

## 3章

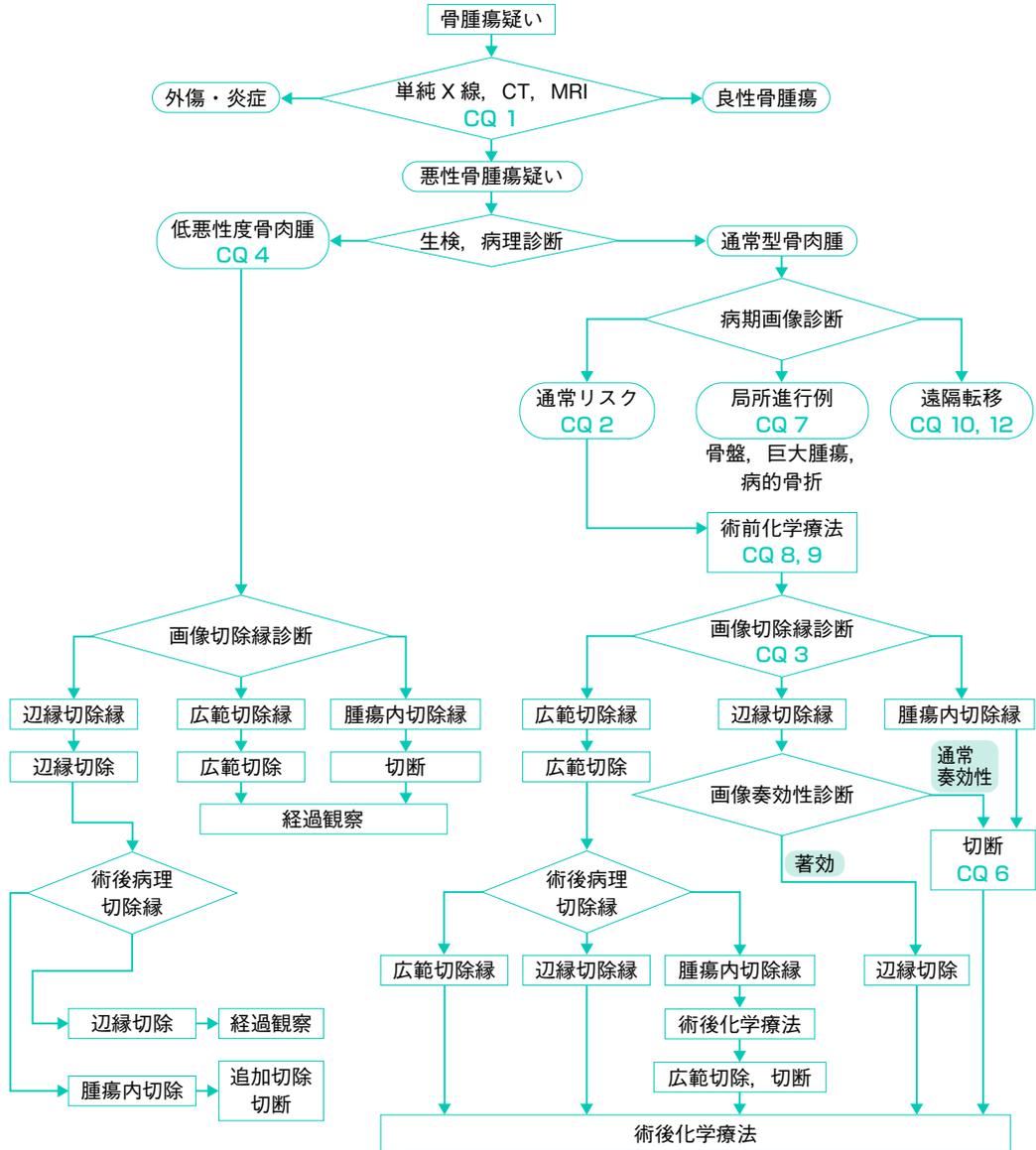
# 骨肉腫

### クリニカルクエスション一覧

- ▶ CQ1 骨肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は
- ▶ CQ2 予後因子で治療法を変更することができるか
- ▶ CQ3 術前化学療法の治療効果は画像で評価できるか。術前化学療法が著効した場合、縮小手術は可能か
- ▶ CQ4 低悪性度骨肉腫の治療法は
- ▶ CQ5 通常型骨肉腫の標準的外科療法は
- ▶ CQ6 切断、離断を行う際に、どのような検討を行うべきか
- ▶ CQ7 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
- ▶ CQ8 通常型骨肉腫の標準的化学療法は
- ▶ CQ9 一期的に手術可能な通常型骨肉腫に対して術前化学療法は必要か
- ▶ CQ10 肺転移に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法は有効か
- ▶ CQ11 摘出不能な骨肉腫に放射線治療は有効か
- ▶ CQ12 骨肉腫肺転移に対する外科療法と化学療法は
- ▶ CQ13 局所再発を起こした場合の治療法は
- ▶ CQ14 治療後の経過観察の方法は

# I アルゴリズム

## 骨肉腫



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

骨肉腫は「腫瘍性の骨・軟骨形成もしくは類骨基質形成を示す悪性腫瘍」と定義される。骨肉腫は、希少がんである原発性悪性骨腫瘍の中では最も発生頻度が高く（原発性悪性骨腫瘍全体の約40%）、日本整形外科学会／国立がん研究センターによる全国骨腫瘍登録におけるわが国の年間新規患者数は約200～250人である。多くは10歳台に発生し、10歳台後半に発生のピークがある。性差は約1.5：1で男性にやや多い。発生部位は、大腿骨遠位、脛骨近位、上腕骨近位の順に多く、膝関節周囲に最も好発する。骨肉腫は発生部位と組織像から亜分類され、組織学的悪性度や先行病変の有無も加味すると10近い亜型が存在するが、大多数を占めるのは通常型骨肉腫である。多くの場合、発生の原因は不明であるが、放射線治療や骨Paget病、線維性骨異形成などに続発性に発生することがある。また、骨肉腫が発生しやすい疾患として網膜芽細胞腫、がん家系としてLi-Fraumeni症候群が知られている。

骨肉腫の病期分類は国際対がん連合（UICC）によるTNM分類が用いられることが多い。骨肉腫に対する治療の基本は、局所根治術としての手術（広範切除）と遠隔転移予防・治療のための全身化学療法である。Stage I腫瘍に対する標準的治療は外科療法単独であり、5年生存率は90%程度と予後良好である。Stage II, III腫瘍に対する標準治療は術前化学療法、外科療法、術後化学療法からなり、5年生存率は60～80%である。転移を有するstage IV腫瘍に対しては、様々な集学的治療が試みられているが、標準的治療は確立されていない。肺転移単独stage IVAの5年生存率は約30～50%、肺外転移を伴うstage IVBでは0～20%である。

## Ⅲ クリニカルクエスチョン

### CQ1

## 骨肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は

### 背景

骨肉腫は、小児、若年者の四肢（膝関節周囲、上腕骨近位など）に好発する高悪性腫瘍である。無治療の場合、原発巣は数カ月で巨大な腫瘍となる。主要な神経・血管を巻きこんだり、病的骨折を生じた場合は、患肢の切断を余儀なくされることもある。診断の遅れが治療成績に大きく影響するため、迅速に正確な検査を行い、治療を開始することが重要である。治療方針決定のためには、病理学的悪性度の評価とともに、病変の進展、遠隔転移の有無の評価（病期診断）を行うことが重要である。

骨肉腫は希少がんであり、これらの検討を正確・迅速に行い的確な治療を実施するためには、骨軟部腫瘍専門医に加えて、骨軟部腫瘍に精通した病理医や放射線診断医、小児科医、腫瘍内科医の協力が得られる体制が整っている専門的医療機関に速やかに紹介することが望ましい。

### 推奨

病理検査により骨肉腫と診断された場合、治療方針決定のために、単純X線、CT、MRI、骨シンチグラフィー、TIシンチグラフィー、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTなどの画像検査によって病変の進展、遠隔転移の有無の評価（病期診断）を行うことが重要である。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

### 解説

#### 1. 骨肉腫の病理組織分類（表1）

骨肉腫の組織像は非常に多彩で、核の異型、多形性、核分裂像を有する腫瘍細胞以外に破骨細胞、巨細胞、線維芽細胞様細胞、炎症細胞浸潤などを認め、骨、軟骨、線維組織などの様々な間質を形成する。通常型骨肉腫は、その組織成分の割合で骨芽細胞型、軟骨細胞型、線維細胞型に亜分類される。通常型以外にも血管拡張型、小細胞型、高悪性度表面発生骨肉腫などの組織亜型がある。通常型骨肉腫では組織亜型による予後の差が認められないことから、同一の治療法が行われている。低悪性度骨肉腫には、傍骨性骨肉腫、骨膜性骨肉腫、低悪性度骨内骨肉腫がある。また、先行する疾患に続発した二次性骨肉腫として、放射線治療後、線維性骨異形成などの良性骨病変に生じるもの、Paget病に続発するものなどがある。

表 1 骨肉腫の病理組織分類

低悪性度骨肉腫	傍骨性骨肉腫 骨膜性骨肉腫 低悪性度骨内骨肉腫
高悪性度骨肉腫	通常型骨肉腫 骨芽細胞型, 軟骨細胞型, 線維細胞型 血管拡張型骨肉腫 小細胞型骨肉腫 高悪性度表面発生骨肉腫
二次性骨肉腫	放射線治療後 線維性骨異形成 Paget 病

## 2. 骨肉腫における画像検査

手術術式の決定や病期決定には、詳細な画像検査が不可欠である。しかし、一方、いたずらに検査に日数を費やすと、局所病変の増大や遠隔転移を生じ、患肢温存が困難になったり、予後を悪化させる危険性もあるため、単純 X 線、MRI などの必要最小限の検査後は可及的速やかに専門施設へ紹介することが強く推奨される。専門施設では、単純 X 線、CT、MRI、骨シンチグラフィー、Tl シンチグラフィー、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT などの画像検査をすみやかに行う。

### 1) 単純 X 線検査

骨肉腫の画像診断において単純 X 線検査は簡便かつ最も重要な検査である。骨盤、脊椎などの体幹部では単純 X 線検査のみでは腫瘍の描出が困難なため、CT 検査や MRI 検査も追加する。単純 X 線検査では、病変の部位、骨破壊、腫瘍性骨形成、骨膜反応、病的骨折の有無などをチェックする。骨肉腫では、不規則で未熟な骨形成、辺縁のはっきりしない骨破壊 (moth-eaten, permeative)、骨膜反応 (軟部組織に向かって骨化が放射線状に伸びる spicula や骨膜が腫瘍により押し上げられて形成された Codman 三角など) などが認められる。

### 2) CT 検査

全身の遠隔転移検索のために CT 検査を行う。肺転移やリンパ節転移の診断においては、CT 検査が最も優れている。転移巣内に骨形成が認められることもあるが、一般に未熟な骨組織のことが多く、非特異的腫瘍陰影となることが多い。CT 検査では、数 mm の肺転移病変を確認できる。リンパ節転移は、造影 CT 画像でスクリーニングされるが、骨肉腫における初診時リンパ節転移の頻度は 5% 以下である。一般的に広範な肺転移を認める場合や脳神経症状を認める場合以外、造影 CT などによる脳転移の検索は行われな。原発巣の骨破壊の程度の評価、石灰化の有無の評価などに関しては CT 検査が MRI よりも優れている。

### 3) MRI 検査

原発巣の詳細な評価のために MRI 検査を行う。T1 強調画像で腫瘍本体や周囲の反応層は骨髄や正常な軟部組織に比較して低信号、T2 強調画像では壊死や出血を伴う部位は高信号、新生骨や線維性基質は低信号を示し、病変は不均一な所見を呈する。T1 強調画像、T2 強調画像、造影 MRI を組み合わせることで、正常骨髄や健常骨組織、血管、神経など周囲の重要な軟部組織と腫瘍との関係を正確に評価することが可能であり、特に手術計画を立てる上で非常に重要な検査である。

### 4) 骨シンチグラフィ

骨転移のスクリーニングは、骨シンチグラフィで行われる。感度は高いものの(90%以上)、特異度は低く、異常が認められた場合は、単純 X 線検査、CT、MRI など他のモダリティーを追加して確認することが必要である。原発性悪性骨腫瘍の骨転移の検索について、全身 MRI、骨シンチグラフィ、FDG-PET 検査を比較した後ろ向き研究によると、骨肉腫においては、FDG-PET 検査では偽陰性や偽陽性が多く、骨シンチグラフィは標準的検査から除外できないとされている<sup>1)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

---

検索フィールド：PubMed

検索期間：2000年1月1日～2014年3月1日

検索式：

1. osteosarcoma 12,341 件

2. 1 × diagnosis 9,060 件

この中から本テーマに関連する 1 文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

---

- 1) Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours : comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000 ; 27 : 1305-11.

## 予後因子で治療法を変更することができるか

### 背景

骨肉腫における予後因子としては原発腫瘍の部位および大きさ、初発時の転移の有無、術前化学療法の奏効率と根治手術の達成度などがある<sup>1)</sup>。現在までに予後因子によって治療を変更するべきかどうか数々の臨床試験が行われてきた。これらの試験結果から、予後因子で治療を変更することが予後改善につながるかを検討した。

### 推奨

骨肉腫では、予後不良因子があったとしても治療法を変更することで予後が改善するというエビデンスはなく、予後因子で治療法を変更することを推奨しない。ただし術前化学療法の奏効が不良であった場合、術後に術前使用しなかった抗がん剤を使用することを検討してもよい。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

### 解説

骨肉腫に関して、現在までに多くの予後因子が提唱されてきた。治療開始時の腫瘍悪性度・進行度に関連する因子として、組織亜型、遠隔転移の有無、発生部位、腫瘍最大径、腫瘍体積、血清LDH値、血清ALP値、年齢、性別など、治療関連因子として、化学療法の奏効性に関与する因子（腫瘍量、化学療法の強度、薬剤投与量、MTX血中濃度、化学療法後の腫瘍壊死率）や手術根治性に関与する因子（根治性達成度、発生部位）などである。最近では、遺伝子・蛋白質解析の結果（多剤耐性遺伝子、*Rb* 遺伝子、HER2/*erbB*-2 など）を予後因子とする報告もある。

手術単独の時代は、骨肉腫自体の病態に基づいた病理学的悪性度、遠隔転移の有無、腫瘍径、発生部位などが大きな予後因子であった。5 cm以下の比較的小さい腫瘍径で発見された場合、手術単独でも生存率が40%程度あるとの報告もあり、腫瘍径は重要な予後因子であった。補助化学療法が開始された1980年代の報告では、肺転移の存在、腫瘍診断の遅れ、局所腫瘍の大きさ、血清ALP値やLDH値が予後と相関すると報告されている。その後、大量メトトレキサート（MTX）、ドキシソルビシン（DXR）、シスプラチン（CDDP）の3剤からなるMAP療法による術前・術後化学療法が導入されると、術前化学療法の奏効性、特に組織学的な壊死率が重要な予後因子であることが示された。以降、欧米やわが国において、術前化学療法の奏効性を向上させる研究と、効果が不十分であった化学療法抵抗群の救済療法の開発に関する数々の臨床研究が行われるようになった。

現在では、大量MTX療法におけるMTXの増量、イホスファミド（IFM）16 g/m<sup>2</sup> 大量化学療法、短期集中投与など、化学療法治療強度の強化が図られ、術前化学療法の

効果と残存腫瘍の外科的な完全切除と初診時遠隔転移が有意な予後因子として残っている。共同骨肉腫研究グループ (COSS) の 1,700 例<sup>2)</sup> やイタリアの Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) の 1,400 例<sup>3)</sup> による解析では、組織学的効果と根治手術の完遂度が大きな予後因子であり、切除不能な遠隔転移の有無、体幹発生などが予後不良因子として抽出されている。これらの結果、わが国では、術前化学療法 (MAP 療法) の奏効が悪かった場合は、術前使用しなかった抗がん剤 (IFM) を用いて術後化学療法に変更する事が日常診療では行われている。現在、欧米とわが国では術前化学療法の奏効が不十分であった場合、術後化学療法を変更した方が予後改善につながるかどうかのランダム化比較試験が行われており、その結果次第では今後の治療方針が変わる可能性がある。

### 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2005 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日

検索式：

1. osteosarcoma 9,792 件
2. 1 × prognostic factor 265 件

この中から本テーマに関連するものと 2011 年版の検索結果を加え 5 文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

### 文献

- 1) Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma : an international collaboration. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 2367-75.
- 2) Stefan S, Bielack S, Beilack BK, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk : An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 776-90.
- 3) Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity : experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30years. *Tumori* 2004 ; 90 : 478-84.
- 4) Smeland S, Muller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian sarcoma group osteosarcoma study SSG VIII : prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 488-94.
- 5) Lewis IJ, Nooji MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy : A randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 112-28.

## CQ3

## 術前化学療法の治療効果は画像で評価できるか。術前化学療法が著効した場合、縮小手術は可能か

3

骨肉腫

## 背景

骨肉腫の術前化学療法の開始時と終了時に行う画像検査によって治療効果判定を行い、切除計画の参考にすることが広く行われている。特に、造影MRI、血管造影、T1シンチグラフィ、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTの所見の変化が、組織学的効果と相関するとされている。

関節近傍に好発する骨肉腫に患肢温存術を行う場合、現在、腫瘍用人工関節による再建が広く行われているが、人工関節の感染、緩みなど長期的な問題点も存在するため、術前化学療法がよく奏効したと考えられる症例に対して、関節の温存など、切除縁を縮小した手術が試みられている。

## 推奨

術前化学療法の前後に、単純X線、造影MRIなどの画像検査を行うことで、組織学的効果を予測し、切除計画の参考にすることを推奨する。化学療法が奏効したと判断される症例でも、辺縁切除を推奨する十分なデータは集積されておらず、広範切除を推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

## 解説

骨肉腫では、術前化学療法の効果良好群では5年生存率が70%を超えることが複数の多施設共同前向き試験で報告されている。また、術前化学療法の効果が重要な予後因子でもあることが多くの研究で報告されている。一方、骨肉腫は術前化学療法が奏効した場合でも、腫瘍内に多くの基質が残存し、腫瘍径自体は縮小しないことが多いため、腫瘍径のみで治療効果を判定することは困難であり、術前化学療法の効果を判定する方法として、様々な画像検査法が検討されてきた。

治療効果を判定する方法として、以前は血管造影検査が広く行われていた。動注化学療法を行った場合、術前化学療法前後に行った血管造影検査による血管新生や腫瘍血管の変化は腫瘍残存部位や組織学的壊死率と相関するとされている<sup>1)</sup>。しかし、多剤併用全身化学療法の奏効性が向上したことで、骨肉腫に対する化学療法としては、簡便で侵襲の少ない抗がん剤の静脈投与が一般的となり、侵襲が大きい動脈造影検査は近年あまり行われなくなった。非侵襲的検査であるT1シンチグラフィは、被曝の問題はあるものの、簡便かつ低侵襲で、信頼性の高い検査とされている<sup>2-4)</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET/CTにおける著効群と無効群の予測において、化学療法前後のSUV（standardized uptake value）の変化のカットオフ値を-52%としたときの感度は66.6%、特異度は86.6%で

あったと報告されている<sup>5)</sup>。しかし、これらの組織学的効果と画像検査との比較研究はそのほとんどが単一施設で行われた後方視研究報告であり、現時点では、画像検査のみで残存腫瘍細胞の有無を完全に予測することは困難と考えられる。

術前化学療法の奏効率は4剤併用術前化学療法で50～60%であり、奏効例では切除縁を縮小した手術を行っても、局所再発率は10%以下であったとの単施設研究もある<sup>6,7)</sup>。

一方、イタリアのIstituto Ortopedico Rizzoli (IOR)の後方視研究では、局所制御率は、完全切除例では化学療法著効群95%、通常奏効ないし不良群でも90%であったのに対し、不完全切除例では局所制御率は70%に低下し、術前化学療法著効群でも局所再発率は20～30%であったと報告されている<sup>8)</sup>。

現時点では、化学療法が奏効したと判断される症例においても、切除縁を縮小した辺縁切除術を標準治療として採用することの妥当性・安全性について十分なデータは蓄積されていない。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995年1月1日～2014年3月31日

検索式：

- |                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| 1. osteosarcoma                  | 15,587 件 |
| 2. 1 × histological response     | 171 件    |
| 3. 1 × surgery                   | 5,590 件  |
| 4. 3 × preoperative chemotherapy | 319 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<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

- 1) Cullen JW, Jamroz BA, Stevens SL, et al. The value of serial arteriography in osteosarcoma : delivery of chemotherapy, determination of therapy duration, and prediction of necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005 ; 16 : 1107-19.
- 2) Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, et al. Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy ; angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer* 1999 ; 86 : 949-57.
- 3) Ongolo-Zogo P, Thiesse P, Sau J, et al. Assessment of osteosarcoma response to neoadjuvant chemotherapy : comparative usefulness of dynamic gadolinium-enhanced spin-echo magnetic resonance imaging and technetium-99m skeletal angioscintigraphy. *Eur Radiol* 1999 ; 9 : 907-14.
- 4) Kaste SC, Hill A, Conley L, et al. Magnetic resonance imaging after incomplete resection of soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002 ; 397 : 204-11.
- 5) Byun BH, Kong CB, Lim I, et al. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy : preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2013 ; 54 : 1053-9.
- 6) Kudaware I, Ieguchi M, Aoki Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high dose ifosfamide, doxorubicin, cisplatin in nonmetastatic osteosarcoma of extremity. *ASCO* 23, 823, 2004.
- 7) Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al : Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 893-9.
- 8) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcomas : 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998 ; 69 : 230-6.

## CQ4

## 低悪性度骨肉腫の治療法は

## 背景

低悪性度骨肉腫では、局所再発が唯一の予後不良因子とされている。また、有効な薬物療法は報告されていない。

## 推奨

低悪性度骨肉腫に対しては原発巣の広範切除を行うことが推奨される。腫瘍内切除、辺縁切除、あるいは切除後の病理評価で切除断端陽性と診断されたときは、追加広範切除を行うことを考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

低悪性度骨肉腫は、化学療法や放射線治療に対する感受性は低く、外科療法が唯一の根治的治療法である。補助療法としての術後放射線治療の有効性を示す報告はない。

低悪性度骨肉腫の局所再発は、腫瘍内切除や不完全切除などの不十分な切除縁が原因であることが多い。特に骨盤などの体幹部発生の低悪性度骨肉腫における局所再発は予後不良因子であり、再発時には25～35%の症例で脱分化を起し、遠隔転移も生じると報告されている。前医の手術などで十分な切除縁が確保されていないと考えられる症例では、広範切除以上の切除縁を確保するために追加広範切除や切断術を検討することが推奨される。低悪性度骨肉腫においては、初回治療における局所制御が極めて重要であり、機能障害や切断を回避するためであっても不十分な切除縁での切除を行ってはならない。

## 低悪性度骨肉腫の治療成績に関する報告

1. 傍骨性骨肉腫<sup>1,2)</sup>

初回治療後5～10年経過観察した研究では、局所再発率は3～20%であり、辺縁切除・不完全切除が局所再発の危険因子であったと報告されている。遠隔転移や腫瘍関連死は約10%で、そのうち24～43%で脱分化が観察された。予後因子は不完全切除で、脱分化関連因子は病理学的悪性度、溶骨陰影、骨髓浸潤、転移であった。

2. 骨膜性骨肉腫<sup>3,4)</sup>

局所再発率は約10%、5年累積生存率は89%、10年累積生存率は83%と報告されている。予後不良因子は局所再発であった。

### 3. 骨内低悪性度骨肉腫<sup>5,6)</sup>

局所再発率は約15%であり、腫瘍内切除では局所再発を生じるため、広範切除が推奨されている。病理学的悪性度が予後不良因子であり、再発時の悪性度の増加やまれに遠隔転移も生じる。

#### 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. osteosarcoma 18,349件

2. 1 × low grade 394件

この中から本テーマに関連する6文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

#### 文献

---

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

## 通常型骨肉腫の標準的外科療法は

## 背景

骨肉腫は、放射線治療や化学療法のみによる根治は難しく、外科療法が不可欠である。化学療法が著効した場合も、多くの症例で残存腫瘍細胞が組織学的に確認される(完全消滅例は5%以下)。また、局所再発例では遠隔転移を併発することも多く、予後を悪化させる。初診時遠隔転移例においても、肉眼病変の完全切除が可能であった症例では5年生存率20~30%が期待されるのに対して、完全切除が不可能であった場合には長期生存を期待することは難しい。

## 推奨

広範切除を推奨する。術前化学療法中に腫瘍の明らかな増悪が確認された場合には、より十分な切除縁を確保した広範切除術、切断、離断術を考慮する。

■推奨グレード(推奨度・エビデンスレベル): 1B

## 解説

骨肉腫の治療においては、術前化学療法の導入と画像診断技術の向上により、正確な切除縁の設定が可能になったことで、近年では、80~90%の症例で患肢温存が可能となっており、広範切除と人工関節などの再建手術による患肢温存術が標準治療となっている。

切除標本の肉眼的所見と組織学的所見、MRIなどの画像検査所見を詳細に比較・検討する地道な研究が積み重ねられた結果、安全な切除縁についての知見が確立されてきた。MRIなど画像検査で認められる腫瘍辺縁より2~3cmの切除縁を設定し、健常な組織で腫瘍を包むように切除すること(広範切除)によって局所再発率は明らかに低下してきた<sup>1-4)</sup>。さらに、術前化学療法が奏効すると、骨肉腫原発巣は硬度を増し、切除縁周囲の確認や手術操作が容易となり、著効した例では、腫瘍周囲の微小浸潤、微小転移の根絶も期待できる。一方、術前化学療法が奏効せず腫瘍の増大が続いているような症例では、より広い切除縁を設定する必要がある<sup>5)</sup>。

骨肉腫の外科療法に関して、切除縁設定の安全性や妥当性について比較試験が実施されたことはないが、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会により切除縁評価法が発表されており<sup>4)</sup>、広範切除が達成された場合、10%以下の局所再発率と報告されている<sup>2)</sup>。

## 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. osteosarcoma 18,349 件

2. 1 × surgery 6,465 件

この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

---

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

## CQ6

## 切断，離断を行う際に，どのような検討を行うべきか

## 背景

腫瘍が重要な神経・血管を巻き込んでいる症例や病的骨折例など，患肢温存術では安全に広範切除縁が確保できない場合は，切断，離断を検討する。患肢温存を行うために安易に切除縁を縮小することは，腫瘍細胞の遺残や術中の神経・血管損傷などのトラブルにつながりかねないため厳に慎むべきである。

## 推奨

患肢の温存・機能維持のために重要な血管，神経などを温存（再建）して，広範切除が行えないときは，切断，離断を考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

## 解説

骨肉腫に対する放射線治療，術中照射，処理骨体外照射に関する研究から，放射線治療によって骨肉腫を局所コントロールするためには70 Gy以上の照射線量が必要であり，その場合も5年局所制御率60%，局所再発率は25～50%程度とされている<sup>1)</sup>。わが国では，10数年前より，局所集中性に優れた炭素イオンによる重粒子線治療に関する臨床試験が実施された。放射線治療抵抗性の骨軟部腫瘍において前向き第Ⅰ・Ⅱ相研究が行われた結果，脊索腫などの低悪性度骨腫瘍では，炭素イオン線治療によって，合併症を回避しつつ70%強の局所制御率が達成されることが明らかにされた。骨肉腫でも，仙骨，体幹部発生活，高齢者など手術的治療の困難な症例に対する局所治療として有望な代替治療候補と考えられるようになり，治療有効例も報告されている。しかし，急速に進行する大多数の通常型骨肉腫に対する効果，安全性に関しては未知であり，高い支持性や機能再建が必要な四肢への応用においては，晩期の拘縮，線維化，浮腫，骨折など機能障害発生の危惧もあり，通常型骨肉腫に対する治療法としては未だ研究の出ない。

化学療法単独による骨肉腫の局所根治性に関する報告は極めて少なく，前向きコホート研究が1件報告されているのみである。化学療法が奏効した31例に対して，患者の同意取得の後，原発巣の外科療法を行わず，再発するまで経過観察した研究である。21例で局所の再燃を生じ，局所と肺に同時再発した3例や手術拒否の5例はすべて腫瘍死したという結果から，骨肉腫の原発巣に対する外科切除は必須であると結論されている<sup>4)</sup>。

イタリアのIstituto Ortopedico Rizzoli (IOR) の報告では，骨肉腫の無再発生存率(RFS)は完全切除群で95%であるのに対して，不完全切除群では70%あったとされて

いる<sup>5)</sup>。腫瘍が重要な神経・血管を巻き込んでいる場合や病的骨折例など、患肢温存術では病変の完全な切除、広範切除縁（CQ5 参照）が確保できないと考えられる場合は、切断、離断を検討する。

### 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1995年1月1日～2014年3月31日

検索式：

1. osteosarcoma 15,587 件

2. 1 × amputation 645 件

この中から本テーマに関連する5文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

### 文献

- 1) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 492-8.
- 2) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4466-71.
- 3) 鎌田正：悪性骨腫瘍の放射線療法. 骨・軟部腫瘍および関連疾患. 越智隆弘, 他編. 最新整形外科体系 20, 122-125. 中山書店, 2007.
- 4) Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, et al. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer* 2002 ; 95 : 2202-10.
- 5) Ferrari S, Mercuri M, Picci P, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity : results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *Tumori* 1999 ; 85 : 458-64.

## 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

### 背景

従来、病的骨折を併発した骨肉腫は、骨折に伴う周囲の正常組織への腫瘍細胞の播種の危険性などから、切断、離断術が望ましいと考えられてきた<sup>1)</sup>。しかし、強力な術前化学療法と種々の画像検査法が導入された結果、化学療法が奏効した場合には、広範切除縁での患肢温存手術が可能と考えられる症例も多くなっている<sup>2-7)</sup>。

### 推奨

病的骨折を併発しても、化学療法が奏効した場合、広範切除縁による切除を安全に達成可能であれば患肢温存手術を検討してもよい。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

### 解説

病的骨折を併発した骨肉腫においては、切断、離断しない場合、骨折により播種された腫瘍細胞による局所再発率が高くなるため、切断、離断を行うことが望ましいとされてきた<sup>1)</sup>。しかし、最近の骨肉腫の病的骨折例についての後方視的コホート研究では、局所再発率は患肢温存群 25%、切断、離断群 20%、5年累積生存率は患肢温存群 63%、切断、離断群 55%であり、両者の間に統計学的有意差は認められなかったと報告されている<sup>3)</sup>。また別の研究では、骨肉腫における病的骨折の頻度は6%で、そのうち75%の症例で患肢温存手術が計画され、その85%で広範切除縁が確保されていたと報告されている<sup>5)</sup>。後方視的コホート研究のみの報告であるが、骨肉腫において病的骨折を併発した症例でも、術前化学療法が奏効し、術前画像検査から安全な広範切除縁が確保できると判断された場合は、患肢温存手術を考慮し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：1985年1月1日～2014年3月31日  
 検索式：  
 1. osteosarcoma 20,667件  
 2. 1 × pathological fracture 165件  
 この中から本テーマに関連する7文献を選択した。  
 また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

### 文献

1) Jaffe N, Spears R, Eftekhari F, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma. Impact of chemothera-

- py on primary tumor and survival. *Cancer* 1987 ; 59 : 701-9.
- 2) Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM, et al. The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 1996 ; 78 : 694-8.
  - 3) 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.
  - 4) Natarajan MV, Govardhan RH, Williams S, et al. Limb salvage surgery for pathological fractures in osteosarcoma. *Int Orthop* 2000 ; 24 : 170-2.
  - 5) 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.
  - 6) Ebeid W, Amin S, Abdelmegid A. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. *Cancer control* 2005 ; 12 : 57-61.
  - 7) 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.

## 通常型骨肉腫の標準的化学療法は

### 背景

骨肉腫の治療の歴史は原発巣の外科療法から始まった。切除、離断によって肉眼的腫瘍を完全に取り除いても、肺転移を主とする遠隔転移が多発したため、1980年代のRosenやJaffeの研究をさきがけとして、化学療法を追加、工夫することで骨肉腫の予後の改善が図れるか数々の研究、臨床試験が行われてきた。

### 推奨

通常型骨肉腫では、大量メトトレキサート (MTX)、ドキソルビシン (DXR)、シスプラチン (CDDP) の3剤からなるMAP療法による術前・術後化学療法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

ランダム化比較試験により限局性通常型骨肉腫における術前化学療法と術後化学療法が共に有効であることが明らかにされている。これらの試験では化学療法群は非実施群に比較して予後が有意に良好であった<sup>1,2)</sup>。骨肉腫に対して用いられる抗がん剤は大量MTX, DXR, CDDP, イホスファミド (IFM), エトポシド (ETP), シクロホスファミド (CPA), カルボプラチン (CBDCA) 等である。これらの薬剤を3種類含むレジメンの方が2種類含むレジメンよりも優れているというメタ分析の結果が報告されている。また、このメタ分析では大量MTXを含まない3剤併用レジメンは大量MTXを含む3剤併用レジメンより成績が劣ることも示唆されている<sup>3)</sup>。一方、手術によって切除された腫瘍の壊死率によって術後の化学療法を変更する試験も多数行われている。術前化学療法によって高い腫瘍壊死率が得られた場合、術前化学療法と同一のレジメンが継続され、腫瘍壊死率が不良な場合、術前療法で用いられなかった薬物を組み込んだレジメンに変更するものである。しかし、現在まで、術後薬剤の変更によって予後が明らかに改善するという十分なエビデンスはない<sup>4,5)</sup>。

米国小児がんグループ (COG) は、限局性骨肉腫と診断された小児および若年成人を対象にしたランダム化比較試験を実施した<sup>6)</sup>。初期治療としてMAP療法を施行後、患者の半数はIFM投与群にランダムに割り付けられた。その後2度目のランダム化で半数の患者が、ムラミルトリペプチド-ホスファチジルエタノールアミン (L-MTP-PE) を投与される群に割り付けられた。その結果、IFMを追加しても治療成績は改善されなかったが、L-MTP-PEの追加により無イベント生存率 (EFS) の改善 ( $P=0.08$ ) および全生存率 (OS) の有意な改善 (78% vs. 70%;  $P=0.03$ ) がもたらされた。European and American Osteosarcoma Study Group (EURAMOS) はMAP療法後、

壊死率が90%未満であった患者に、同じ化学療法を継続する群と、同じ化学療法にIFMおよびETPを追加する群のランダム化比較試験を行った。この試験の結果、IFMおよびETPの追加で予後の改善は認められなかったと報告されている。現在、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）0905でも術前化学療法の壊死率が90%未満の患者に同一の化学療法を継続する群と、同じ化学療法にIFMを追加する群のランダム化比較試験が行われているが、その結果は未だ出ていない。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2005年1月1日～2014年12月31日

検索式：

1. Osteosarcoma 9,792件

2. 1 × chemotherapy 3,524件

この中から本テーマに関連するものと2011年版の検索結果を加え6文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

- 1) Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1600-6.
- 2) Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012 ; 118 : 5888-93.
- 3) Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma : where do we stand? *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2431-45.
- 4) Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy : a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 76-84.
- 5) Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII : prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 488-94.
- 6) Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma : the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 633-8.

## 一期的に手術可能な通常型骨肉腫に対して術前化学療法は必要か

### 背景

骨肉腫においては、術前化学療法を施行することによって、微小転移巣の撲滅、原発巣局所の鎮静化、化学療法効果の病理学的判定を行える可能性があるため、現在、実地診療においては大多数の施設で術前化学療法の後に手術が施行されている。一期的に手術可能な骨肉腫に対する術前化学療法の必要性について検討した。

### 推奨

一期的に手術可能な通常型骨肉腫に対して術前化学療法を施行することによって予後が改善するという明らかなエビデンスはない。しかし、実地診療においては術前化学療法を数カ月行ってから広範切除を行う例が多い。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

### 解説

一期的に手術可能な通常型骨肉腫に対して術前化学療法を施行することによって予後が改善するという明確なエビデンスはない。術前化学療法が奏効した場合は、効果を認めた同一の薬剤で術後も補助化学療法を継続することで、5年生存率は75～80%に達するとされている一方、術前化学療法の無効例では、薬剤変更や薬剤追加で治療を強化するなどの試みがなされているが、有効な救済プロトコールは開発されていない<sup>1)</sup>。術前化学療法が無効であった場合に、手術のタイミングが遅れることで患肢温存の可能性を失い、転移のリスクを高めるとの危惧もあり、通常型骨肉腫全例に術前化学療法を実施することに対しては批判もある。しかし、他方、一期的手術で安全に患肢温存術可能と考えられる早期発見例は比較的少ないことも事実であり、現在、わが国ではほぼ全例に術前化学療法が実施されているのが現状である。

米國小児がんグループ（POG）により行われた臨床試験<sup>2)</sup>の中間解析によると、術前化学療法を実施した群、非実施群とも、患肢温存率は約50%、5年無増悪生存率（PFS）は65%と同等の成績で、術前化学療法を実施することの優位性は証明できなかった。しかし、反対に術前化学療法による予後の悪化も観察されておらず、術前化学療法の実施を否定する結果でもなかった。

実地臨床では、術前化学療法中に腫瘍の増大を認める例は比較的まれであり、病的骨折例や骨盤巨大症例でも術前化学療法を実施することによって腫瘍の硬化・縮小が認められることで安全な局所切除、患肢温存が可能になる例も存在するなど、術前化学療法が有効と考えられる症例も少なからず存在する。

## 検索式・参考にした二次資料

---

検索フィールド：PubMed

検索期間：2005年1月1日～2014年12月31日

検索式：

1. Osteosarcoma 9,792件
2. 1 × preoperative chemotherapy 206件

この中から本テーマに関連のあるものと2011年版の検索結果を加えて2文献を選択した。  
また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

---

- 1) Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy : a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 76-84.
- 2) Goorin AM, Schwartzenuber DJ, Devidas M et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma : Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol 2003 ; 21 ; 1574-80.

## CQ10

## 肺転移に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法は有効か

3

骨肉腫

## 背景

骨肉腫と診断された患者の約 20%が初診時に転移を有している。肺転移は骨肉腫の転移部位として最も多く、約半数を占める。転移のある骨肉腫患者の予後は転移のない場合より明らかに不良であることから、予後改善のため、現在までに大量化学療法を含む数々の臨床試験が行われてきた。これらの試験結果より自家造血細胞移植併用大量化学療法が骨肉腫肺転移に対して有効であるかを検討した。

## 推奨

骨肉腫の肺転移に対する治療法は転移巣切除が第一選択である。肺転移巣が多発性で切除不能であっても、大量化学療法によって予後が改善したというデータはなく、肺転移に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法は推奨しない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2D

## 解説

近年、限局性骨肉腫患者の予後は、MAP療法（3種類の抗がん剤による治療）を主とした化学療法と手術の組み合わせで著明に改善した。しかし転移症例の予後は依然として不良であり、5年生存率は20%程度である。高用量で強度を高めた化学療法が骨肉腫進行例に有効であったといういくつかの報告から<sup>12)</sup>、転移を有する予後不良患者に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法の効果が期待され、いくつかの臨床試験が行われた。イタリア肉腫研究グループ（ISG）とスカンジナビア肉腫研究グループ（SSG）が共同で行った ISG/SSG I 研究では、治療終了後 30 カ月以内に多発または単発の転移再発を来した 32 例に対してカルボプラチン（CBDCA）とエトポシド（ETP）を使用した 2 回の自家造血細胞移植併用大量化学療法が行われた。32 例中 25 例で完全寛解（CR）が得られたが、その後の再発率が高く、結果的には 3 年生存率は 20%、3 年無病生存率（DFS）は 12%と通常の化学療法で治療を行った場合と同等の結果であった<sup>3)</sup>。ISG/SSG II 研究では初発時に骨盤原発または転移を有する患者に対して、強度を高めた術前化学療法、手術、術後化学療法に加えて ISG/SSG I 研究と同様のレジメンで 2 回の自家造血細胞移植併用大量化学療法が行われた。本試験では、有害事象が非常に多く、全体の 41%しかプロトコルを完遂することができなかった。DFS の中央値は 18 カ月、5 年 DFS は 27%、5 年生存率は 31%で、大量化学療法を施行しなかった群と予後に差を認めなかった<sup>4)</sup>。

---

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2005年1月1日～2014年12月31日

検索式：

1. Osteosarcoma 9,792件
2. 1 × High-dose chemotherapy 211件

この中から本テーマに関連のあるものと2011年版の検索結果を加えて4文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

---

## 文献

- 1) Bacci G, Picci P, Avella M, et al. The importance of dose-intensity in neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma : A retrospective analysis of high-dose methotrexate, cisplatin and adriamycin used preoperatively. *J Chemother* 1990 ; 2 : 127-35.
- 2) 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.
- 3) Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, et al. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma : An Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2150-6.
- 4) Boye A, Prever A, Eriksson M, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma : final results of ISG/SSG II study. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 840-5.

## CQ11

## 摘出不能な骨肉腫に放射線治療は有効か

## 背景

骨肉腫の局所治療の第一選択は外科療法である。しかし、発生部位によっては摘出不能な場合もあるため、摘出不能、または不十分な切除症例に対して放射線治療の有効性を検討するいくつかの試験または後方視研究が報告されている。また、陽子線や重粒子線などの新しい放射線治療も試みられている。このような試験の結果をふまえ、摘出不能な骨肉腫に放射線治療が有効かを検証した。

## 推奨

摘出不能な骨肉腫に対して、放射線治療が手術と同様に有効であるという明確な根拠はないため、根治目的での放射線治療は推奨しない。ただし、症状緩和目的には使用されることがある。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

骨肉腫に対する放射線治療の有効性に関する明確な根拠はない。41例の切除不能または不十分に切除された骨肉腫患者に対する放射線治療の後方視研究では、5年の局所制御率で比較すると、肉眼的残存や不十分な切除の場合がそれぞれ78.4%、77.8%であったのに対して、腫瘍切除を行っていない例では40%と明らかに不良であった。また、生存率にも有意な差を認め、肉眼的残存、不十分な切除、腫瘍切除なしでは、それぞれ74.4%、74.1%、25%であり、骨肉腫に対する放射線治療は、術後の補助療法という意味では有効である可能性も否定できないが、手術の代替治療としての位置づけは難しいと結論している<sup>1)</sup>。

Massachusetts General Hospitalからは、切除不能、部分切除、断端陽性の残存腫瘍の骨肉腫55例に対して、通常の照射線量より高線量を照射する目的で陽子線治療を実施し、3年および5年の局所制御率はそれぞれ82%、72%であったと報告されている。本試験では、切除不能、部分切除、断端陽性の残存腫瘍の間で、局所制御率に差はなかったと報告されており、陽子線治療は高線量の照射が可能であるという理由から、通常の放射線治療より効果が期待できる可能性が示唆される<sup>2)</sup>。また、近年、特に日本では切除不能骨肉腫に対して重粒子線治療も行われている。78例の切除不能の骨肉腫に対して重粒子線治療を行った報告では、5年生存率は33%、局所制御率は62%であった。特に腫瘍体積が500 cm<sup>3</sup>以下の38例では、5年生存率46%、局所制御率88%と良好な成績が報告されている<sup>3)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

---

検索フィールド：PubMed

検索期間：2005年1月1日～2014年12月31日

検索式：

1. Osteosarcoma 9,792件
2. 1 × radiotherapy 761件

この中から本テーマに関連のあるものと2011年版の検索結果を加えて3文献を選択した。

また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

---

- 1) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 492-8.
- 2) Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011 ; 117 : 4522-30.
- 3) Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities : results of a phase I/II trial. *Radiother Oncol* 2012 ; 105 : 226-31.

## CQ12

## 骨肉腫肺転移に対する外科療法と化学療法は

## 3

## 骨肉腫

## 背景

骨肉腫肺転移は、化学療法が奏効し積極的に転移巣の切除を行った場合、長期生存、根治する例も観察される。骨肉腫遠隔転移例の80%は肺転移単独で、その他の部位の転移は約10%である。骨肉腫の肺転移は肺の表面近くに生じることが多く、楔状切除によって大きな肺機能低下を生じることなく、多数の肺転移巣の切除、複数回の手術を行うことが可能である。肺転移症例の治療成績は5年生存率で10~40%と報告されており、肺転移の発生時期が大きな予後予測因子とされている。初診時肺転移例の5年生存率は15~24%<sup>1-6)</sup>であるのに対して、骨肉腫治療後1~2年以降の肺転移例では、肺転移治療後の5年生存率は30%を超える<sup>8-10)</sup>。一方、治療途中あるいは治療終了後1年未満の再発例の予後は不良である<sup>1)</sup>。

## 推奨

肺転移巣切除が治癒に結びつく可能性も期待されるので、条件が整えば、外科療法を考慮する。切除不能な肺転移に対しては化学療法が行われる。肺転移切除後に化学療法を行うことの有効性は検証されていない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

初診時肺転移例は、一般的に限局例と同じ術前化学療法が施行され、全ての肉眼的病変の外科療法を行うことで完全寛解を目指す。外科療法のタイミングとしては、原発巣切除と肺転移切除を同時、ないしは原発巣切除後数週間の間隔において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。一方、化学療法中や治療終了後1年以内の再発転移例は、一般に化学療法が無効あるいは効果不十分と考えられ、予後も不良である。迅速な薬剤変更が必要で、内科的治療を優先する。片側、数個までの肺転移であれば外科療法による完全寛解が目指されるが、未だ3年以上の生存例は少ない<sup>4, 9)</sup>。繰り返し肺転移切除を実施することによる予後の延長は観察されるが、4回目以降は、再燃までの期間が短縮するという報告もある<sup>11)</sup>。変更薬剤の効果が得られない場合は緩和療法も考慮されるべきである。術前化学療法の奏効例で治療終了後1~2年以上の無病期間を経て肺転移を起こした場合、転移巣切除による根治も期待されるので、可能であれば外科療法を積極的に行うべきであるとする報告が多い<sup>8-12)</sup>。

一方、肺転移切除後に化学療法を行うことの有用性に関するコンセンサスは得られておらず、今後、比較試験による検討も必要と考えられる<sup>9, 10)</sup>。

完全に切除できない多発肺転移例、胸膜播種例には、症状緩和、延命を目的として、

新規薬剤による治験や、初回の補助化学療法で使用されなかった薬剤を用いた緩和的化学療法が行われる。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：2005年1月1日～2014年12月31日

検索式：

1. Osteosarcoma 9,792件
  2. 1 × lung metastasis 761件
- この中から本テーマに関連する13文献を選択した。  
また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 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.
- 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.
- 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.
- 4) Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995 ; 75 : 1084-93.
- 5) Voûte PA, Souhami RL, Nooij M et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Inter-group (EOI). *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 1211-8.
- 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.
- 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.
- 8) Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1849-58.
- 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.
- 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.
- 11) Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, et al. Reoperative pulmonary metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 66 : 908-12.
- 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.
- 13) Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS, et al. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax* 1991 ; 46 : 727-31.

## CQ13

## 局所再発を起こした場合の治療法は

## 背景

骨肉腫の局所再発は、初回手術の不十分な切除縁、あるいは補助化学療法で根絶しえなかった原発巣周辺の残存微小病変が原因で生じると考えられている。局所再発に対しては、再度広範切除縁での切除または切断、離断術と化学療法が行われるが、肺転移単独再発例よりも予後不良とされている。

## 推奨

再発腫瘍の広範切除あるいは切断、離断術と化学療法を考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

骨肉腫の局所再発には、手術で達成された切除縁が最も強く影響する。局所再発率は患肢温存例全体で約10%、広範切除縁を確保した切断で約5%とされている<sup>1)</sup>。術前化学療法の効果が不十分で、広範切除以下の切除縁で切除された症例の局所再発率は30%と報告されている<sup>2)</sup>。局所再発は、通常、治療終了後2年以内に起こることが多いが、治療終了後5年以降の局所再発例もある。その様式は、局所再発単独が60%、局所再発と遠隔転移同時あるいは遠隔転移発生後の局所再発が40%とされている。

局所再発に対しては、再度広範切除縁での患肢温存手術または切断、離断術と化学療法が行われるが、5年生存率20~30%、10年生存率10%と肺転移単独再発例よりも予後不良と報告されている。また、局所再発例における化学療法の有効性は検証されていない<sup>3)</sup>。

局所再発例における予後不良因子は、不完全切除縁、局所再発までの期間、局所再発時の腫瘍量、術前化学療法の奏効性などとされている。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed  
 検索期間：1995年1月1日～2014年12月31日  
 検索式：  
 1. Osteosarcoma 15,587件  
 2. 1 × local recurrence 1,097件  
 この中から本テーマに関連する3文献を選択した。  
 また、NCI PDQ<sup>®</sup>を参考にした。

## 文献

1) 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.
- 2) Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcomas : 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998 ; 69 : 230-6.
  - 3) Ferrari S, Bricoli A, Mercuri M, et al. Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 ; 28 : 418-22.

## CQ14

## 治療後の経過観察の方法は

## 背景

骨肉腫においては、有効な化学療法の導入に伴い、遠隔転移までの期間が延びた結果、治療終了後10年以上経過してから局所再発や遠隔転移を起こす症例も近年報告されるようになった。一方、明文化された適切な経過観察の方法は存在しない。

## 推奨

骨肉腫の治療後は、腫瘍の再発や転移のほかに、治療に関連した心筋障害、腎障害、聴覚障害、不妊、二次がんなどの有害事象を生じる可能性があり、これらの晩期合併症にも注意しながら経過観察をする必要がある。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1C

## 解説

骨肉腫の治療後には、局所再発や遠隔転移の他に、心筋障害、腎障害、聴覚障害、不妊、二次がんなどの治療に関連した有害事象を生じる危険性も高く、これらの晩期合併症にも注意しながら経過観察する必要がある。

局所再発、遠隔転移ともに治療終了後2年以内に生じることが多いが、近年、有効な術前化学療法の導入に伴い、遠隔転移までの期間が延びた結果、まれではあるが治療終了後10年以上経過してから局所再発や遠隔転移を起こす症例も報告されている。

治療終了後にどの程度の頻度で経過観察や画像検査を行うべきかについてのランダム化比較試験はない。国際的な臨床試験では最初の2年間は6週～3カ月ごと、次の3～4年目は2～4カ月ごと、5～10年目は6カ月ごと、それ以降は6～12カ月ごとに経過観察が行われていることが多く、診察時には胸部X線を撮影することが推奨されている。原発巣の単純X線は4年目までは4カ月ごとに撮影することが推奨されている。経過観察をいつまで継続するべきかということに関する明確なエビデンスはない。

## 検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed  
 検索期間：2000年1月1日～2014年3月31日  
 検索式：  
 1. osteosarcoma 12,341件  
 2. 1 × follow-up 1,453件  
 3. 1 × late effect 26件  
 この中から本テーマに関連する4文献を選択した。  
 また、NCI PDQ®を参考にした。

## 文献

- 1) Bielack S, Carrle D, Casali PG et al. Osteosarcoma : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 ; 20 Suppl 4 : 137-9.
- 2) Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk : an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 776-90.
- 3) Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity : a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8845-52.
- 4) Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al : Osteosarcoma : the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 633-8.