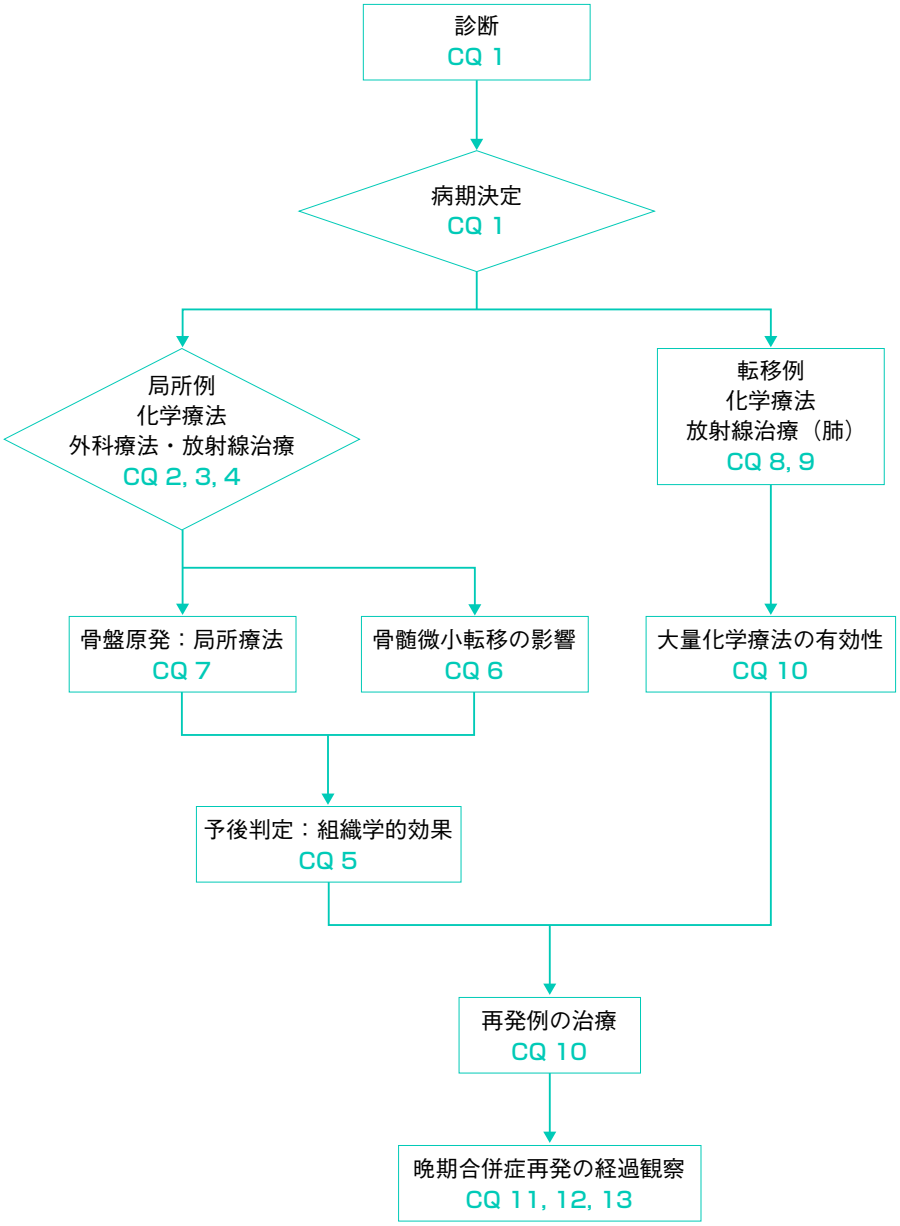
8章
ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

クリニカルクエスチョン一覧

▶ CQ1　ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の治療方針の決定に必要な分類と検査，診断のために必要な検査は
▶ CQ2　推奨される手術法（切除範囲）は
▶ CQ3　限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は
▶ CQ4　限局例に対する標準的化学療法は
▶ CQ5　限局例に対す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
▶ CQ6　限局例における骨髄への微小転移による全身再発への影響は
▶ CQ7　骨盤原発の限局例に対する適切な局所治療は
▶ CQ8　肺転移例に対する全肺照射は有効か
▶ CQ9　転移例に対する標準的治療は
▶ CQ10　再発例の治療法は
▶ CQ11　局所治療の晩期合併症は
▶ CQ12　化学療法による晩期合併症は
▶ CQ13　再発の経過観察の方法は

I アルゴリズム

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

Ⅱ はじめに

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing's sarcoma family of 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より確実となる。病期は，限局例（75%）と転移例（25%）に分類され，予後も明らかに異なっている。予後不良因子としては，体幹部，骨盤部，15歳以上，腫瘍体積 200 mL 以上，診断時から再発までの期間が 2 年以内，転移例などが挙げられる。

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，外科療法，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，骨盤部，脊椎などは外科療法，放射線治療を行い難い部位のため，集学的治療の工夫が必要である。

局所例は，原発部位に対する治療が重要で，外科療法の切除程度により放射線治療の照射線量も異なってくる。3〜5 年の無病生存率（DFS）は，70%前後である。

転移例に対する治療法は確立されておらず，予後は非常に不良である。転移部位は，肺，骨髄，骨が多く，一般に，転移例の中では，肺のみの転移は比較的予後が良いが，複数の部位に転移があると予後は不良である。3〜5 年の DFS は 20%前後である。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，抗がん剤や放射線治療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。

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の治療方針の決定に必要な分類と検査，診断のために必要な検査は

背　景

ESFT に対する診断は，基本的に腫瘍部位の生検の病理組織学診断，免疫組織学的診断により行われるが，近年は，ESFT の病理発生に関連する融合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。

限局性か転移性かにより ESFT の治療方針は異なってくる。ESFT が転移しやすい部位としては，骨髄，骨，肺が挙げられる。転移部位の検索には，単純 X 線，骨シンチグラフィー，骨髄穿刺，骨髄生検，computed tomography（CT），magnetic resonance imaging（MRI）などがあり，最近では FDG-PET（^{18}F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography）または FDG-PET/CT が転移部位の全身検索に用いられている。

推奨

CT，骨シンチグラフィー，MRI，骨髄穿刺，骨髄生検に加え FDG-PET，FDG-PET/CT の検査・生検による病理，細胞遺伝学的検査を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

確定診断には腫瘍部位の生検は必須であり，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開放生検の方がよい。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)]。ESFT は腫瘍細胞が小型類円形の小円形細胞腫瘍であり，通常の HE 染色標本のみでは神経芽腫，横紋筋肉腫などとの鑑別が困難な場合が多い。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 の可能性が高いが，CD99 は滑膜肉腫や非ホジキンリンパ腫や一部の消化管間質腫瘍にも陽性となる。CD99 以外に vimentin [3)]，neuron-specific enolase（NSE），S-100 蛋白，CD57（Leu-7），synaptophysin [4)] が陽性となる。

ESFT の細胞遺伝学的研究により，22 番染色体のバンド 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。特徴として，*EWS* 遺伝子のアミノ末端が他の

表 1　ESFT における染色体異常と融合遺伝子および出現頻度

染色体転座	融合遺伝子	*EWS* における割合（%）
t(11;22)(q24;q12)	*EWS-FLI1*	85
t(21;22)(q22;q12)	*EWS-ERG*	10
t(7;22)(q22;q12)	*EWS-ETV1*	まれ
t(17;22)(q12;q12)	*EWS-E1AF*	まれ
t(2;22)(q33;q12)	*EWS-FEV*	まれ

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 番染色体のバンド 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）。

ESFT の融合遺伝子である *EWS-FLI1*，*EWS-ERG*，*EWS-ETV1*，*EWS-FEV* などが検出されれば確定診断となる。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* を含む融合遺伝子を検索し診断を確定することを推奨する。

限局性か転移性かにより ESFT の治療方針は異なってくる。治療前，治療後の画像検査のガイドラインは，The Children's Oncology Group Bone Tumor Committee[7] から出されている。初診時には約 25%の症例が転移病変を有し，肺（50%），骨（25%），骨髄（20%）が好発部位である。一方，原発部位周囲のリンパ節転移は非常にまれである。骨髄転移の検索には骨髄穿刺や骨髄生検，骨転移の検索では骨シンチグラフィーや MRI，肺転移の検索には CT，全身検索には全身 MRI や FDG-PET が用いられている。最近の論文では，FDG-PET 単独よりも，FDG-PET に CT を加えた方が，より正確に転移部位の検索ができるという報告[8] もある。

以上より，治療方針決定に必要な分類は，限局性か転移性かを診断すべきで，転移部位の検索には，肺，骨，骨髄が好発転移部位であるため，CT，骨シンチグラフィー，MRI，骨髄穿刺，骨髄生検に加え FDG-PET，FDG-PET/CT の検査を行うことを推奨する。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. Ewing sarcoma　5,855 件
2. 1 × PET　65 件
3. 1 × *EWS-FLI1*　450 件

この中から本テーマに関連する 8 文献を選択した。
また，NCI PDQ®を参考にした。

文献

1) Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazard of the biopsy, revisited. Members of the Musclerskeletal Tumors Society. J Bone Joint Surg Am 1996 ; 78 : 656-63.
2) Ambros IM, Ambros PE, Strehl S, et al. MIC2 is 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.
3) Navarro S, Cavazzana AO, Llomobatt-Bosch, et al. Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral primitive neuroepithelioma. An immunocytochemical and ultrastructual analysis of two peripheral primitive neuroectodermal neoplasms. Arch Pathol lab Med 1994 ; 118 : 608-15.
4) Shanfeld 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.
5) Dellatre O, Zucman I, Prougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. Nature 1992 ; 359 : 162-5.
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.
7) Meyer JM, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging Guidelines for Children With Ewing arcoma and Osteosarcoma : A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer 2008 ; 51 : 163-70.
8) Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, et al. Significant benefit of multimodal Imaging : PET/CT Compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing Tumors. J Nucl Med 2007 ; 48 : 1932-9.

CQ2 推奨される手術法（切除範囲）は

背　景

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。

推奨

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対して，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ことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

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ず術後に放射線治療を追加し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

検索フィールド：PubMed
検索期間：2001 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
“Ewing sarcoma” AND “surgery” 1,267 件
この中から本テーマに関連する 2 文献を選択した。

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.
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.

CQ3 限局例における外科切除縁と放射線照射線量の関係は

背　景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）は放射線感受性が高い腫瘍であり，放射線治療は化学療法の導入以前より標準治療の一部として応用されてきた。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，手術の切除度合や初期（術前）化学療法の効果により臨床試験ごとに幅があるのが現状であり，各臨床試験における線量に関して検討した。

推奨

不十分な広範切除以下で初期（術前）化学療法の効果が不十分な場合や，辺縁切除，部分切除の場合は，術後照射を行うことが推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

Ozaki らは，ユーイング肉腫共同研究（CESS）-81・86・91 の外科療法情報が利用できる限局例 244 例を後方視的に検討している[1)]。局所再発率は，放射線治療単独例の 102 例中 15 例（15%）に対し，手術施行例 241 例中 10 例（4%）で有意に低かった。

根治切除例では遠隔転移は認められたが，局所再発はなかった。根治切除と広範切除（腫瘍反応層より 2〜3 cm 外側に切除縁を設定して切除）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して切除度合による局所再発を検討すると，適切切除では 177 例中 8 例（5%）であったのに対し，不適切切除では 67 例中 8 例（12%）と局所再発率に有意差を認めていた。

化学療法の組織学的治療効果と予後の関係では，CESS-86 で組織学的反応良好群の 10 年無病生存率（DFS）が 64%であったのに対し，組織学的反応不良群では 38%と差がみられたとの報告があり[2)]，組織学的治療効果も予後因子と考えられている。

Schuck らは，CESS-81・86，欧州ユーイング肉腫共同研究（EICESS）-92 の 1,058 人に対する切除縁と放射線治療との予後に関して検討している[3)]。広範切除後の非照射群における再発は，組織学的奏効度良好群 101 例中 1 例（1%）に対し，不良群では 25 例中 3 例（12%）と増加していた。広範切除後の術後照射群における再発は，組織学的奏効度良好群 89 例中 5 例（5.6%）に対し，不良群でも 59 例中 3 例（5%）であった。以上より広範切除であっても組織学的奏効度が不良な場合は，局所放射線治療が有効であると報告している。

広範切除以上で初期（術前）化学療法の効果が十分な場合は術後照射の必要性がなく，不十分な広範切除以下で初期（術前）化学療法の効果が不十分な場合や，辺縁切

除・部分切除の場合は，局所制御が良好な術後放射線治療を併用することが推奨される。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日
検索式：
“Ewing sarcoma” AND “radiotherapy”　781 件
この中から本テーマに関連のある 3 文献を選択した。
また，NCI PDQ®を参考にした。

文献

1) Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, et al. Significanse of Surgical Margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. Cancer 1996 ; 78 : 892–900.
2) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localised Ewing tumor of bones : Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1818–29.
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.

CQ4 限局例に対する標準的化学療法は

背　景

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）では，診断時に微小な転移を有していることが多いため，放射線治療や手術といった局所的な治療に加えて多剤併用化学療法を併用した集学的治療が必要である。標準的化学療法は，1980 年代から主に米国と欧州でそれぞれ大規模な臨床試験が行われ開発されてきた経緯がある。

推奨

限局例に対する化学療法はビンクリスチン（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（ETP）のうち 4〜6 剤を組み合わせた多剤併用化学療法が強く推奨される。ただし，適切な局所療法を併用することが必要である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解　説

米国国立がん研究所（NCI）による NCI-INT0091 において VCR＋DXR＋CPA＋ACD を組み合わせた VACD 療法と IE 療法（IFM＋ETP）の交替療法と VACD 単独療法との前方視的ランダム化比較試験が行われ，VACD＋IE 群の 5 年無病生存率（DFS）が 69%，VACD 単独群が 54%と，VACD＋IE 群で有意に治療成績の改善が得られた[1]。さらに，その後行われた米国小児がんグループ（COG）AEWS0031 では VDC＋IE 療法を治療期間圧縮（2 週間ごと）群と標準治療期間（3 週間ごと）群で比較した前方視的ランダム化比較試験で，治療期間圧縮群で 5 年無増悪生存率（PFS）が有意に改善し（73% vs. 65%，$P=0.048$），しかも，毒性は同等であった[2]。

欧州では，ユーイング肉腫共同研究（CESS）-86 により，四肢発症の標準リスク（SR）群に対する VCR＋ACD＋CPA＋DXR（VACA）や，体幹部発症の高リスク（HR）群に対する VCR＋ACD＋IFM＋DXR（VAIA）などの化学療法の有効性が示された[3]。また，欧州ユーイング肉腫共同研究（EICESS）の EICESS-92 により，四肢原発で腫瘍体積が 100 mL 以下を SR 群，体幹部原発もしくは腫瘍体積が 100 mL 以上を HR 群として，SR 群を VAIA 療法と VACA 療法に，HR 群を VAIA 療法と ETP＋VCR＋ACD＋IFM＋DXR（EVAIA）にランダマイズし比較した[4]。SR 群の VAIA 療法と VACA 療法の 5 年 DFS は 68%と 67%と有意差を認めなかったが，VACA 群で血液毒性が強く，SR 群では VAIA が推奨された。一方，転移を有さない HR 群では VAIA 療法と EVAIA 療法を比較すると，5 年 DFS はそれぞれ 44%，52%で，EVAIA 療法群の成績が良好であった。これにより，転移を認めない HR 群では，ETP を加え

た治療が推奨された。最近の Euro-Ewing 99 においては 4 剤（VCR＋IFM＋DXR＋ETP）を使用した VIDE 療法が寛解導入療法に使用されている。

米国ならびに欧州の限局性 ESFT 臨床研究においては，化学療法に加えて外科療法，放射線治療についても規定されており，適切な局所療法と化学療法の併用が治療成績を向上させるために重要である（局所療法については CQ2，CQ3，CQ7 参照）。

上述の通り，米国でも欧州でも限局性 ESFT に対する標準的化学療法においては ETP が使用されるようになってきたため，治療関連二次がんの増加に注意が必要である。以前は放射線照射野からの二次性腫瘍が主であったが，最近，米国からアルキル化剤やアントラサイクリンを増量した強化レジメンの使用により，二次性白血病，骨髄異形成症候群の発症が増加したことが報告された。一般的には ESFT の二次性白血病の発生率は 1～2％であると考えられているが，Bhatia らは，強化レジメン（regimen C）により二次性白血病，骨髄異形成症候群の累積発症率が 5 年で 11％に上昇していることを明らかにした[5]。強化レジメンでは ETP の増量はされておらず，アルキル化剤（CPA，IFM），アントラサイクリン系（DXR）の強化が二次性白血病，骨髄異形成症候群の発症に関与したものと考えられた。また，アルキル化剤の増量による治療成績の改善はみられなかった。欧州からは，ETP を含んだレジメン（EVAIA）による 5 年二次性腫瘍累積発症率が 1.7％であるのに対し，ETP を含まないレジメン（VAIA，VACA）で治療を受けた群の 5 年二次性腫瘍累積発症率が 0％であったことから ETP が二次性腫瘍の発症にかかわっている可能性が示唆されたが，統計学的な有意差はみられなかった[6]。

以上から，二次性白血病・骨髄異形成症候群の問題はあるが，限局性 ESFT に対しては，ETP を加えた化学療法の有効性は明らかであり，米国では 2 週間間隔の VDC＋IE 療法が，欧州では SR 群には VAIA 療法，転移を有しない HR 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

検索フィールド：PubMed
検索期間：1995 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
1. Ewing sarcoma　3,616 件
2. 1 × chemotherapy　1,429 件
3. 2 × clinical trial　211 件

この中から本テーマに関連する 6 文献を選択した。

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.
2）Womer RB, West DC, Krailo M, et al. Randomized controlled trial of Interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma : A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012 ; 30 : 4148-54.
3）Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localised Ewing tumor of bones : Final results of the co-

operative Ewing's sarcoma study CESS86. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 1818-29.
4) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of 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 add to standard treatment in high-risk patientnts. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4385-93.
5) Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone : A report from the Children's Oncology Group. Blood 2007 ; 109 : 46-51.
6) Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, et al. Second malignancies after ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. Ann Oncol 2001 ; 12 : 1619-30.

CQ5 限局例に対す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

背　景

化学療法に対する組織学的治療効果は，治療反応性を反映するものと考えられ，主に欧州の臨床研究において組織学的治療効果と予後との相関について検討されてきた。

推奨

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の初回化学療法後の組織学的治療効果は予後と相関する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

解　説

イタリアの Picci らは，1997 年に限局性 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 までに分類し，予後との相関を後方視的に検討した[1]。彼らは全範囲で壊死を認める grade Ⅲ では 5 年無病生存率（DFS）は 95％であったが，grade Ⅰ（壊死が 50％未満），grade Ⅱ（壊死が 50～90％）の 5 年 DFS はそれぞれ 34%，68％であり統計学的に有意差を認めたと報告した。

1998 年に米国のスローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）から Wunder らが，限局性 ESFT の初回化学療法の反応性の術後組織学的奏効度と，5 年 DFS を後方視的に比較した[2]。彼らは 14 例の grade Ⅰ の 5 年 DFS は 0%，16 例の grade Ⅱ の 5 年 DFS は 37.5 ％であり，44 例の grade Ⅲ（壊死が 90～99 ％）と grade Ⅳ（壊死が 100%）の 5 年 DFS は 84％と有意に良好であると報告した。

Paulussen らは，2001 年に欧州での 301 名を対象とした大規模な臨床研究（CESS 86）にて組織学的反応良好群の 10 年 DFS が 64％であったのに対し，組織学的反応不良群においては 38％と差がみられたと報告し，組織学的奏効度は予後に密接に関連する可能性が高いと考えられた[3]。残念ながら米国小児がんグループ（COG）の大規模臨床研究では術後組織学的奏効度と予後との関連は報告されていない。

Dunst らは欧州ユーイング肉腫共同研究（EICESS）において，広範切除を受けた限局性 ESFT の組織学的奏効度と局所再発の関連について後方視的に検討した[4]。外科療法のみの群においては広範切除＋組織学的反応良好群の局所再発は 1％であったのに対し，広範切除であっても組織学的反応不良群においては局所再発率が 12％となることを報告している。また，彼らは広範切除＋組織学的反応不良群に対して，術後放射線治療を加えた群では局所再発率は 6％と低下することを示した。術前化学療法の組織学的奏効度が局所再発の制御においても重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

Hawkins らは ESFT における FDG-PET/CT による治療反応性の評価を行い，SUV（standardized uptake value）2 が 2.5 未満の症例では 4 年無増悪生存率（PFS）が 72％であったのに対し，2.5 以上の症例では 27％と有意に不良であることを報告した[5]。また，組織学的奏効度とは 68％で相関した。しかし，PET/CT による治療効果判定が，組織学的治療効果判定に代替できるものかどうかは，今後，前向き研究において検証されなければならない。

いずれの研究も後方視的解析であり，選択バイアスが加わっている可能性もあるため，エビデンスレベルは高くはないが，術前化学療法の組織学的奏効度はそれぞれの症例における化学療法の反応性を反映しており，予後とも相関するものと考えられる。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1995 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
①文献 1，5 に関して
1. Ewing sarcoma　3,616 件
2. 1 × prognostic factor　89 件

②文献 2，4 に関して
1. Ewing sarcoma　3,616 件
2. 1 × histological response　39 件

③文献 3 に関して
1. Ewing sarcoma　3,616 件
2. 1 × localized　209 件
3. 2 × clinical trial　30 件

これらの中から本テーマに関連のある 5 文献を選択した。

文献

1）Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factoer in localized Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin oncol 1997 ; 15 : 1553-9.
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 Surge Am 1998 ; 80 : 1020-33.
3）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.
4）Dunst J, Schuck A. Role of Radiotherapy in Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 2004 ; 42 : 465-70.
5）Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al.［18F］Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8828-34.

CQ6 限局例における骨髄への微小転移による全身再発への影響は

背　景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に特異的な融合遺伝子（*EWS/FLI1* または *EWS/ERG*）が報告されて以来，診断時の末梢血や骨髄血中に腫瘍細胞特異的な融合遺伝子が検出されることが報告されている。診断時の骨髄や末梢血中に検出される微小な腫瘍細胞の存在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。

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を検索した。

推奨

限局例における骨髄での融合遺伝子の検出が全身再発に影響するかどうかは，明らかでない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

Delattre ら[1] により ESFT に特異的な融合遺伝子（*EWS/FLI1* または *EWS/ERG*）が報告されて以来，骨髄，末梢血中にもこれらの融合遺伝子が検出されることが報告[2, 3] され，それらの症例の予後に関して，後方視的な解析による報告がされている。

Fagnou ら[4] は，67 例の ESFT 患者（限局例 44 例，転移例 23 例）において，診断時に骨髄または末梢血中の融合遺伝子（*EWS/FLI1* または *EWS/ERG*）の有無を RT-PCR 法を用いて検査し，予後との関係に関して検討した。骨髄中の陽性例（限局例 8 例，転移例 6 例）の方が陰性例より全生存率（OS）は有意に低かったが，末梢血中の有無は OS には影響しなかった。

Schleiermacher ら[5] は，後方視的に ESFT 患者 172 人（限局例 125 例，転移例 47 例）の診断時の骨髄または末梢血中の融合遺伝子（*EWS/FLI1* または *EWS/ERG*）を RT-PCR 法で検索した。骨髄検査では融合遺伝子は転移例 39 例中 18 例（46%），限局例 92 例中 18 例（19%）に検出され，転移例で有意に高頻度であった。骨髄中の融合遺伝子の陽性例と陰性例を無病生存率（DFS）で比較すると，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は，陽性例と陰性例との比較では DFS に有意差はなかった。この中で，診断時の融合遺伝子の有無は予後に関係していると報告されているが，予後との関連性は観察期間や対象例数の違いによるものである可能性がある.

Avigad ら[6] は，限局性 ESFT26 例で，骨髄，末梢血の *EWS/FLI1* の検出が，再発に関係する因子となりうるかどうかを検討している。診断時，14 例に骨髄検査を試行，

うち6例（43%）にRT-PCR法で*EWS/FLI1*が検出されているが，DFSには関係しなかったと報告している。一方，治療終了時に，骨髄または，末梢血中の融合遺伝子が検出されることは，再発の危険因子になりうると報告している。この研究は，治療終了後経過観察中のRT-PCRでの融合遺伝子陽性を予後不良因子に挙げている。

以上のように，診断時に末梢血や骨髄血中のESFTに特異的な融合遺伝子をRT-PCR法により検出することで明らかとなる微小な腫瘍細胞の存在が，予後に関係するかに関しては議論のあるところである。論文数が少なくいずれも後方視的な報告であり，検討された症例数も少ないため，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。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990年1月1日～2014年3月31日
検索式：

1.	Ewing sarcoma	5,850件
2.	1 × bone marrow metastasis	60件
3.	2 × RT-PCR	17件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。
なお，NCI PDQ®を参考にした。

文献

1）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.
2）Pfleiderer C, Zoubek A, Gruber B, et al. Detection of tumour cells in peripheral blood and bone marrow from Ewing tumour patients by RT-PCR. Int J Cancer 1995 ; 64 : 135-9.
3）West DC, Grier HE, Swallow MM, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 583-8.
4）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. Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1707-11.
5）Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, et al. Increased risk systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells inlocalized Ewing tumor. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 85-91.
6）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.

CQ7 骨盤原発の限局例に対する適切な局所治療は

背　景

骨盤原発のユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対する治療は，外科療法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に予後不良といわれている。骨盤原発の ESFT の治療成績について検討した。

推奨

骨盤原発の ESFT は，安全な切除縁が確保できれば術後患肢機能，局所制御はある程度計算でき，切除を行うことが考慮される。ただし，生命予後については，切除が可能でも術前化学療法の効果が不十分な症例では不良である。放射線単独治療のみに比べると，切除術を行った方が予後良好と考えられるが，厳密にはランダム化比較試験による検証が必要である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

Bacci らは 77 例の限局例骨盤 ESFT に集学的治療を行い，局所治療として手術のみ 5 例，放射線治療のみ 60 例，手術と術後照射を 12 例に行った。19 例に局所再発，24 例に遠隔転移を認め，5 年無病生存率（DFS）は 45％で，骨盤外発生のものと比べて予後不良であったと述べている[1)]。

Rödl らは 35 例の骨盤発生の ESFT に対し手術と放射線治療（術前あるいは術後）を施行した症例を検討し，限局例での 5 年累積生存率は 49％であったとしている。局所再発は辺縁切除例のみから 2 例に発生したと報告しており，骨盤例においても可能であれば広範切除が重要と考えられる[2)]。

Donati らは，56 例の遠隔転移のない骨盤原発 ESFT の治療成績について報告し，局所再発率は手術例（補助的放射線治療例を含む）で 17.4％，放射線治療のみでは 33.3％であり，5 年 DFS は手術例（補助的放射線治療例を含む）で有意に良好で 73.9％，放射線治療のみでは 30.3％であったとしている[3)]。腫瘍体積，原発部位は DFS に有意な影響がなかったとしているが，腫瘍体積の小さな症例では手術が，腫瘍体積の大きな症例では放射線治療のみが選ばれる傾向があり，厳密には，手術と放射線治療のどちらもランダム化比較試験による検討が必要であるとしている。また補助的放射線治療の効果については，術前照射は腫瘍の縮小により，局所の根治性を高めることが期待できるとしているが，十分な切除縁が得られなかった場合の補助的照射の効果は期待できない可能性があると述べている。

限られた文献の検討であるが，いずれの報告においても，骨盤原発の ESFT の治療の最も重要なものは化学療法としているが，局所治療については安全な切除縁が確保で

きるものであれば，手術が望ましいとしている。安全な切除縁が確保できない場合，術前の放射線治療が奏効すれば手術可能になる場合がある。放射線治療のみによる治療は，手術不能な患者に対してのみ考慮されてもよいと考えられる。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2001 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
“Ewing sarcoma” AND “pelvic”　　197 件
この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。

文献

1）Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. J Pediatr Hematol Oncol 2003 ; 25 : 118-24.
2）Rödl RW, Hoffmann C, Gosheger G, et al. Ewing's sarcoma of the pelvis : combined surgery and radiotherapy treatment. J Surg Oncol 2003 ; 83 : 154-60.
3）Donati D, Yin J, Di Bella C, et al. Local and distant control in non-metastatic pelvic Ewing's sarcoma patients. J Surg Oncol 2007 ; 96 : 19-25.

CQ8 肺転移例に対する全肺照射は有効か

背　景

転移性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の肺転移例に対し，全肺照射による生存率への寄与を検討した。

推奨

肺転移のある患者では，全肺照射による生存率の向上が示唆される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

Paulussen らは，1990～1995 年までの欧州ユーイング肉腫共同研究（EICESS）に登録された肺または胸膜に転移を認めた 171 人に対し，14 歳以下は 15 Gy，14 歳以上は 18 Gy の全肺照射の施行例と非施行例との予後の比較を行った[1]。5 年無病生存率（DFS）は全肺照射施行例の 40％に対し，非施行例は 19％と全肺照射を行った方が有意に高かった（$P<0.05$）。

全肺照射の合併症として考えられているのは，肺機能低下や肺炎，胸郭成長障害および心機能への影響である。Bölling らは，1990～1999 年までに EICESS-92 に登録された肺転移を認めた 99 例に関して後方視的検討を行った[2]。この研究では，肺転移のある症例は，化学療法で病巣がコントロールされていても両側の全肺照射（14 歳未満は 14 Gy，14 歳以上は 18 Gy）を推奨している。照射線量が 12～21Gy であったこの研究では，全肺照射例に対して肺機能検査を行っている。検査を行った 28 例中 12 例（43％）の患者は，特に肺機能異常は認めなかったが，残りの 16 例（57％）では何らかの肺機能異常を認め，うち 2 例は重症であった。肺機能異常の出現率は照射線量による差は認めなかった。この研究でも 5 年全生存率（OS）は，全肺照射例の方が非照射例より良好（61％ vs. 49％，$P=0.036$）であった。

近年の放射線治療の進歩により，全肺照射においても強度変調放射線治療（intersity modulated radiation therapy：IMRT）による心臓線量の低減が報告されている[3]。

以上より，肺転移を併発した患者では，化学療法の治療効果にかかわらず，全肺照射を実施した方が予後は良好な傾向にある。全肺照射を行う場合は，12～14 Gy が照射線量として提案される。しかし，放射線治療による肺機能異常の出現率は 50％を超える報告もあり，十分注意する必要がある。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1990 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
“Ewing sarcoma” AND “pulmonary metastasis” AND “radiotherapy”　34 件
この中から本テーマに関連する 3 文献を選択した。
なお，NCI PDQ®を参考にした。

文献

1）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.
2）Bölling T, Schunk A, Paulessen M, et al. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. Strahlenthr Onkol 2008 ; 184 : 193-7.
3）Kalapurakal JA, Zhang Y, Kepka A, et al. Cardiac-sparing whole lung IMRT in children with lung metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 ; 85 : 761-7.

CQ9 転移例に対する標準的治療は

背　景

現時点において転移例に対して高い有効性が期待できる化学療法は存在しない。欧米の臨床研究において，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）による VDC 療法とイホスファミド（IFM）＋エトポシド（ETP）による IE 療法の交替療法，もしくは VCR＋アクチノマイシン（ACD）＋IFM＋DXR による VAIA 療法に外科療法，放射線治療を組み合わせた集学的治療を行うと一時的に寛解，もしくは部分寛解に至るが，全生存率（OS）は 20％前後と不良である[1, 2]。造血細胞移植併用大量化学療法が行われているが，治療成績が改善したという明らかなエビデンスは得られていない．転移例に対する自家造血細胞移植（autologus stem cell transplantation：ASCT）を併用した大量化学療法の有効性について検討した．

推奨 1

転移例に対して有効な標準的治療は確立してない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説 1

米国では 2004 年に Miser らが転移を有するユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）症例 120 人に対し VCR＋ACD＋DXR＋CPA 療法と IE 療法の交替療法と，VCR＋ACD＋DXR＋CPA 単独療法の前方視的ランダム化比較試験を行い，IFM＋ETP を加えても治療成績は改善しなかったと報告した[1]。ただし，この研究では毒性（治療関連死亡，二次がん）についての差はみられなかった。その後，彼らは，転移性 ESFT60 例に対し，標準的な VACD＋IE 療法の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％で治療成績の改善は認めなかった。また，7％に治療関連死を認め，9％に二次がんを発症し，薬剤投与量の増量による治療の強化は，標準治療と比較し無効であったと報告している[3]。

スローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）の Kushner ら[4] は，36 例の ESFT に用量を強化したレジメンである P6 高用量 CDV（CPA 4.2 g/m^2，DXR 75 mg/m^2，VCR 2 mg/m^2）と IE（IFM 1.8 g/m^2，ETP 100 mg/m^2）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。

欧州ユーイング肉腫共同研究（EICESS）の EICESS-92[5] においても，高リスク群を VAIA 療法と ETP を加えた EVAIA 療法に振り分け，転移例について検討したところ，転移群では EVAIA 療法の有効性は証明できなかった。

Euro-Ewing 99 R3[6] により初発時に多発転移を有する群に対する 6 コースの VCR＋

IFM＋DXR＋ETP 療法（VIDE），1 コースの VCR＋ACD＋IFM（VAI），外科療法＋放射線治療による局所制御，大量化学療法からなる集学的治療の効果が検討された。3 年 DFS は 27％で，多変量解析によりリスク因子が明らかにされた。リスク因子として，年齢が 14 歳以上，腫瘍体積が 200 mL 以上，2 つ以上の骨転移，骨髄転移に加えて肺転移の存在が挙げられた。それぞれポイント化しスコアを算出すると，スコア 3 以下の症例の無イベント生存率（EFS）は 50％，スコア 3 以上 5 未満の症例の EFS は 25％，スコア 5 以上の症例の EFS は 10％であった。このような手法により非常に予後不良な超ハイリスク群を早期に明らかにし，新規の治療を臨床試験として試みていくことも治療成績を向上させるために重要であると考えられる。

以上より，転移例に対する有効な化学療法は確立されておらず，欧米の臨床研究では，化学療法を強化しても，限局例に対する標準的化学療法と差を認めないことから，現時点では限局性に用いられている標準的化学療法を行うことが多い。

推奨 2

転移例に対して，化学療法に反応性が良く，移植時に完全寛解の場合は，自家造血細胞移植併用大量化学療法を行うことは有効である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解説 2

造血細胞移植併用大量化学療法は，現在でも有効性に関しては議論のあるところである。欧米から数々の造血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，いずれも少数例の後方視的解析による報告が多い。

1990 年代に行われた全身放射線照射（total body irradiation：TBI）を併用した大量化学療法の成績では，Meyers ら[7] が，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メルファラン（MEL），ETP，TBI（12 Gy）を併用した治療を行ったが，2 年無病生存率（DFS）は 20％と効果は認められなかった。また Burdach ら[8] は，meta EICESS において 36 名の進行例に対し tandem（2 回または複数回）MEL/ETP（tandem ME）と hyper MEL/ETP/TBI（hyper ME）の自家移植と同種移植を行い比較検討した。5 年無イベント生存率（EFS）は，tandem ME，hyper ME では，それぞれ 29％と 22％で有意な差を認めず，tandem ME ASCT の有効性は証明できなかった。また TBI 併用レジメンおいては，治療による毒性死が多かった。

一方，2000 年代に報告された臨床研究では，大量化学療法施行例の内，予後不良例や転移例などでも化学療法に反応性が良く，CR 時に移植した症例は，治療成績の改善を認めたという報告[9-11] もみられる。Oberlin ら[9] は，75 例の転移例に対し移植前処置に大量ブスルファン（BU）に MEL を併用した ASCT の成績を報告した。5 年 DFS は 47％で，肺のみ転移 44 例は 52％，骨のみ転移 22 例は 36％であったが，骨髄転移 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，または，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。

大量化学療法には様々な薬剤が用いられているが，BU，MELを用いた前処置が良い成績[9, 10]を得ている。Tandem ASCTの適応に関しては，局所治療ができない症例に効果があるという報告[12, 13]がある。

同種造血細胞移植の報告では，Tielら[14]が，欧州骨髄移植グループ（EBMT）とmeta EICESSに登録された同種細胞移植87例を後方視的に解析している。移植前処置の大量化学療法に関して50例のRIC（reduced-intensity conditioning）群と37例のHIC（high-intensity conditioning）群に分けて予後を比較検討している。HIC群よりRIC群の方が移植合併症死は減少したが，移植後再発死が増加しRIC群での治療成績の改善は認められず，現時点では，臨床的に効果のあるGvETE（graft-versus Ewing tumor effect）は観察されなかったと報告している。

以上の結果から全ての転移例に自家造血細胞移植併用大量化学療法は推奨できるだけの十分な根拠がない。後方視的であるが，移植時に転移巣も含め完全寛解例に対するASCTの有効性の報告はある。

検索式・参考にした二次資料

検索式・参考にした二次資料
検索フィールド：PubMed
検索期間：1995年1月1日～2014年3月1日
検索式：

1.	Ewing sarcoma	3,616件
2.	1 × chemotherapy	1,429件
3.	2 × metastatic	442件
4.	3 × high dose	77件

この中から本テーマに関連する14文献を選択した。

文献

1) Miser JS, Krailo MD, Tarbel 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.
2) Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic（stage IV）Ewing tumor : survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol 1998 ; 9 : 275-81.
3) 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.
4) Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL, et al. Very high-dose short term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectdermal tumors, including Ewing's sarcoma.in children and young adult. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2796-804.
5) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of 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 add to standard treatment in high-risk patients. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4385-93.
6) Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma : results of the Euro-EWING 99 trial. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 3284-91.

7) Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2812-20.
8) Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, et al. High dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors : results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3072-8.
9) Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Société Française des Cancers de l'Enfant : Impact of high-Dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors : a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3997-4002.
10) McTiernan A, Driver D, Michelagnoli MP, et al. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. Ann Oncol 2006 ; 17 : 1301-5.
11) Diaz MA, Lassaletta A, Perez A, et al. High-dose busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in high-risk Ewing sarcoma patients : a long-term follow-up single-center study. Pediatr Hematol Oncol 2010 ; 27 : 272-82.
12) Burke MJ, Walterhouse DO, Jacobsohn DA, et al. Tandem high-dose chemotherapy with autologous peripheral hematopoietic progenitor cell rescue as cosolidation therapy for patients with high-risk Ewing family tumors. Pediatr Blood Cancer 2007 ; 49 : 196-8.
13) Rosental J, Bolotin E, Shakhnovits M, et al. High-dose therapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with poor prognosis Ewing family tumors. Bone marrow transplant 2008 ; 42 : 311-8.
14) Thiel U, Wawer A, Wolf P, et al. No improvemrnt of survival with reduced versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. Ann Oncol 2011 ; 22 : 1614-21.

CQ10 再発例の治療法は

背　景

再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）の全体的な予後は非常に不良であり5年全生存率（OS）は13～17%程度である[1-4]。Rodriguez-Glindoらは，診断後2年以内の再発例の5年OSは5%と不良であるが，2年以後の再発例では5年OSは34.9%と比較的良好であったと報告した[1]。Bacci[2]，Stahl[4]，Barker[5]らも同様の報告をしており再発までの期間が最も重要な予後因子と考えられる。また，局所もしくは遠隔の孤発性再発よりは局所＋複数の遠隔転移を有して再発する方が予後不良である[3, 4]。

推奨

再発ESFTに対する有効性が高い標準的治療は確立していない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

再発例に対しては，標準的化学療法は確立していないが，一般的にはビンクリスチン（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（ETP）などを組み合わせたVACD＋IE療法やVCR，ACD，IFM，DXRを組み合わせたVAIA療法などの標準的化学療法に放射線治療や外科療法を組み合わせて行われることが多い。しかし，DXRは，初発時に十分な化学療法が行われた再発症例に対しては心筋毒性を考慮すると使用が困難であることが多い。再発時には腫瘍の化学療法抵抗性も強くなっているため，上述したように予後は非常に不良である。

エビデンスレベルは低いが，有効性が期待できる可能性がある化学療法はいくつか検討されている。米国のVan Winkleらの報告によれば，IFM＋ETPに白金製剤であるカルボプラチン（CBDCA）を加えたICE療法の奏効率は48%，2年OSは33%であった[6]。その他には，イリノテカン（CPT-11）とテモゾロミド（TMZ）の併用療法[7]，CPAとトポテカンの併用療法[8]（TC療法），ゲムシタビン（GEM）とドセタキセルの併用療法[9]などの有効性が報告されている。

米国のBarkerらは，後方視的に55例の再発ESFTを解析し報告している[5]。再発時の化学療法はアントラサイクリンを含まないIE療法もしくはICE療法，TC療法などが主に使用されていた。再発後に化学療法を受けた患者のうち49%が完全寛解（CR）や部分寛解（PR）を得，化学療法に反応した患者の5年OSは46%で，反応しなかった患者の5年OSの0%と比べて有意に良好であった。化学療法に反応がみられた患者27人のうち，13人が造血細胞移植併用大量化学療法を受けた。化学療法に反応したが

造血細胞移植併用大量化学療法を受けなかった 14 人の 5 年 OS は 21％であったのに対し，造血細胞移植併用大量化学療法を受けた患者の 5 年 OS は 77％で有意に（P＝0.018）良好であった。ただし，この研究は後方視的な解析で，症例数が少なく，強い選択バイアスが存在すると考えられる。

造血細胞移植併用大量化学療法に関して，以前は明らかな有効性が確認できないという報告が多かったが，Rasper らが 2014 年にユーイング肉腫共同研究（CESS）の症例 239 人を後方視的に解析し，有効性を報告している[10)]。造血細胞移植併用大量化学療法を受けた患者 73 名の 2 年無イベント生存率（EFS）は 45％であったのに対し，受けない群 161 人の 2 年 EFS は 10％であった。特に早期再発した患者においては造血細胞移植併用大量化学療法群の 2 年 EFS が 35％であったのに対し，造血細胞移植併用大量化学療法を受けない群は 2 年 EFS が 0％であった。晩期の再発例では両群間に有意差はなく，造血細胞移植併用大量化学療法は早期再発群により有効であった。また，化学療法が奏効した 68 人に対して多変量解析を行い，造血細胞移植併用大量化学療法を受けないことが独立した予後不良因子（hazard ratio；2.90）であることが判明した。以上から，再発後化学療法が有効であった症例に関しては造血細胞移植併用大量化学療法により予後の改善が期待できる可能性が示された。

転移性の再発 ESFT では，インスリン様成長因子 1 受容体（IGF1R）に対するモノクローナル抗体により，約 10％に奏効が得られることが報告されている。本薬剤は，初発の ESFT 症例に対して，現在，米国でランダム化第Ⅱ相試験が行われている状況である。

以上から，再発 ESFT の全体的な予後は非常に不良であり，有効性が高い標準的治療は確立していない。造血細胞移植併用大量化学療法についても有効性を示すエビデンスは乏しいが，化学療法が比較的奏効した再発症例に関しては，造血細胞移植併用大量化学療法のメリットがある可能性が報告されている。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

①文献 1 ～ 8，10，12 に関して

検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 6 月 30 日

検索式：

1. Ewing sarcoma　3,058 件
2. 1 × “relapse” OR “relapsed”　478 件

②文献 9 に関して

検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 6 月 30 日

検索式：

1. Sarcomas　49,218 件
2. 1 × relapse　6,918 件
3. 2 × clinical trial　470 件

③文献 11 に関して

検索期間：2000 年 1 月 1 日～ 2014 年 6 月 30 日

検索式：

1. Sarcomas　49,218 件
2. 1 × Pazopanib　65 件

これらの中から本テーマに関連する 12 文献を選択した。

文献

1) Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors : the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. Cancer 2002 ; 94 : 561-9.
2) Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors : the Rizzoli experiences in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemothearapy from 1979 to 1997. Ann Oncol 2003 ; 14 : 1654-9.
3) Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy : A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2008 ; 51 : 334-8.
4) Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2011 ; 57 : 549-53.
5) Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, et al. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 4354-62.
6) Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma : The children's Cancer Group (CCG) experience. Pediatr Blood Cancer 2005 ; 44 : 338-347.
7) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma : the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer 2009 ; 53 : 1029-34.
8) Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 2006 ; 47 : 795-800.
9) Rapkin L, Qayed M, Brill P, et al. Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. Pediatr Blood Cancer 2012 ; 59 : 854-8.
10) Rasper M, Jabar S, Ranft A, et al. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2014 ; 61 : 1382-6.
11) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, PALETTE study group : Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012 ; 379 : 1879-86.
12) Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors : results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 4541-7.

CQ11 局所治療の晩期合併症は

背　景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対する局所治療の晩期合併症について検討した。

推奨

ESFT に対する放射線治療の晩期合併症は，照射部の筋萎縮，脚長差，放射線治療後の肉腫である。手術，放射線治療に共通する晩期合併症は，脊柱側彎，四肢関節の可動域制限である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解　説

Paulino らは，治療終了後 5 年以上生存が得られた ESFT のうち，局所治療による晩期合併症は，放射線治療のみの群では 52.6%，手術と放射線治療を併用した群で 40%，手術のみの群では 25%と報告している。晩期合併症の内訳は，放射線治療では，照射部の筋萎縮，脚長差，放射線治療後肉腫であり，手術および放射線治療に共通するものとして，脊柱側彎，四肢の関節の可動域制限が報告されている[1)]。

放射線治療に関係した Navid ら[2)] の報告では，237 例中 4 例に二次性固形腫瘍が発症し，照射野に一致して 2 例の骨肉腫の発症があり，60 Gy を超えると発症率は有意に高くなる。Kuttesch ら[3)] の報告でも，局所照射では，48 Gy 以下の線量では二次性肉腫の発症は認めなかったが，60 Gy を超えると発症率は有意に高くなるとされている。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1996 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
“Ewing sarcoma” AND “radiotherapy” AND “secondary malignancy”　171 件
この中から本テーマに関連する 3 文献を参考にした。

文献

1）Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY. An analysis of primary site control and late effects according to local control modality in non-metastatic Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2007 ; 48 : 423-9.
2）Navid F, Billups C, Liu T, et al. Second cancers in patients with the Ewing sarcoma family of tumours. Eur J Cancer 2008 ; 44 : 983-91.
3）Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma : radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2818-25.

CQ12 化学療法による晩期合併症は

背　景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）に対する治療は，アルキル化剤やトポイソメラーゼⅡ阻害薬を含む多剤併用化学療法に放射線治療を併用することにより予後の改善が図られてきた。一方，これら抗がん剤や放射線治療による晩期合併症，それらによる治療関連性の二次がんの報告も散見されるので，これらの治療による合併症に関して検討した。

推奨

アルキル化剤による妊孕性の低下，アントラサイクリン系による心機能障害，放射線治療，トポイソメラーゼなどによる二次がんの発症などについて，十分なフォローアップを推奨する．

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

ESFT に対する化学療法剤として，シクロホスファミド（CPA），イホスファミド（IFM），ドキソルビシン（DXR），オンコビン，アクチノマイシン（ACD）が用いられることが多い。

アルキル化剤の CPA と IFM は不妊症をきたし，特に男性の造精機能に影響をきたす。CPA で総投与量が 7.5 g/m^2 を超えると可能性が高くなり[1]，無精子症に移行する例もある[1, 2]。The Childhood Cancer Survivor Study（CCSS）の 5 年以上生存した ESFT の長期生存者 403 名に対し，妊孕性に関して調査したところ，女性は 29.7％が妊娠し，男性は 11.3％に妊娠させることが可能であったと報告[4] している。いずれも同胞と比較すると低い妊孕率である。総投与量が 60 g/m^2 を超えると IFM が造精機能障害を発症しやすくなる可能性が高くなる。また，IFM が Fanconi 症候群をきたすような長期間続く尿細管障害は[3]，総投与量 45 g/m^2 以上だとリスクが高くなる。

アントラサイクリン系の DXR は，用量依存性に心筋障害を起こす。一般的に 450 mg/m^2 を超えると可能性が高くなる[4] が，250 mg/m^2 以下でも心筋障害を発症した報告[5] がある。また，放射線治療の際，縦隔（心臓）を含んだ場合は総投与量を 300 mg/m^2 に減量する事を考慮する必要がある。

放射線治療と抗がん剤という大きな危険因子がある ESFT の生存者に対して，二次がん発症には十分注意する必要がある。二次がんの発症頻度は 0.9～6％と様々な報告があるが，25 年以上生存した長期生存者の二次がんの発症率は 9.0％と報告されている。

放射線治療による治療関連性の代表的二次がんとして骨肉腫があげられる。照射線量が 40 Gy を超えると二次がんの発症危険因子は高くなり，10 年後から 12 年後[6] と比較

的晩期に発症することが多い。Navid ら[8] の報告では，237 例中 4 例に二次性固形腫瘍が発症し，照射野に一致して 2 例の骨肉腫の発症があり，60 Gy を超えると発症率は有意に高くなる。Kuttesch ら[9] の報告でも，局所照射では，48 Gy 以下の線量では二次性肉腫の発症は認めなかったが，60 Gy を超えると発症率は有意に高くなる。Bacci ら[7] の報告では，40～60 Gy を照射している 8 例に放射線関連骨肉腫が発症している。手術で局所治療をコントロールできれば，放射線治療を避けられるか，照射線量を減少させることが可能で，二次がんの発症リスクを減少できると報告している。

抗がん剤によると考えられる治療関連性白血病や治療関連性骨髄異形成症候群（therapy-related myelodysplastic syndrome：t-MDS）は，治療終了後 1～6 年頃と比較的早期に発症することが多い[6]。Le Deley ら[10] は，アルキル化剤や放射線治療は白血病発症には関与しなかったが，トポイソメラーゼⅡ阻害薬 1.2～6 g/m^2 とアントラサイクリン系薬剤 170 mg/m^2 以上を投与すると，それ以下の症例と比較し，白血病発症危険率は 7 倍上昇し，さらにトポイソメラーゼⅡ阻害薬の総投与量が 6 g/m^2 を超えると白血病発症率が上昇することも報告している。Bhatia ら[11] は，1992～1998 年までに米国小児がんグループ（COG）に登録された ESFT 患者は 578 人（フォローアップ期間の中央値は 8 年），うち 11 人の患者が治療関連性 MDS を発症したと報告している。特に各抗がん剤の総投与量の影響は大きく，IFM 90 g/m^2 から 140 g/m^2，CPA 9.6 g/m^2 から 17.6 g/m^2，DXR 375 mg/m^2 から 450 mg/m^2 に増量したレジメンで治療を受けた群では治療関連性 MDS の発症が他と比較して 16 倍ほど有意に高く，5 年で 11％に発症している。IFM[2]，CPA，DXR を増量したことが治療関連性 MDS の発症リスクを高くしていると報告している。

以上より，抗がん剤による治療関連性白血病は，トポイソメラーゼⅡ阻害薬であるエトポシド（ETP）だけではなく DXR，IFM，CPA などの薬剤の組み合わせでも発症する可能性は高く，十分に注意が必要である。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：1990 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：

1.	Ewing sarcoma	5,850 件
2.	1 × survivors	107 件
3.	1 × second cancer	296 件

この中から本テーマに関連する 11 文献を選択した。
また，NCI PDQ®を参考にした。

文献

1）Meistrich ML. Male gonadal toxicity. Pediatr Blood Cancer 2009 ; 53 : 261-6.
2）Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. JAMA 1998 ; 259 ; 2123-5.
3）Stöhr W, Paulides M, Bielack S , et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients : a report from the Late Effects Surveillance System. Pediatr Blood Cancer 2007 ; 48 : 447-52.
4）Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, et al. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma

: report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 2010 ; 102 : 1272-83.
5) van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al. Clinical heart failure in cohort of children treated with anthracyclines : a long-term follow-up study. Eur J Cancer 2006 ; 42 : 3191-8.
6) Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, et al. : Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma : a report of the CESS-studies. Int J Radiation Biol Phys 1998 ; 42 : 379-384.
7) Bacci G, Longhi A, Barbieri E, et al. Second Malignancy in 597 patients with Ewing sarcoma of bone treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. J Pediatr Hematol Oncol 2005 ; 27 : 517-20.
8) Navid F, Billups C, Liu T, et al. : Second cancers in patients with the Ewing's sarcoma family of tumors. Euro J Cancer 2008 ; 44 : 983-991.
9) Kuttesch JF, Jr,Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma : radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2818-25.
10) Le Deley MS, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique : Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines : a case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 1074-81.
11) Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone : A report from the Children's Oncology Group. Blood 2007 ; 109 : 46-51.

CQ13 再発の経過観察の方法は

背　景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）治療終了後の再発の経過観察方法について検討した。

推奨

ESFT の治療終了後３年間は２～３カ月ごと，以降治療終了５年までは６カ月ごと，その後は少なくとも年に１回の経過観察が必要である。画像検査は，局所の評価と胸部の単純 X 線あるいは CT 検査を行うべきである。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解　説

再発は，治療後 3 年以内に認める場合が多い。ただし，まれに 15 年以上経過して再発する場合がある。治療終了後 3 年間は 2～3 カ月ごと，以降治療終了 5 年までは 6 カ月ごと，その後は少なくとも年に 1 回の経過観察が必要である。画像検査は，局所の評価と胸部の単純 X 線あるいは CT 検査を行うべきである[1)]。加えて骨転移が疑われる場合には，骨シンチグラフィーが有効である。また FDG-PET/CT や whole body MRI の有効性も報告されている[2)]。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
検索期間：2006 年 1 月 1 日～ 2014 年 3 月 31 日
検索式：
“Ewing sarcoma” AND “follow-up”　　405 件
この中から本テーマに関連する 2 文献を選択した。

文献

1）ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012 ; 23 Suppl 7 : vii100-9.
2）Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor : diagnostic value of diffusion-weighted images. Magn Reson Med Sci 2007 ; 6 : 147-55.