲の腫脹が初発症状のことが多いが、20歳以下に多いため、スポーツに伴う疼痛として間違われ、診断が遅れるケースもある。単純X線では、辺縁骨硬化像を伴わない広範な骨破壊が特徴で、Codman三角、onion skin appearanceといった骨膜反応が存在することが多い(図)。また、病変内に骨化を認めることも多い。MRI像では、中心部に壊死を伴う場合も多いが、画像上、成長軟骨を越えて骨端部へ浸潤するケースは少ない。

📋 診断・病期分類

確定診断は、切開生検を行い、病理組織にて行う。通常型骨肉腫は、その組織像より、骨形成型、軟骨形成型、線異形成型のタイプに分類される。いずれも、異型の強い

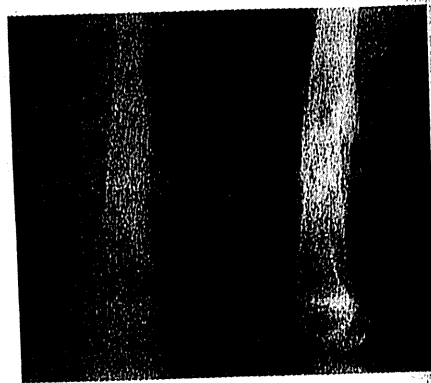


図1 大腿骨遠位骨肉腫X線所見

表1 TNM分類

腫瘍		所属リンパ節		遠隔転移	
TX	腫瘍の評価不可能	NX	所属リンパ節評価不可能	MX	遠隔転移の評価不可能
T0	腫瘍なし	N0	所属リンパ節転移なし	M0	遠隔転移なし
T1	腫瘍最大径8cm以下	N1	所属リンパ節転移あり	M1a	肺転移あり
T2	腫瘍最大径8cmより大			M1b	肺以外の転移あり
T3	同一骨内不連続病変				

表2 AJCC病期分類

病期	腫瘍	所属リンパ節	遠隔転移	G
I A	Tumor ≤ 8cm (T1)	N0	M0	低
I B	Tumor > 8cm (T2)	N0	M0	低
II A	Tumor ≤ 8cm (T1)	N0	M0	高
II B	Tumor > 8cm (T2)	N0	M0	高
III	同一骨内病変 (T3)	N0	M0	Gに関係なく
IV A	Tに関係なく	N0	肺転移 (M1a)	Gに関係なく
IV B	Tに関係なく	N1	Mに関係なく	Gに関係なく
		Nに関係なく	肺以外の転移 (M1b)	Gに関係なく

細胞が骨および類骨を形成する組織所見を示す。病期分類は、主にAJCC (American Joint Committee on Cancer) と UICC (Union for International Cancer Control) が用いているTNM分類 (表1) を基にしたAJCC staging system (表2) がある。表のごとく、病期は腫瘍の大きさ、遠隔転移の有無で分類され、腫瘍サイズが大きく、遠隔転移があるものは予後不良である。

治療

手術療法は、化学療法が発達した現在においても、根治的治療に必要不可欠である。手術手技、手術材料の進歩に伴い、広範切除後に骨欠損部を人工関節などで再建する患肢温存手術が主に行われている (図2)。化学療法については、歴史的に多くの薬剤が使用されてきたが、代表的なものについて述べる。1960年代以前は、切断と放射線治療が中心で行われていたが効果がなく、1970年代に入り、Jaffeら²⁾により、ロイコボリンレスキューを併用したメトトレキサート (HD-MTX) 大量療法や、アドリアシン (ADR) を用いた化学療法が有効であることが報告された。1983年、Rosenら³⁾は、HD-MTX、プレオマイシン、アクチノマイシン、シクロホスファミドとADRを併用した化学療法後に手術を行い、切除標本の組織学的効果判定で、シスプラチン (CDDP) を追加するRosenT-10を発表し、5年生存率が飛躍的に改善したと報告した。また、1980年代後半には、イホスファミド (IFO) が骨肉腫に対して有効であるとの報告⁴⁾もされ、現在の骨肉腫に対するプロトコールは、HD-MTX, ADR, CDDP, IFOの投与が中心となっている。

処方例と処方意図

骨肉腫化学療法プロトコールは、多数報告されているが、代表的なものとして、

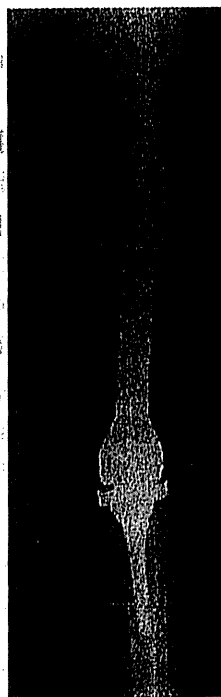


図2 腫瘍用人工関節X線所見

表3 MIE-OSプロトコール

AP	ADR	30	静注/24時間	Day1, 2
	CDDP	100~120	静注/4~6時間	Day1
M	MTX	8,000~12,000	静注/4~6時間	Day1
IF	IFO	2,000~3,000	静注/6時間	Day1, 2, 3, 4, 5

術前化学療法

	1	2	3	4	5	6	7	8
		1			2		手術	
	AP			AP				

術後化学療法

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
		1		2	3		4			5		6	7		8	
	AP			M	M	IF			AP			M	M	IF		

海外ではRosenT-12, IOR/OS, EOI, COSS, OS-91⁶⁻¹⁰⁾が、わが国では, NECO95-J, K2, MIE-OS, OOS¹¹⁻¹³⁾などがあるが、ここではMIE-OSプロトコールを示す(表3)。

ADRはアントラサイクリン系抗がん薬であり、幅広く使用されている薬剤である。DNAおよびRNA合成を阻害することで殺細胞効果を発揮するが、心毒性をきたすことでも知られている。心毒性は投与量に依存し心筋症に至るため、総投与量を500mg/m²以下に抑えるよう注意する。

CDDPはプラチナ化合物であり、DNA合成を阻害し殺細胞効果を発揮するが、腎毒性の副作用があり、十分にhydrationを行い、尿量を確保する必要がある。また、副作用として聴覚障害を生じる場合がある。

MTXは葉酸代謝拮抗薬であり、DNA合成を阻害し増殖能の高い腫瘍に強い毒性を示す。骨肉腫に用いられるMTXは8~12g/m²のいわゆる大量療法であり、血中濃度を監視し、尿のアルカリ化をはかるとともに、排泄遅延による腎障害を防ぐため、拮抗薬であるロイコボリンを併用することで副作用のコントロールを行う。

IFOはアルキル化薬に属し、肝臓で代謝されることで殺細胞効果を発揮する。副作用として、出血性膀胱炎が有名であり、予防のため、メスナを投与して、血尿の有無を監視する。

最後に、骨肉腫の治療成績は、前述のように、化学療法・手術療法の発達に伴って、過去40年で飛躍的に向上しているが、いずれの治療も必要不可欠であり、その治療内容に精通した医師、薬剤師が適切な治療を行うことが重要である。

文献

- 1) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会：平成20年度全国骨腫瘍登録一覧表，2008
- 2) Jaffe N et al. : Adjuvant methotrexate and cytarabine treatment of osteogenic sarcoma. N Engl J Med, 291 : 994-997, 1974
- 3) Rosen G et al. : Primary osteogenic sarcoma : eight-year experience with adjuvant chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol, 106 : 55-67, 1983
- 4) Marti C et al. : High-dose ifosfamide in advanced osteosarcoma. Cancer, 72 : 3227-3238, 1993
- 5) Meyers PA et al. : Osteosarcoma : a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or

- muramyltripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol, 23 : 2004-2011, 2005
- 6) 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, 16 : 2452-2458, 1998
 - 7) Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. : Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. Eur J Cancer, 37 : 2030-2039, 2001
 - 8) 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, 9 : 893-899, 1998
 - 9) 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, 350 : 911-917, 1997
 - 10) Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, et al. : Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. J Clin Oncol, 19 : 171-182, 2001
 - 11) Iwamoto Y, Tanaka K, Isu K, et al. : Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. J Orthop Sci, 14 : 397-404, 2009
 - 12) Uchida A, Myoui A, Araki N, et al. : Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients. Cancer, 79 : 411-415, 1997
 - 13) Tsuchiya H, Tomita K, Mori Y, et al. : Caffeine-assisted chemotherapy and minimized tumor excision for nonmetastatic osteosarcoma. Anticancer Res, 18 : 657-666, 1998

(松原孝夫/松峯昭彦/須藤啓広)

薬物療法管理のポイント

1. 適応される化学療法レジメンの確認

骨肉腫は化学療法への感受性が高く、術前化学療法および術後化学療法が実施される。使用される抗がん薬は、ドキソルビシン塩酸塩、シスプラチン、メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、アクチノマイシンD、シクロホスファミドなどがあり、腫瘍の組織型に応じていくつかの薬剤を組み合わせ使用される。術前化学療法の反応性により術後化学療法で使用する薬剤の種類を変更する場合があります。適応する化学療法レジメンを把握することが重要である。

2. 治療前の腎機能および心機能の確認

腎機能を障害するメトトレキサートやシスプラチン、骨髄抑制や心機能を障害するドキソルビシン塩酸塩の投与前には、腎機能、骨髄機能、心機能を確認し、併用薬剤の種類や投与量の減量を考慮する必要がある。臓器予備能が低下している高齢者に対しても同様の確認が必要である。

3. 各種抗がん薬使用時に確認すべき項目

①シスプラチン：点滴前、点滴終了後24時間は点滴による水分負荷を行い、投与後24時間は尿量が100mL/h以上であることを確認する。尿量が少ない場合には、利尿薬を投与する。腎機能低下時には投与量の減量を考慮する。高齢者では、末梢神経障害に注意する（投与量および投与期間依存性）。血清中の電解質異常、とくにマグネシウムとカリウム値に注意し、必要があれば補正する。催吐リスクの高い薬剤であり、5-HT₃拮抗薬、NK-1阻害薬、ステロイド薬が事前に投与されることを確認する。聴覚障害があるので、とくに小児に投与する場合には注意する。

シスプラチンの希釈には生理食塩液を用い、少なくとも0.3%以上のNaCl濃度を保持する必要がある。

②ドキソルビシン塩酸塩：心毒性があり、総投与量は500mg/m²までである。高血圧を含む心血管障害のある患者では、投与前に心機能を測定する。通常、心不全の既往があれば本薬の投与は避ける。点滴ルートから血管外に漏れないように注意する（壊死性の抗がん薬）。肝機能の低下時には投与量を減量する必要がある。血清ビリルビン値1.2~3mg/dLでは通常量の50%、3.1~5mg/dLでは25%に減量する。骨髄抑制の重症度にも注意する。

③メトトレキサート・ホリナート救援療法：アセタゾラミド、炭酸水素ナトリウムにより尿のアル

8 章

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍

診療ガイドライン

はじめに

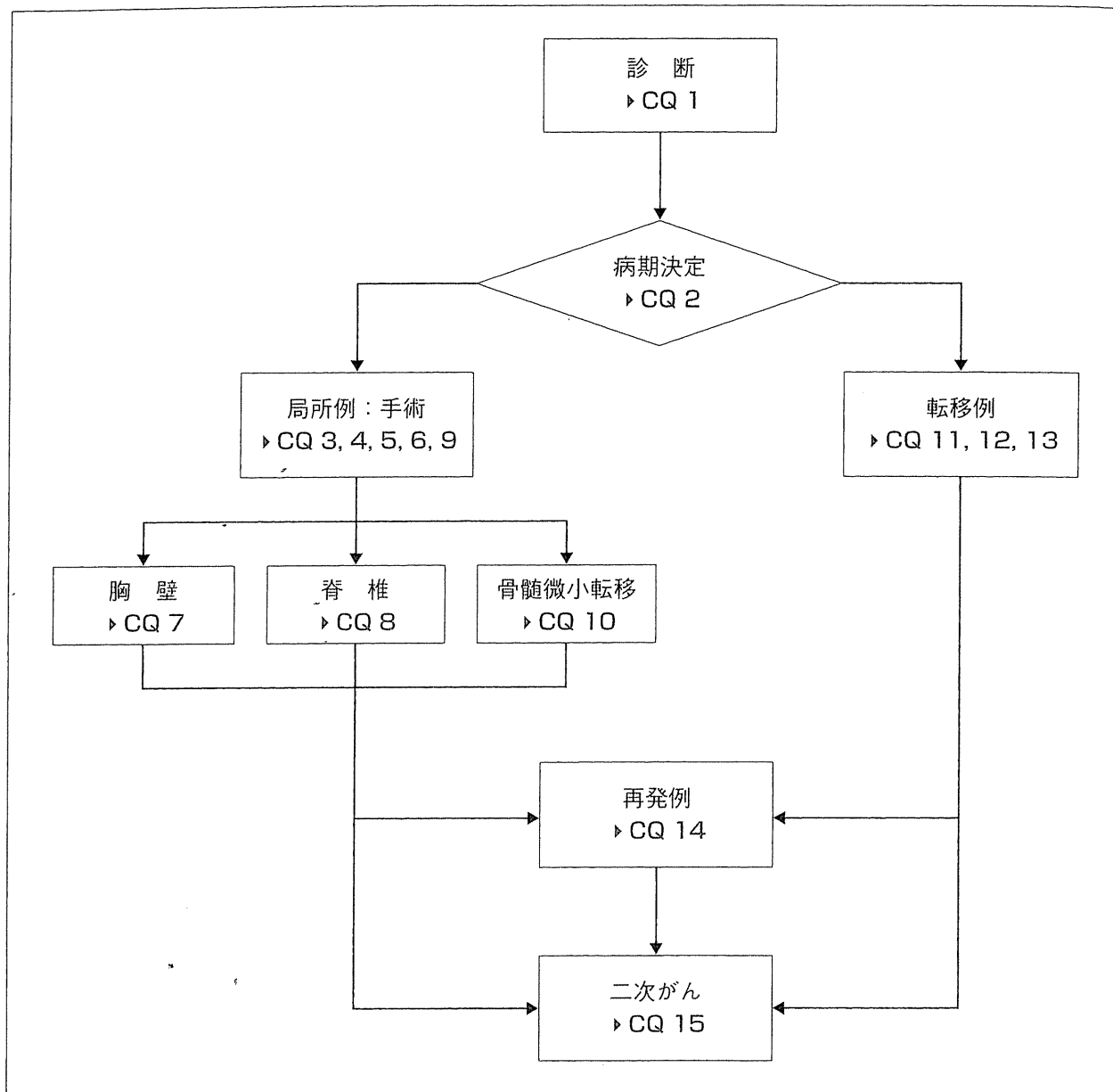
Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma of family tumors : ESFT) は、小児期から青年期に最も多く発症する肉腫である。診断は、病理学的診断に加え分子生物学的診断を行うことで診断がより確実となる。病期は、限局例と転移例に分類され、予後も明らかに異なっている。

治療法は、化学療法の進歩とともに治療成績の改善を認めており、外科治療、放射線治療と組み合わせた集学的治療が必要である。発症部位は様々であり、頭頸部、脊椎、骨盤部などは、手術、放射線照射を行い難い部位のため、集学的治療の工夫が必要である。転移部位は、肺、骨髄、骨が多く、転移した部位により予後は異なるが、一般に予後は不良である。多剤併用化学療法に加え、大量化学療法を併用した造血幹細胞移植が行われることもあるが、治療成績の改善は十分ではない。

治療成績の改善により長期生存者が増加するとともに、抗がん剤や放射線照射による二次がんが増加しており、二次がんを含めた晩期合併症の長期にわたるフォローアップが重要となる。

I

診療アルゴリズム



II

クリニカルクエスチョン一覧

- | | | |
|------------|---------|----------------------------------|
| 診断 | ▶ CQ 1 | 診断方法は？ |
| | ▶ CQ 2 | 予後因子は何か？ |
| 限局例
の治療 | ▶ CQ 3 | 限局例に対する有効な薬剤は？ |
| | ▶ CQ 4 | 限局例に対する標準的化学治療は？ |
| | ▶ CQ 5 | 推奨される手術法は？ 切除範囲は？ |
| | ▶ CQ 6 | 限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は？ |
| | ▶ CQ 7 | 胸壁原発の限局例に対する適切な局所治療は？ |
| | ▶ CQ 8 | 脊椎原発の限局例に対する適切な局所治療は？ |
| | ▶ CQ 9 | 限局例における初回化学療法後の組織学的治療効果と予後との関係は？ |
| | ▶ CQ 10 | 限局例における骨髄への微小転移が全身再発に影響するか？ |
| 転移例
の治療 | ▶ CQ 11 | 転移例に対する標準的化学療法は？ |
| | ▶ CQ 12 | 転移例に対する造血幹細胞移植併用大量化学療法は有効か？ |
| | ▶ CQ 13 | 肺転移例に対する全肺照射は有効か？ |
| 再発例
の治療 | ▶ CQ 14 | 再発例の治療法は？ |
| その他 | ▶ CQ 15 | 二次がんの発症率は？ |

Ⅲ

推 奨

GQ 1

診断方法は？

推奨
グレード **A**

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対して正しい病理組織学的診断を行うためには、十分な組織検体を採取することが重要であるため、針生検よりも切開生検が望ましい。免疫組織学的染色では、*MIC2* 遺伝子産物で表面膜蛋白の一つである CD99 が陽性であれば、ESFT の可能性が高い。細胞遺伝学的検査にて ESFT のキメラ遺伝子、*EWS-FLI*、*EWS-ERG*、*EWS-ETV1*、*EWS-FEV* などが検出されれば確定診断となる。転移検索には胸部 CT、骨シンチグラフィ (^{99m}Tc)、骨髄穿刺を施行する。

(エビデンスレベル I)

背景・目的

ESFT に対する診断は、基本的に腫瘍部位の病理組織学診断により行われるが、近年は ESFT の病理発生に関連するキメラ遺伝子が明らかになってきており、これを検索することにより診断の精度が向上する。

解 説

最も簡便かつ有力な診断手段は単純 X 線写真で、長管骨、骨幹部の境界不鮮明な骨硬化像や骨融解像、骨皮質の破壊を認め、また Codman 三角や spicula 形成、onion peel などの骨膜反応を認める。骨端部よりも骨幹部に発症しやすい。病巣の進展範囲を把握するため MRI、CT 検査を行う。限局例は 75 % で、発症部位は四肢 41 %、骨盤 25 %、肋骨 12 %、椎体 8 %、肩甲骨 4 %、頭蓋骨 4 % である。転移例は 25 % で、転移部位は肺、骨、骨髄が多い。リンパ節、肝臓、中枢神経への転移は非常に稀である。転移の検索では肺転移には胸部 CT、骨転移には骨シンチグラフィ (^{99m}Tc)、骨髄転移には骨髄穿刺を施行する。骨髄の転移は骨髄の局所的に転移するため骨髄の数カ所から穿刺する必要がある。

確定診断には生検は必須であり、すべての画像診断が終了してから施行する。正確な病理診断のためには、針生検よりも十分な検体が採取できる切開生検のほうが良いが、生検の進入経路にあたる組織は腫瘍細胞に汚染されてしまうので、広範切除の際に病巣を含めて切除する必要がある。生検はすでに治療の一環であり、専門医が行うべきである¹⁾。

免疫組織学的診断では、*MIC2* 遺伝子産物で表面膜蛋白の一つである CD99²⁾ が陽性であれば ESFT の可能性が高い。しかし CD99 が陽性となる腫瘍には、滑膜肉腫、非 Hodgkin リンパ腫や一部の消化管間質腫瘍などもあり、小円形細胞腫瘍である神経芽腫、横紋筋肉腫などと鑑別の必要がある。CD99 以外に vimentin³⁾、神経特異的エノ

表1 ESFTにおける染色体異常とキメラ遺伝子および出現頻度

染色体転座	キメラ遺伝子	EWSにおける割合 (%)
t(11;12)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>	85
t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>	10
t(7;22)(q22;q12)	<i>EWS-ETV1</i>	rare
t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-E1AF</i>	rare
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWS-FEV</i>	rare

ラーゼ (NSE), S-100 蛋白, Leu-7⁴⁾ が陽性となる。

ESFT の細胞遺伝学的研究により, 22 番染色体の q12 にある *EWS* 遺伝子座の変異が一貫して同定されており, この遺伝子座の変異には 11 番または 21 番など他の染色体が関与している可能性がある。特徴的に *EWS* 遺伝子のアミノ末端が他の遺伝子のカルボキシル末端に接している。大部分の患者ではこうしたカルボキシル末端は, *EWS* ファミリー転写因子遺伝子の一つであり 11 番染色体の q24 に位置する *FLI1* のものである。*EWS* 遺伝子と融合するこの他の *EWS* ファミリーメンバーを頻度順に挙げると, 21 番染色体に位置する *ERG*, 7 番染色体に位置する *ETV1*, 17 番染色体に位置する *E1AF*, 2 番染色体に位置する *FEV* となり, それぞれ t(21;22), t(7;22), t(17;22), t(2;22) の転座を起こす^{5,6)} (表 1)。

このように免疫組織学的診断での *MIC2* 遺伝子産物 CD99 や *EWS-FLI1*, *EWS-ERG* を含むキメラ遺伝子を検索し診断を確定する。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “Ewing sarcoma” AND “diagnosis” で検索し重要と思われる文献を参考にした。また, NCI-PDQ[®] (<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/ewing/>) を参考にした。

参考文献

- 1) Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazard of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 656-63. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, et al. *MIC2* is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from *MIC2* expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67: 1886-93. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Navarro S, Cavazzana AO, Llomobart-Bosch A, et al. Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral neuroepithelioma. An immunocytochemical and ultrastructural analysis of two primitive neuroectodermal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 608-15. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Shanfelt RL, Edelman J, Willis JE, et al. Immunohistochemical analysis of neural markers in peripheral primitive neuroectodermal tumors (pPNET) without light microscopic evidence of neural differentiation. *Appl Immunohistochem* 1997; 5: 78-86. (エビデンスレベル IVa)

- 5) Delattre O, Zucman J, Plougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. *Nature* 1992; 359: 162-5. (エビデンスレベル I)
- 6) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors — a subgroup of small round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331: 294-9. (エビデンスレベル I)

予後因子は何か？

推奨
グレード **B**

局所例では体幹部，骨盤部の発症，15歳以上の発症，腫瘍体積100 mL以上，診断時から再発の期間が2年以内，などが予後不良因子となる。手術例に限られるが，化学療法に対する組織学的治療奏効度は予後因子となる。また，転移も明らかな予後因子となる。転移例でも肺単独転移は肺外転移に比べれば比較的予後は良好である。
(エビデンスレベル IVa)

背景・目的

Ewing肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) の予後因子は，これまでの様々な臨床研究で報告されている。予後因子を明らかにすることは最適な治療法の選択に寄与するものと考えられる。

解説

European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS), Medical Research Council (MRC)/United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG), Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS) Group の治療研究¹⁾ では，登録された975例の予後に関して後方視的に検討した。データベースはイギリスでは1977年，ドイツでは1981年から登録されている。予後因子としては，転移が強い予後因子となり [5年無病生存率 (DFS) で局所例と転移例の比は55% : 22%, $P < 0.0001$]，転移例のうち肺単独転移群とその他の部位への転移群 (骨転移または肺と骨転移) を比較すると，肺単独転移群のほうが比較的予後良好因子となる。局所例においては，体幹部の発症 (四肢と体幹, $P < 0.001$)，15歳以上 ($P < 0.001$)，腫瘍体積100 mL以上 ($P < 0.001$) は予後不良因子である。診断時から2年以内と2年以降の再発後の3年生存率は4% vs. 23% ($P < 0.0001$) と2年以内の再発が予後不良因子となる。

Bacciら²⁾ は，後方視的に1979~1995年までにRizzoli研究に登録した限局例359例の臨床経過，血液学的因子，治療，組織学的治療効果について検討した。予後不良因子としては，化学療法に対する組織学的治療効果が不良 ($P < 0.0001$)，発熱 ($P < 0.015$)，貧血 ($P < 0.02$)，高LDH ($P < 0.025$) と報告している。特に手術症例での組織学的治療効果が予後に相関する因子としている。その他の報告でも，化学療法に対する組織学的治療効果は予後因子とする報告³⁻⁵⁾ は多い。

Bacciら⁶⁾ は，後方視的に1983~2006年までに登録された888例 (限局例702例，転移例186例) について臨床的因子，組織学的因子，検査学的因子に関し検討している。多変量解析から骨盤発症例，血清LDH高値，発熱，症状発現から診断されるまでの期間が危険因子となる。転移している率は前述の危険因子が1つもなければ10%，1つでは27.7%，2つでは31.4%，3つでは50%であった。つまり，これらの危険因子