

が多ければ転移している率が高いと報告している。

Grier ら⁷⁾ は、1988年12月から1992年11月に行われたNCI研究INT 0091 (CCG 7881/POG 8850) では、VDC療法 (ビンクリスチン+ドキシソルピシン+シクロホスファミド) とIE療法 (イフォスファミド+エトポシド) の交代療法とVDC単独療法の前方視的ランダム化比較試験を非遠隔転移例398人、遠隔転移例120人に対して施行した。遠隔転移例120人の5年無イベント生存率 (EFS) は、VDCとIEの交替療法とVDC単独療法では、5年EFSが22%とほぼ同様な結果で、遠隔転移例は予後不良であった。原発部位別の5年無病生存率は、四肢遠位、四肢近位、骨盤部位で、それぞれ68%、61%、50% ($P=0.003$) であり骨盤部位の予後不良なことが明らかとなった。年齢別の5年EFSは10歳以下、10~17歳、18歳以上で、それぞれ70%、60%、44% ($P=0.001$) と18歳以上は予後不良因子となった。

以上より、局所例においては体幹部の発症 (四肢と体幹, $P<0.001$)、特に骨盤部の発症、15歳以上 ($P<0.001$)、腫瘍体積100 mL以上 ($P<0.001$) は予後不良因子となり、化学療法による組織学的奏効度、転移の有無も明らかな予後因子となる。転移例でも肺転移のみは比較的予後は良好である。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“Ewing sarcoma” AND “prognostic factor” 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) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen HF, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108-14. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4-11. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Picci P, Rougraff BT, Bacci G, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1763-9. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Picci P, Böhling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1553-9.
- 5) Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone and joint Surg Am* 1998; 80: 1020-33. (エビデンスレベル IVa)
- 6) Bacci G, Balladelli A, Forni C, et al. Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone and joint Surg Br* 2007; 89: 1229-33. (エビデンスレベル IVa)
- 7) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694-701. (エビデンスレベル II)

限局例に対する有効な薬剤は？

推奨
グレード **A**

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対して有効性が高いものは、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、イホスファミド、エトポシドとアクチノマイシンの6剤である。シスプラチンやカルボプラチンなどのプラチナ製剤は、ESFT に対しては有効性が低く、これらを追加することの有用性は証明されていない。(エビデンスレベル II)

背景・目的

ESFT に対する初回治療における抗がん剤治療の薬剤選択に関しては、これまでの欧米の治療研究によるエビデンスに基づいて行われており、多剤併用療法によって治療成績の改善を認めている。

解説

ESFT に対する最初の化学療法は1960年代から行われ、シクロホスファミド (CPA) の有効性が報告¹⁾され、その後、アクチノマイシン (ACD)²⁾、ビンクリスチン (VCR)³⁾、ドキソルビシン (DXR)⁴⁾、イホスファミド (IFM)⁵⁾ の有効性に関して報告された。

ESFT に対する DXR の有用性は、米国で1973年に始まった Intergroup Ewing Sarcoma Study (IESS) により証明された。IESS-I では VCR+ACD+CPA の組み合わせ (VAC 療法)、VAC 療法と DXR (VAC+DXR)、VAC 療法と両肺への放射線治療 (BPR) (VAC+BPR) について三者比較試験が行われ、VAC+DXR 群の5年無病生存率が60%と最も良かった⁶⁾。続く IESS-II では、限局例に対し従来型 VAC+DXR と DXR を増量した VAC+DXR での比較試験が行われ、5年無再発生存率はそれぞれ56%と73%と DXR 増量の有効性が示された⁷⁾。また、DXR の用量の強化と相関関係⁸⁾も示されている。1974年 Rosen らは、VCR+ACD+DXR+CPA の4剤を組み合わせた有効性を報告⁹⁾している。IFM+エトポシド (VP-16) の組み合わせによる IE 療法は、NCI のパイロット研究において、再発・既治療の Ewing 肉腫に対しての有効性が示された¹⁰⁾。

一方、固形腫瘍に有効なことが多い白金合剤のシスプラチンは、ESFT に対しての有効性は証明されておらず¹¹⁻¹³⁾、初回化学療法として用いる薬剤としては、推奨できない。

以上より、現在、有効とされている DXR, CPM, VCR, IFM, VP-16 と ACD の6剤を組み合わせた治療法が標準的に選択されている。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “Ewing sarcoma” AND “chemotherapy” 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) Sutow WW, Sullivan MP. Cyclophosphamide therapy in children with Ewing's sarcoma. *Cancer Chemother Rep* 1962; 23: 55-60. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Phillips RF, Higinbotham NL. The curability of treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy. *J Pediatr* 1967; 73: 249-251. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Sutow WW. Vincristine (NSC-67574) therapy for malignant solid tumors in children (except Wilm's tumor). *Cancer Chemother Rep* 1968; 52: 485-7. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Oldham RK, Pomeroy TC. Treatment of Ewing's sarcoma with adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 635-9. (エビデンスレベル IVa)
- 5) Van Dyk JJ, Falkson HC, Van der Merwe AM, et al. Unexpected toxicity in patients treated with iphosphamide. *Cancer Res* 1972; 32: 921-4. (エビデンスレベル IVa)
- 6) Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664-74. (エビデンスレベル II)
- 7) Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study IEES-II. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1514-24. (エビデンスレベル II)
- 8) Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1460-70. (エビデンスレベル IVa)
- 9) Rosen G, Wollner N, Tan C, et al. Proceedings: Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer* 1974; 33: 384-93. (エビデンスレベル IVa)
- 10) Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1191-8. (エビデンスレベル IVa)
- 11) Kamalakar P, Freeman AI, Higby DJ, et al. Clinical response and toxicity with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in children. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 835-9. (エビデンスレベル IVb)
- 12) Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al. Phase II trial cisplatin in refractory childhood cancer: Children Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 815-22. (エビデンスレベル IVb)
- 13) Pratt CB, Hayes A, Green AA, et al. Pharmacokinetic evaluation of cisplatin in children with malignant solid tumors: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 1021-6. (エビデンスレベル IVb)

限局例に対する標準的化学治療は？

推奨
グレード **A**

限局例に対する標準的な化学療法として、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、イホスファミド、エトポシドのうち4~6剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている。

米国での標準治療は、NCI研究INT 0091によるビンクリスチン+ドキソルビシン+シクロホスファミド（VDC療法）とイホスファミド+エトポシド（IE療法）の交替療法である。

欧州での標準治療は、EICESS 92臨床研究によるSR群でのビンクリスチン+アクチノマイシン+イホスファミド+ドキソルビシン（VAIA療法）、転移を認めないHR群でのエトポシド+ビンクリスチン+アクチノマイシン+イホスファミド+ドキソルビシン（EVAIA療法）が推奨される。（エビデンスレベル I）

背景・目的

限局性Ewing肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対する欧米での標準的治療、治療成績を検討した。

解説

明らかな限局性ESFTでも、診断時には微小転移はしている可能性が高いので、放射線治療や外科治療などの局所治療と同様に多剤併用化学療法も必要である。

現在の限局性ESFTに対する標準的な化学療法としては、ビンクリスチン（VCR）、ドキソルビシン（DXR）、シクロホスファミド（CPA）、アクチノマイシン（ACD）、イホスファミド（IFM）、エトポシド（VP-16）の4~6剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている（CQ 3参照）。

米国で1988年12月から1992年11月に行われたNCI研究INT 0091（CCG 7881/POG 8850）¹⁾では、VDCとIEの交替療法とVDC単独療法の前方視的ランダム化比較試験を非遠隔転移例398人、遠隔転移例120人に対して施行した。治療は各コース3週ごとに行い、12週目に外科治療を行い、合計17コース、49週の治療である。なお、DXRの総投与量が 375 mg/m^2 に達したとき、DXRをACDに変更する。結果は遠隔転移例ではVDC+IE群とVDC群とで成績に差はなかったが、非遠隔転移例ではVDC+IE群の5年無病生存率（DFS）が69%、VDC単独群が54%とVDC+IE群で有意に成績がよかった。

ヨーロッパでの大規模な臨床研究²⁾では、CESSにより1986年より1991年までのCESS 86が行われた。腫瘍量が100 mL以上または、体幹に発症した症例を「高リスク」（n=241）とし、四肢発症例は「標準リスク」（n=52）とした。「標準リスク」の

限局例に VCR+ACD+CPA+DXR (VACA 療法), 「高リスク」の限局例に VCR+ACD+IFM+DXR (VAIA 療法) を 3 週ごとに 12 コースを行われた。UKCCSG/MRC³⁾ においては, 1987~1993 年までの限局例 201 例, 転移例 42 例に VAIA 療法を施行されている。

最近では, CESS と UKCCSG/MRC が統一され, EICESS が発足し EICESS 92 臨床研究⁴⁾ が行われた。四肢原発で腫瘍量が 100 mL 以下を標準リスク (SR), 体幹原発か腫瘍量が 100 mL 以上を高リスク (HR) としてリスク分類を行い, SR 群を VAIA 療法と VACA 療法とに振り分け, HR 群を VAIA 療法と VP-16+VCR+ACD+IFM+DXR の EVAIA 療法とに振り分け, それぞれを比較検討した。SR の VAIA 群と VACA 群の 5 年 DFS は 68 % と 67 % と有意差はなかったが, VACA 群に血液学的有害事象が多くみられており, SR 群では VAIA が推奨される。

一方, 転移を認めない HR 群での VAIA 群と EVAIA 群とを比較すると, 5 年 DFS はそれぞれ 44 % と 52 % であった。これにより転移を認めない高リスク群で, VAIA に VP-16 を加えることにより生存率が上昇することが証明された。今後, 転移を認めない高リスク群では, IFM と VP-16 を組み合わせた治療が推奨される。

以上より, 米国では VDC+IE を組み合わせた化学療法, 欧州では標準リスク群には VAIA 療法, 転移を認めない高リスク群には EVAIA 療法が推奨されている。

検索式・参考にした二次資料

Pub MED で “Ewing sarcoma” AND “chemotherapy” AND “localized” 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) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694-701. (エビデンスレベル II)
- 2) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1818-29. (エビデンスレベル II)
- 3) Craft A, Cotterill S, Malcolm A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3628-33. (エビデンスレベル III)
- 4) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385-93. (エビデンスレベル II)

▶CQ5

推奨される手術法は？ 切除範囲は？

5-1. 限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の局所治療として手術は有効か？

推奨
グレード **A**

手術は有効であり、切除可能な部位については切除すべきである。

(エビデンスレベル I)

5-2. 切除を行う際どの程度の切除縁を確保すべきか？

推奨
グレード **A**

手術単独で局所治療を行う場合には、他の骨・軟部肉腫の手術と同様に広範切除を行うべきである。

(エビデンスレベル I)

5-1

背景・目的

限局性 ESFT に対する局所治療の意義、また放射線治療の位置付けについて検討した。

解説

ESFT は放射線感受性が高い腫瘍であり、歴史的には原発腫瘍に対して放射線治療が第一選択とされた時期があったが、放射線治療単独では手術もしくは手術と放射線を組み合わせた治療に比べて局所再発率が高いという報告や、照射部位からの二次がんの発生、成長期の四肢長管骨での放射線による骨端線障害が原因となる四肢の発育障害などのため、四肢を含めて切除が可能な病巣に対しては手術が勧められる¹⁻³⁾。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “Ewing sarcoma” AND “local therapy” を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/type/ewing/>) を参考にした。

参考文献

- 1) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1818-29. (エビデンスレベル IV)
- 2) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of Bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694-701. (エビデンスレベル II)
- 3) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168-77. (エビデンスレベル IV)

5-2

背景・目的

切除の際の切除縁の違いによる再発率に関して検討した。

解説

辺縁切除や腫瘍内切除などの不十分な切除縁しか得られなかった場合、術後に放射線治療を追加する方法が一般的であるが、この場合でも十分な広範切除以上の切除縁が達成された患者では、不十分な切除縁しか得られなかった場合よりも局所再発率が低いとの報告が多い^{1,2)}。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“Ewing sarcoma” AND “surgical therapy”を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/type/ewing/>)を参考にした。

参考文献

- 1) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. J Clin Oncol 2001; 19: 1818-29. (エビデンスレベル IV)
- 2) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 168-77. (エビデンスレベル IV)

限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は？

推奨
グレード **B**

広範切除で組織学的奏効度が良好な場合は、照射の必要性がない。組織学的奏効度が不良の場合、腫瘍内切除または辺縁切除の場合は、術後放射線照射を併用したほうが局所制御は良好である。

(エビデンスレベル III)

背景・目的

ESFT は高度に放射線感受性の腫瘍であることが知られており、放射線治療は化学療法導入以前から ESFT に対する標準治療の一環として用いられてきた。放射線治療の線量については、50~60 Gy が根治線量であるが、手術での切除度合いにより臨床試験ごとに幅があるのが現状であるが、各臨床試験における外科切除縁と照射線量に関して検討した。

解説

Ozaki ら¹⁾ は、CESS 81, 86, 91 の外科手術の情報が利用できる限局例 244 例について後方視的に検討した。手術施行例の局所再発率は 10/241 (4%) で放射線治療のみの 15/102 (15%) と比べて有意に低かった。根治切除例では、全身再発は認められたが局所再発はなかった。根治切除、広範切除を適切切除と定義し、辺縁切除と腫瘍内切除を不適切切除と定義すると、局所再発に関しては適切切除では 8/177 (5%) であったのに対して、不適切切除では 8/67 (12%) と有意差が認められた。

発症部位による切除後の再発率をみると、適切切除で原発部位が体幹部と四肢部位での全身再発率は 6/51 (12%) と 2/126 (2%) と有意な差を認めた。このことから、適切切除であっても体幹部に発症した例は予後が悪いことがわかった。

組織学的奏効度と予後の関係では、組織学的奏効度が良好な場合は、適切切除をできた例のほうが不適切切除例よりも予後は良好である。一方、組織学的治療効果が不良な場合は、予後と切除の関係は、ないことがわかった。また、組織学的治療効果の良好例は、不良例よりも予後は良好であった。

Bacci ら²⁾ は、根治切除、広範切除となる適切切除ができる四肢の症例は、放射線治療より外科療法のほうが優れており、辺縁切除や腫瘍内切除となる不適切切除の場合に、放射線治療の照射線量を減量することにより、再発する症例が多くなり、不適切切除が予想される場合には、根治的線量が必要であると報告している。

Schuck ら³⁾ は、CESS 81, CESS 86, EICCESS 92 の 1,058 人に対する外科切除縁と放射線治療との予後に関して検討し報告した。広範切除で組織学的奏効度が良好な場合は、照射の必要性がない。組織学的奏効度が不良の場合、腫瘍内切除、または辺縁切除の場合は、術後放射線治療を併用したほうが局所制御は良好である。以下に EICCESS 92 における放射線治療に関してのまとめを記載する (表 1, 2)。

St. Jude 病院での 60 例の報告⁴⁾ では、初回化学療法で組織学的治療効果良好群 48 例

表1 EICESS 92²⁾ : 12週目より術前照射開始

放射線照射	手術不能 / 巨大腫瘍	辺縁切除また腫瘍内切除が予想される症例	広範切除が予想される症例
総線量	54 Gy	54 Gy	44 Gy

表2 EICESS 92²⁾ : 12週目に手術を施行後、照射開始

放射線照射	辺縁切除で病理学的奏効が不良か、または腫瘍内切除	広範切除で病理学的奏効が不良か、または辺縁切除で病理学的奏効が良好	組織学的全摘除か、または広範切除で病理学的奏効が良好
1 相辺縁 5 cm	44 Gy	44 Gy	0 Gy
2 相辺縁 2 cm	10 Gy	0 Gy	0 Gy
総線量	54 Gy	44 Gy	0 Gy

には30~36 Gy, 組織学的治療効果不良群12例では50~60 Gyを使用しているが, 病理学的奏効度良好群48例の5年無病生存率58%, 局所制御率68%と満足のできる成績ではなく, 30~36 Gyという低線量の放射線治療の妥当性は確立していない。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“Ewing sarcoma” AND “surgical margin” AND “localized” 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) Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer* 1996; 78: 892-900. (エビデンスレベル III)
- 2) Bacci G, Longhi A, Briccoli A, et al. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 766-72. (エビデンスレベル III)
- 3) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: result of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168-77. (エビデンスレベル III)
- 4) Arai Y, Kun LE, Brooks MT, et al. Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1501-8. (エビデンスレベル IVa)

胸壁原発の限局例に対する適切な局所治療は？

推奨
グレード **C**

肋骨に発症した腫瘍も治療の原則は、他の部位と同様に外科手術を先行するより全身化学療法を先行したほうが胸壁腫瘍に対する広範切除が可能となり、放射線治療を必要とする機会が減少するので、全身化学療法を先行することを推奨する。放射線治療の適切な照射野の設定も重要である。
(エビデンスレベル IV)

背景・目的

胸壁原発の限局性 ESFT に対する治療は、周囲に肺や脊髄などの重要な臓器があるため、外科的切除ならびに放射線治療に特段の配慮を必要とする。胸壁原発 ESFT に対する局所治療に関して検討した。

解説

1981～1993 年に行われた CESS 81, CESS 86, EICESS 92 に登録、治療された胸壁原発（肋骨、肩甲骨、胸骨、椎骨）限局性 ESFT の 114 例に関して検討¹⁾ されている。治療法は、多剤併用化学療法に局所療法（外科治療か、または放射線治療、または併用療法）が行われた。広範切除術が行われれば、外科療法のみで、また、辺縁切除か、腫瘍内切除であれば、放射線治療を加えることを勧めている。それぞれの放射線照射量は、CESS 81 では、手術不能時は 50～60 Gy 照射し、辺縁切除と腫瘍内切除など不適切切除では、術後に 36 Gy 照射した。CESS 86 では、手術不能時は 60 Gy 照射し、術後、辺縁切除または広範切除の場合は 44 Gy 照射、腫瘍内切除であれば 60 Gy 照射とした。EICESS 92 では、腫瘍巣に 44 Gy 照射し、10 Gy の boost を照射している。術後は 44 Gy か 54 Gy を照射している。5 年無病生存率は肋骨 60 %、肩甲骨 37 %、椎骨 32 % と原発部位により異なっていた。局所再発をした 14 例中 10 例の詳細を検討したところ、照射野が適正に設定されずに照射野の辺縁、外から再発している症例などがあることから、照射野を適正に設定することによりさらに局所治療の成績は改善するだろうと述べている。

Schamberger ら²⁾ の解析によると、1988～1992 年 (INT 0091) までと 1995～1998 年 (POG 9354) までの臨床試験に登録された 869 例のうち胸壁原発は、98 例で、5 年無イベント生存率 (EFS) は 56 % で、全部位の 5 年 EFS 64 % と有意差は認めなかった。胸壁原発例で、初期化学療法前に腫瘍切除し、その後に放射線治療が行われたのは 17 例 (70.8 %) であった。一方、初期化学療法後に腫瘍切除した 62 症例のうちその後に放射線治療が行われた症例は 25 例 (40.3 %) であり、初期全身化学療法を先行し、後に腫瘍切除したほうが放射線治療を必要としない割合が高かった。胸壁への放射線照射は、二次がんの発症や慢性の肺線維症などの肺疾患、心筋疾患、冠動脈疾患などを発症する危険性がある。切除縁に腫瘍細胞を認めなかった場合は、放射線治療を加えることによる EFS の改善は認められなかった。

以上より、全身化学療法を先行すれば、胸壁腫瘍に対する広範切除が可能となる確率が高くなり、その結果、術後の放射線治療を必要とすることが少なくなり^{2,3)}、二次がんや慢性の肺線維症などの肺疾患、心筋疾患、冠動脈疾患などの発症の危険性を少なくできる。ただ、これらの臨床研究は対象症例が少ないため、今後さらに対象症例を増やし検討する必要がある。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“Ewing sarcoma” AND “chest wall”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) Schuck A, Hoffman J, Rübe C, et al. Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1001-6. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Shamberger RC, LaQuaglia MP, Gebhardt MC, et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy. *Ann Surg* 2003; 238: 563-8. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Shamberger RC, Laquaglia MP, Krailo MD, et al. Ewing sarcoma of the rib: results of an intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1154-61. (エビデンスレベル IVa)

脊椎原発の限局例に対する適切な局所治療は？

推奨
グレード **C**

脊椎原発の Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) は、治癒切除が不可能な症例が多く予後不良であった。腫瘍体積、原発部位、照射線量に関しては、無病生存率には影響しなかった。発症部位により手術適応が異なり、症例数も少ないため明確な推奨はできないが、化学療法を主体に放射線照射、手術療法を組み合わせた治療が行われている。 (エビデンスレベル III)

背景・目的

脊椎原発の ESFT に対する治療は、外科治療や放射線治療に制限があり、十分に局所制御ができるとは限らないため予後不良といわれている。脊椎原発の ESFT の治療成績と局所治療、再発の形態に関して検討した。

解説

1981～1999 年までに CESS 81, CESS 86, EICESS 92 での治療成績、放射線治療後の局所再発に関して報告¹⁾ されている。脊椎原発は 116 例で、このうち限局例は 87 例、転移例は 27 例であった。(仙骨原発は除く) 局所治療は手術または放射線治療 (46～60 Gy) のみ、手術+放射線照射 (44～54 Gy, 術前または、術後照射) が行われた。

腫瘍体積の違い、原発部位の違い、照射線量の違いは、無病生存率 (DFS) に影響がなかった¹⁾。局所治療に関しても、放射線治療のみ、手術療法のみ、照射線量の違いによる再発率の差は認められなかった。手術療法においては、広範切除できた例は再発しなかったが、辺縁切除例や腫瘍内切除例は再発を認めており、広範切除を行うことは重要だと考えられる。

14 例の局所再発症例を検討すると、13 例は照射野内、1 例は辺縁からの再発であった。脊椎原発例はほとんど治癒切除できない。放射線照射された脊椎原発例の予後は、放射線照射が行われた他の原発部位の予後と同等と考えてよい。局所再発症例のほとんどは照射野からの発症であった。

仙骨を解析対象に入れた報告^{2,3)} では、脊椎の他部位と仙骨を比較すると明らかに仙骨は不良であり、再発後の生存例はいない。このように予後が不良な原因としては、十分な外科療法、放射線治療ができないことが原因の一つである。

以上より、限られた文献の検討であるが、脊椎原発例は外科的治癒切除ができる症例が非常に少ない¹⁻³⁾。このために脊椎原発例全体では、他の部位よりも予後は不良である。他の部位と同様に治癒切除が不可能な症例は予後不良であるが、腫瘍体積、原発部位、照射線量に関しては DFS には影響しなかった。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “Ewing sarcoma” AND “vertebrae” OR “spine” 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) Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1562-7. (エビデンスレベル III)
- 2) Bacci G, Boriani S, Balladelli A, et al. Treatment of nonmetastatic Ewing's sarcoma family of tumors of the spine and sacrum: the experience from a single institution. *Eur Spine J* 2009; 18: 1091-5. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH, et al. Spinal and paraspinal Ewing tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1463-71. (エビデンスレベル IVa)

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？

推奨
グレード

B

限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍の初回化学療法の反応性と術後組織学的奏効度は予後と相関する。 (エビデンスレベル III)

背景・目的

予後因子は、部位、年齢、病期、腫瘍体積、初回化学療法への反応性などが挙げられる。特に初回化学療法に対する組織学的奏効度の予後との相関について検討した。

解説

Picci ら¹⁾ は、限局性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) の 118 例の初回化学療法の反応性の術後組織学的奏効度を Grade I から III まで分類し (表 1)、予後との相関を検討した。全範囲で壊死を認める Grade III では、5 年無病生存率 (DFS) は 95 % であった。一方、Grade I、Grade II での 5 年生存率は 34 % と 68 % と有意差を認めた。

Wunder ら²⁾ は表 2 の分類を用いて、限局性 ESFT の 74 例の初回化学療法の反応性 (術後組織学的奏効度) と 5 年 DFS を比較した。5 年生存率は 14 例の Grade I は 0 %、16 例の Grade II は 37.5 %、44 例の Grade III と IV は 84 % と有意な差を認めた。

Bucci ら³⁾ は、限局性 ESFT の 174 例の初回化学療法の組織学的奏効度と DFS を比較検討した。110 例の組織学的奏効度が良好例 (Grade II、III) の 5 年 DFS は 77 %

表 1 外科的切除標本における術前化学療法の効果判定 (Picci ら)¹⁾

Grade	効果
Grade I	肉眼的所見で生存腫瘍細胞の結節が、少なくとも 1 つ以上認める。腫瘍細胞の結節は、10 倍率で一視野を超える大きさである。
Grade II	肉眼的所見で生存腫瘍細胞の結節が、少なくとも 1 つ以上認める。腫瘍細胞の結節は、10 倍率で一視野を超えない大きさである。または、10 倍率で、腫瘍細胞の結節が、1 つ以上散在しており、その面積の合計が 10 倍率で一視野を超えない大きさである。
Grade III	肉眼的所見で生存腫瘍細胞の結節を認めない。腫瘍細胞の結節が、散在しているのを、認めない。

表 2 外科的切除標本における術前化学療法の効果判定 (Wunder ら)²⁾

Grade	効果
Grade I	ほとんど壊死像は認めない。
Grade II	壊死像は 50~90% 程度認める。
Grade III	壊死像は 90~99% 程度認め、活動性のある腫瘍細胞は、散在するのみ。
Grade IV	壊死像は 100% で、活動性のある腫瘍細胞は、認めない。

で、65例の不良例（Grade I）は28%と有意差を認めた。

Sulgaら⁴⁾は、86例のESFT患者に対して初回化学療法を行い、67例で術後組織学的奏効度を検討できた。組織学的奏効度の良好例は33例、不良例は34例で、それぞれ5年全生存率は80.2%、41.7%、5年DFSは68.8%、51.3%であった。

以上より、後方視的検討であるが、初回化学療法による術後組織学的奏効度はそれぞれの症例における化学療法への反応性を反映しており、予後とも相関すると考えられる。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“Ewing sarcoma” AND “prognostic factor”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) Picci P, Eöbling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1553-9. (エビデンスレベル IVa)
- 2) Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1020-33. (エビデンスレベル III)
- 3) Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic Factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4-11. (エビデンスレベル III)
- 4) Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2001; (392): 394-9. (エビデンスレベル IVb)

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？

推奨
グレード **C**

診断時の末梢血や骨髄血中の腫瘍細胞特異的な融合遺伝子により検出される微小な腫瘍細胞の存在や自家造血幹細胞移植時の輸注細胞中への腫瘍細胞混入と予後の関係に関しては、検討された症例数が少なく、かつ多くは後方視的研究であるため、予後に与える影響については明確な結論は得られていない。 (エビデンスレベル IV)

背景・目的

限局性 ESFT の診断時あるいは治療中の骨髄中の微小転移や末梢血中の循環腫瘍細胞が全身再発に関係するか検討した。

解説

Schleiermacher ら^{1,2)} は、ESFT 患者 172 人 (限局例 125 例, 転移例 47 例) の診断時の末梢血または骨髄血中の融合遺伝子 (*EWS/FLI-1* または *EWS/ERG*) を RT-PCR 法で検索した。骨髄検査が行われた転移例 39 例中 18 例 (46%) に陽性, 限局例 92 例中 18 例 (19%) に陽性であった。転移例に有意に高頻度に骨髄中に RT-PCR 法で融合遺伝子が検出された。骨髄中の融合遺伝子陽性例と陰性例の無病生存率 (DFS) を比較すると有意に陽性例が予後不良であったが、末梢血中の融合遺伝子陽性例と陰性例とでは DFS に有意差はなかった。

Avigad ら³⁾ は、限局性 ESFT 26 例で骨髄, 末梢血の *EWS/FLI-1* の検出が再発に関係する因子となり得るかどうかが検討している。診断時, 限局例 14 例の骨髄検査で RT-PCR 法で 6 例 (43%) に腫瘍細胞が検出されたが, DFS には関係しなかったとしている。一方, 治療終了時に骨髄または末梢血中腫瘍細胞が検出されることは, 再発の危険因子になり得ると報告している。この研究での予後不良因子は, 経過観察中の RT-PCR 法での腫瘍特異的融合遺伝子の検出が挙げられている。

Schleiermacher ら¹⁾ は、診断時の腫瘍細胞の有無は予後に関係すると報告しており, 観察期間や対象例数の違いによる可能性がある。

Yaniv ら⁴⁾ は自家造血幹細胞移植を行った 11 例に対し, 自家造血幹細胞中の腫瘍細胞混入を RT-PCR 法で検査したところ 11 例全例で陽性であった。移植後, 2 例のみ陰性となり生存しているが, 合併症で死亡した 2 例を除く 7 例は再発し死亡している。造血幹細胞採取時の腫瘍細胞の混入は, 移植後の再発に関係する可能性がある指摘している。

一方, Vermeulen ら⁵⁾ は, 大量化学療法時の自家末梢血幹細胞移植時における腫瘍細胞の混入と予後との関連を検討した。88 例のうち移植片への腫瘍細胞の混入が検出されたのは 8 例で, このうち再発をしたのは 4 例であった。このことより移植片への腫瘍細胞の混入は, 予後とは相関しないという報告をしており, 議論のあるところと考えられる。

以上より、骨髄血や末梢血中の腫瘍細胞の検出、輸注造血幹細胞中の腫瘍細胞の検出と予後との関係は議論のあるところで、一定の見解は得られておらず、今後、多施設での前方視的臨床研究が必要と考える。

検索式・参考にした二次資料

PubMedで“Ewing sarcoma” AND “micrometastasis” OR “molecular detection”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) Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 85-91. (エビデンスレベル III)
- 2) Fagnou C, Michon J, Peter M, et al. Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol* 1998; 16: 1707-11. (エビデンスレベル IVa)
- 3) Avigad S, Cohen IJ, Zilberstein J, et al. The predictive potential of molecular detection in the nonmetastatic Ewing family of tumors. *Cancer* 2004; 100: 1053-8. (エビデンスレベル IVa)
- 4) Yaniv I, Cohen IJ, Stein J, et al. Tumor cells are present in stem cell harvests of Ewing's sarcoma patients and their persistence following transplantation is associated with relapse. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 404-9. (エビデンスレベル IVa)
- 5) Vermeulen V, Ballet S, Oberlin O, et al. Incidence and prognostic value of tumor cells detected by RT-PCR in peripheral blood stem cell collections from patients with Ewing tumor. *Br J Cancer* 2006; 95: 1326-33. (エビデンスレベル IVa)

転移例に対する標準的化学療法は？

推奨
グレード

B

転移性腫瘍に対する満足すべき結果を得るような標準的治療はない。より強度を上げた治療を行っても治療成績はほぼ同様であり、限局例に用いられている化学療法レジメンを行うのが標準的である。
(エビデンスレベル III)

背景・目的

転移性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対する高い有用性を有する多剤併用化学療法は確立していない。各研究グループからの治療成績に関し考察する。

解説

転移性腫瘍に対する満足すべき結果を得るような標準的治療は報告されていない。ビンクリスチン (VCR) + ドキソルビシン (DXR) + シクロホスファミド (CPA) の VDC 療法とイホスファミド (IFM) + エトポシド (VP-16) の IE 療法, または VCR + ACD + IFM + DXR の VAIA 療法に外科治療, 放射線治療を行う集学的治療を行うと, 一時的に完全寛解か部分寛解にいたるが, 全生存率は 20 % 前後にとどまる^{1,2)}。

NCI³⁾ では, VDC と IE の交替療法と VDC 単独療法の前方向視的ランダム化比較試験を遠隔転移例 120 人に対して施行した。5 年無病生存率 (DFS) が 22 % とほぼ同様な結果で VDC, IE 交替療法と VDC 単独療法との間には有意な差はなかった。

Kushner ら⁴⁾ は, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で 36 例の ESFT に用量を強化した治療プロトコルである P6 高用量 CDV (CPA 4.2 g/m², DXR 75 mg/m², VCR 2 mg/m²) 療法と IE (IFM 1.8 g/m², VP-16 100 mg/m²) 療法を行った。原発部位に対する治療反応性は良好であったが, 全身転移例では予後の改善は得られなかった。

EICESS 92 臨床研究⁵⁾ では, HR 群を VCR + ACD + IFM + DXR の VAIA 療法と VP-16 + VCR + ACD + IFM + DXR の EVAIA 療法に振り分け, HR 群で転移の有無で分類すると, 転移群では VAIA 群に VP-16 を加えても有効性は証明できなかった。

Meiser ら⁶⁾ は, 転移例 60 例に対し標準的な VDC-IE 投与量に薬剤を増量し治療を行ったが, 6 年無病生存率 (DFS) は 28 % で, 7 % に治療関連死を認め, 9 % に二次がんを発症した。投与量を増量することは, 標準治療と比較し無効であったと報告している。

以上より, 転移例に対しての有効な化学療法は確立しておらず, 限局性に対する標準治療と有意差がない報告が多く, 現時点では限局例に対する標準治療を用いることが推奨される。

検索式・参考にした二次資料

PubMed で “Ewing sarcoma” AND “metastasis” AND “chemotherapy” 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) Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2873-6. (エビデンスレベル II)
- 2) Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 275-81. (エビデンスレベル III)
- 3) Grier HE, Krailo M, Tarbell N, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694-701. (エビデンスレベル II)
- 4) Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL, et al. Very high-dose short term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adult. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2796-804. (エビデンスレベル IVa)
- 5) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment — cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385-93. (エビデンスレベル II)
- 6) Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy—a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 894-900. (エビデンスレベル III)

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？

推奨
グレード **C**

骨や骨髄転移を認めた患者に対しての造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の治療成績は欧米より報告されているが、無病生存率を改善するというエビデンスは得られていない。

(エビデンスレベル IV)

背景・目的

骨や骨髄転移を認めた患者に対しての造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の、転移性 Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する有効性について検討した。

解説

欧米から数々の造血幹細胞移植併用大量化学療法に関する報告がされているが、未だ有効との報告はみられない。以下に報告例を述べる。

Stewart ら¹⁾ は、13 人の予後不良な患児に対し、VDCA [ビンクリスチン (VCR) + アクチノマイシン (ACD) + シクロホスファミド (CPA) + ドキソルビシン (DXR)] にエトポシド (VP-16) やイホスファミド (IFM), シスプラチン (CDDP) を含めた化学療法で初回治療を行っている。造血幹細胞移植併用大量化学療法として、メルファラン (L-PAM) 140~200 mg/m² に全身放射線照射 (TBI) 5 Gy を併用している。5 年の無病生存率 (DFS) は 21 % と不良であった。

Burdach ら²⁾ は、Meta EICESS 研究において 36 名の進行例に対し tandem L-PAM + VP-16 (tandem ME) と hyper L-PAM + VP-16 + TBI (hyper ME) の同種移植と自家移植を行い比較検討した。5 年 DFS は hyper ME, tandem ME ではそれぞれ 22 % と 29 % で有意な差を認めず、tandem ME ASCT (自家造血幹細胞移植) の有効性は証明できなかった。また TBI 併用レジメンにおいて治療による毒性死が多かった。

Meyers ら³⁾ は、前方視的検討による 23 人の診断時、骨、骨髄に転移のある患者に大量の L-PAM + VP-16 + TBI (12 Gy) を併用する研究を行った。最初に 5 コースの VCR + DXR + CPA の (VDC 療法) と IFM + VP-16 の (IE 療法) を交互に行い、末梢血幹細胞を採取し大量の L-PAM + VP-16 + TBI を併用する治療を行った。2 年 DFS は 20 % と低く効果は認められなかった。

最近、Oberlin ら⁴⁾ は、75 例の転移例に対し移植前処置に大量ブスルファン (BUS) に L-PAM を併用した ASCT の成績を報告した。5 年 DFS は 47 % であった。肺のみ転移の 44 例は 52 %, 骨のみ転移の 22 例は 36 % であった。骨髄転移のあった 23 例のうち生存例は 1 例のみであった。予後因子を多変量解析すると、年齢が 15 歳以上、診断時の発熱、骨髄転移が予後不良因子であった。このことから、肺のみ、骨のみの転移であれば大量化学療法は有効と考えられると報告している。

Gardner ら⁵⁾ は、ファーストラインとして ASCT を受けた 80 例、再発後受けた 36 例に関して多施設での後方視的解析を報告している。ASCT の前処置は TBI に CPA +