

7 章

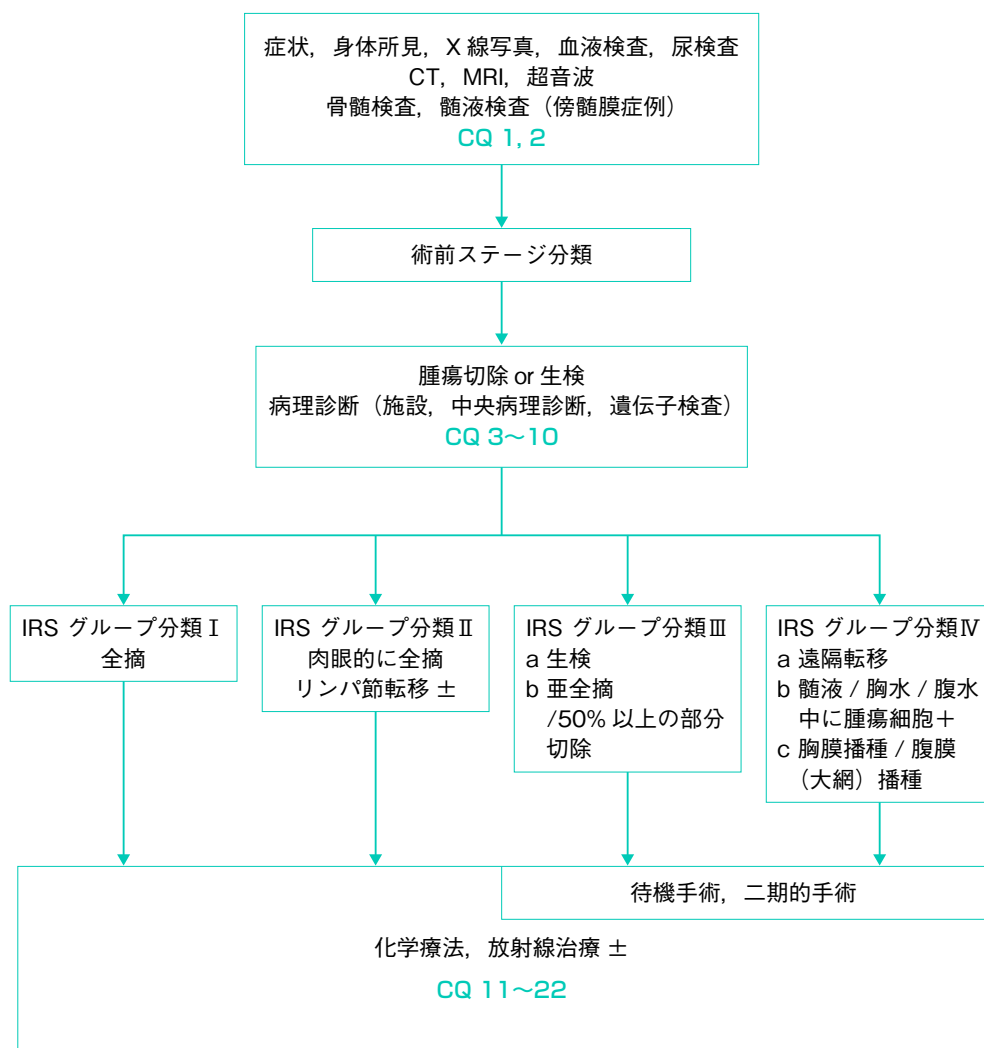
横紋筋肉腫

クリニカルクエスション一覧

- ▶ CQ1 横紋筋肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は
- ▶ CQ2 PET は転移巣や腫瘍生存（viability）の診断に有用か
- ▶ CQ3 生検と一期的手術の適応は
- ▶ CQ4 傍精巣腫瘍の場合の病期を決定するための同側後腹膜リンパ節郭清（SIRPLND）は再発を減少させるか
- ▶ CQ5 リンパ節郭清の範囲，方法と意義は
- ▶ CQ6 化学療法前腫瘍再切除（PRE）の適応は
- ▶ CQ7 頭頸部原発腫瘍に対する手術方針は
- ▶ CQ8 四肢原発腫瘍に対する手術方針は
- ▶ CQ9 膀胱・前立腺原発腫瘍に対する切除方針は
- ▶ CQ10 遠隔転移巣に対する局所治療の方針は
- ▶ CQ11 放射線治療の至適開始時期，基本方針は
- ▶ CQ12 頭頸部，眼窩，傍髄膜原発腫瘍に対する放射線治療を化学療法と同時に開始する適応は
- ▶ CQ13 強度変調放射線治療（IMRT），陽子線治療の適応は
- ▶ CQ14 低リスク群に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ15 中間リスク群に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ16 高リスク群に対する標準的化学療法は
- ▶ CQ17 高リスク群に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法は有効か
- ▶ CQ18 再発後治療の化学療法レジメンにはどのようなものがあるか
- ▶ CQ19 再発腫瘍に対する局所治療の役割は
- ▶ CQ20 有効な分子標的治療は
- ▶ CQ21 肝中心静脈閉塞症（VOD）の診断基準にはどのようなものがあるか
- ▶ CQ22 標準治療による長期合併症や再発の経過観察はどのように行うか

I アルゴリズム

横紋筋肉腫



CQ は対応するクリニカルクエスションの番号を示す。

II はじめに

横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma：RMS）は将来骨格筋を形成する、あるいは、悪性転化後に骨格筋分化能を発現した胎児の中胚葉または間葉組織に由来する、骨格筋の形質を有する悪性腫瘍である。軟部悪性腫瘍としては小児で最も多い。わが国では、年間 50～100 例の小児例が発症している。全身のあらゆる部位から発生するが、泌尿生殖器、傍髄膜・眼窩を含む頭頸部、四肢が好発部位である。局所の腫脹、疼痛、腫瘍による圧迫症状を呈する。病理組織学的亜型（胞巣型あるいは胎児型）、治療前ステージ分類と手術後グループ分類によりリスク分類され、層別化された治療が行われる。外科療法、放射線治療、化学療法の組み合わせが標準治療である。外科療法については、初発時は、全摘除により機能や整容面が著しく損なわれる手術は推奨されない。一方で、局所再発の治療においては、可能な限り外科療法を行うことにより予後の改善が期待される。放射線感受性の高い腫瘍であるので、胎児型の group I 症例を除いて、全症例に放射線治療が必要である。化学療法については、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）の 3 剤併用を行う VAC 療法が長期成績の判明している標準療法である。

欧米や日本の横紋筋肉腫スタディグループの成績では、3 年無増悪生存率（PFS）が、低リスク群で 80～100%，中間リスク群で 50～80%，高リスク群で 30～50% となっている。長期生存した症例では、長期合併症として、男性では総投与量 8～9 g/m² 以上の高用量の CPA 投与を受けた場合は不妊について、また、放射線治療を受けた場合は局所の成長障害、二次がんについて留意する必要がある。

Ⅲ クリニカルクエスション

CQ1

横紋筋肉腫の治療方針の決定に必要な分類と検査は

背 景

横紋筋肉腫（rhabdomyosarcoma：RMS）においては、治療前ステージ分類（表 1）、手術後グループ分類（表 2）、組織型によるリスク分類（表 3）を決定し層別化治療を行う。表 3-a に、世界的に最も歴史が古く大規模な米国横紋筋肉腫治療研究グループ（IRSG）の第 5 世代臨床研究（IRS-V：1997～2004 年）のリスク分類を示す。病理組織亜型、治療前ステージ分類（stage）、術後グループ分類（group）と年齢により、低リスク A 群、低リスク B 群、中間リスク群、高リスク群の 4 つのリスク群に分類され、層別化治療研究が行われた^{1, 2)}。IRS-V の高リスク群では新規治療の探索としての臨床試験が行われたため、高リスク群の中では予後良好で、これまでの標準治療でも予後が期待できる 10 歳未満の胎児型 group IV 症例は中間リスク群に組み込まれた。わが国では、日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）を設立し、事前に行った後方視的調査結果³⁾をもとに、成績の不良な胞巣型 stage 2, 3, group III を高リスク群に組み込み、表 3-b のように改変したリスク分類を用い、2004 年より、わが国で最初の横紋筋肉腫の

表 1 IRS-V TNM ステージ分類

stage	原発部位 (sites)	T	size	N	M
1	眼窩、頭頸部（傍髄膜を除く）、 泌尿生殖器（膀胱、前立腺を除く）、 胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or NX	M0
2	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、 他（体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、 腹腔内、消化管、胆道を除く肝臓）	T1 or T2	a	N0 or NX	M0
3	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、 他（体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、 腹腔内、消化管、胆道を除く肝臓）	T1 or T2	a	N1	M0
			b	N1 or N0 or NX	M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

- | | |
|---------------|---|
| 1. 原発腫瘍 (T) | T1: 原発部位に限局
T2: 原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着 |
| 2. 大きさ (Size) | a: 最大径で 5 cm 以下
b: 最大径で 5 cm を超える |
| 3. 領域リンパ節 (N) | N0: リンパ節転移なし
N1: 領域リンパ節に転移あり（画像または理学所見上）
NX: 転移の有無は不明（特に領域リンパ節転移の評価困難な部位） |
| 4. 遠隔転移 | M0: なし
M1: あり |

表2 IRS グループ分類

group 分類	
I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて（筋膜を越えて）周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も、意図せず偶発的に採取したリンパ節も含め、いかなる領域リンパ節にも組織学的に転移を認めないこと
II	肉眼的に全摘除された領域内進展（evidence of regional spread）腫瘍（組織学的腫瘍残存） a. 原発巣の切除断端に顕微鏡的腫瘍残存があるが、領域リンパ節に転移を認めない（N0） b. 組織学的に原発巣の完全切除を行ったが、郭清した領域リンパ節に組織学的に転移を認め（N1）、かつ最も遠位の郭清領域リンパ節には転移のないことを組織学的に確認 c. 領域リンパ節に転移を認め、かつ原発巣切除断端に顕微鏡的腫瘍残存を認める、または、原発巣切除断端の顕微鏡的腫瘍残存の有無に関わらず、郭清した最も遠位の領域リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍残存 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または 50% 以上の部分摘除を施行
IV	a. 遠隔転移（肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など）を認める b. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 c. 胸膜播種、腹膜（大網）播種を伴う

表 3-a IRS-V リスク分類

胎児型	I	II			III				IV	
group		a	b	c	眼窩		眼窩以外			
		N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1		
1（予後良好部位）	Low A						Low B		10 歳未満 Inter	
2（不良部位）										
3（不良部位）	Low B						Intermediate			
4（遠隔転移）										
										10 歳以上 High

胞巣型	I	II			III				IV	
group		a	b	c	眼窩		眼窩以外			
		N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1		
1（予後良好部位）									High	
2（不良部位）										
3（不良部位）										
4（遠隔転移）										

表 3-b JRS-I リスク分類

胎児型		I	Ⅱ			Ⅲ				Ⅳ
group	stage		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
			N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1	
1（予後良好部位）		Low A					Low B			
2（不良部位）										
3（不良部位）		Low B				Intermediate				
4（遠隔転移）										High

胞巢型	I	Ⅱ			Ⅲ				Ⅳ
group		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
		N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1	
stage									
1（予後良好部位）		Intermediate							
2（不良部位）									
3（不良部位）								High	
4（遠隔転移）									High

表 3-c ARST 0331, 0431, 0531 (IRS-VI) リスク分類

胎児型		I	Ⅱ			Ⅲ				Ⅳ
group	stage		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
			N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1	
1（予後良好部位）		Low subset 1				Low subset 2				
2（不良部位）										
3（不良部位）		Low subset 2				Intermediate				
4（遠隔転移）										

胞巢型	I	Ⅱ			Ⅲ				Ⅳ
group		a	b	c	眼窩		眼窩以外		
		N0 NX	N1	N1	N0 NX	N1	N0 NX	N1	
stage									
1（予後良好部位）		Intermediate							
2（不良部位）									
3（不良部位）									
4（遠隔転移）									High

全国共同治療研究を行った。IRSG はその後、米国小児がんグループ (COG) に組み込まれ、軟部肉腫委員会 (STS) として第 6 世代以降の研究を続けている。表 3-c に最近の STS のリスク分類を示す^{2, 4)}。IRS-V では低リスク B 群であった集団の一部の治療成績が良好であるため低リスク A 群に相当する low subset 1 に含まれ、IRS-V では中間リスク群であった 10 歳未満の胎児型 group IV が高リスク群に分類されている⁵⁾。

推奨

治療前ステージ分類と術後グループ分類，組織型によりリスク分類を決定し層別化治療を行う。その決定のために画像検査（CT，MRI，核医学検査），骨髓検査，髄液検査（傍髄膜症例）を施行後，腫瘍切除または生検を行い，融合遺伝子検索も含めた病理学的検索を行うことが強く推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解説

背景に記した組織型，治療前ステージ分類（stage），術後グループ分類（group），リスク分類の決定のため，横紋筋肉腫が疑われた場合，生検を行う前に，血液検査，尿検査，画像検査（CT，MRI，PET/CT，タリウムシンチ，骨シンチ），骨髓検査，髄液検査（傍髄膜症例）を行い，全身検索を行う。腫瘍切除，生検前にカンサーボードを行い，組織採取法（針生検は診断に十分な組織が採取できない可能性が高く，開放生検が原則である），検体処理（全てをホルマリン処理せず，融合遺伝子検索のために，一部を凍結検体として保存する），その後の治療について決定しておく。四肢原発腫瘍においては，領域リンパ節への転移が多く，原発腫瘍以外に領域リンパ節の生検を行うことが望ましい⁶⁾。また，10歳以上の傍精巣原発腫瘍においては，後腹膜リンパ節郭清を必要とする⁷⁾。生検後に横紋筋肉腫と判明し化学療法開始前に再切除が可能な場合，化学療法前腫瘍再切除（pretreatment re-excision：PRE）が推奨される。

病理組織学的には胎児型と胞巣型に分類され，胞巣型はさらに *PAX3-FOXO1* (*FKHR*)，*PAX7-FOXO1*，*PAX3-NCOA1* などの融合遺伝子陽性例と陰性例に分類される。胞巣型は胎児型と比べて予後不良であり，中でも *PAX3-FOXO1* 融合遺伝子を有する，転移をきたした進行症例の予後は極めて不良である⁸⁾。*PAX-FOXO1* 融合遺伝子陰性胞巣型横紋筋肉腫と胎児型横紋筋肉腫は分子生物学的に類似しており，また，融合遺伝子陽性例と比較して予後良好である⁹⁾。現状では，胞巣型と胎児型に分けた分類が行われているが，将来的に，予後と関連した分類として，*PAX-FOXO1* 融合遺伝子の有無により分類されるようになる可能性がある^{2, 10)}。

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7月31日
 検索式：
 1. rhabdomyosarcoma 8,667件
 2. 1 × stage 521件
 3. 1 × group 1,116件
 4. 1 × risk stratification 30件
 この中から本テーマに関連する10文献を選択した。

文献

- 1) Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) : Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. *Sarcoma* 2001 ; 5 : 9-15.
- 2) Arndt CA. Risk stratification of rhabdomyosarcoma : a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013 : 415-9.
- 3) Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, et al. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol* 2007 ; 12 : 137-45.
- 4) Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research : Soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 1001-8.
- 5) Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma : review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 5-10.
- 6) La TH, Wolden SL, Rodeberg DA, et al. Regional nodal involvement and patterns of spread along in-transit pathways in children with rhabdomyosarcoma of the extremity : a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 80 : 1151-7.
- 7) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma : is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg* 2001 ; 10 : 146-52.
- 8) Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma : a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2672-9.
- 9) Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2151-8.
- 10) Skapek SX, Anderson J, Barr FG, et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma : a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 1411-7.

CQ2

PET は転移巣や腫瘍生存 (viability) の診断に有用か

背景

PET は、成人がんの転移巣の診断や腫瘍生存 (viability) の評価に有用とされ、実施されている検査である。横紋筋肉腫においても検討され、その有用性と注意点が報告されつつある。

推奨 1

PET/CT は、転移巣の検出に有用であり、治療開始前の病期診断のために実施することを推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

解説 1

FDG-PET/CT と従来の検査 (全身 CT, MRI, ^{99m}Tc による骨シンチグラフィー, 胸部 X 線など) の後方視的な比較検討により、転移病変の検索において、PET/CT は従来の検査に比べ、感度、特異度とも概ね高いと報告されている¹⁻⁴⁾。肺転移については、従来の thin-slice の CT に比べ、PET/CT の感度が低いと報告されており、注意が必要である^{1, 2)}。

2011 年版より、後方視的な解析や症例報告は増加したが、前方視的な検討の報告がない。

推奨 2

PET の治療後の腫瘍生存 (viability) の診断については、造影 CT, MRI などの従来の検査より有効性が高く、実施することを推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

解説 2

小児、思春期・若年成人 (AYA) の 13 例の横紋筋肉腫における PET と通常の画像検査 (原発巣の MRI, 全身 CT, 骨シンチグラフィー) による、化学療法 3 コース後の治療早期反応性の評価では、固形がん治療効果判定のためのガイドライン (RECIST) と画像解析による治療評価を行い、PET/CT では 92% の明確な反応が評価できたのに対し、従来の検査では 84% である。完全寛解 (CR) の評価は PET/CT で 69% が可能であったのに対し、従来の検査では 8% と腫瘍の viability について PET による評価の有効性が報告されている³⁾。一方で、治療開始早期の PET/CT の評価 94 例の横紋筋肉

腫において、第15週の化学療法後の放射線治療前と放射線治療後のPETによる原発腫瘍の局所無再発率について検討された。局所無再発率は、放射線治療前のPET陰性例97%、陽性例81%、放射線治療後のPET陰性例94%、陽性例75%であり、放射線治療前後のPET陰性例での局所無再発率は高いが、放射線治療前後のPET陽性例においても81%、75%が局所再発しないため、すぐには治療介入せず、注意深く観察することが提案されるなど、治療開始早期のPET/CTでの腫瘍生存の評価による局所再発の推定には十分な注意が必要である⁵⁾。

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7月31日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667件

2. 1 × pet 77件

この中から本テーマに関連する5文献を選択した。

文献

- 1) Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, et al. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 1128-34.
- 2) Ricard F, Cimorelli S, Deshayes E, et al. Additional Benefit of F-18 FDG PET/CT in the staging and follow-up of pediatric rhabdomyosarcoma. *Clin Nucl Med* 2011 ; 36 : 672-7.
- 3) Eugene T, Corradini N, Carlier T, et al. 18F-FDG-PET/CT in initial staging and assessment of early response to chemotherapy of pediatric rhabdomyosarcomas. *Nucl Med Commun* 2012 ; 33 : 1089-95.
- 4) Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009 ; 23 : 155-61.
- 5) Dharmarajan KV, Wexler LH, Gavane S, et al. Positron emission tomography (PET) evaluation after initial chemotherapy and radiation therapy predicts local control in rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 84 : 996-1002.

CQ3

生検と一期的手術の適応は

背景

横紋筋肉腫に対する初回手術としては生検と一期的手術があるが、診断を目的とするものと治療を目的とするものに応じて、また腫瘍の部位などを考慮して適応を決定する必要がある。

推奨

一期的に腫瘍の完全切除が可能で、機能障害が許容範囲である場合には腫瘍摘出が強く推奨されるが、完全切除が不能な場合などでは生検が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説

CT、MRIなどの画像検査により完全摘出が可能であると判断される局所性の腫瘍に対しては一期的手術による完全摘出が推奨されるが、機能温存あるいは整容的な障害が許容しうるものが原則である¹⁾。腫瘍が大きく手術侵襲が大きい場合や、部位的に摘出不能（例：眼窩、傍髄膜部など）の場合などは腫瘍生検にとどめる。生検後、化学療法を行い腫瘍縮小後に待機手術を行うことにより切除率の向上を図る。また手術時に明らかな残存腫瘍がある場合にはチタニウムの clip でマーキングを行うことも推奨される。

以下の場合、腫瘍生検が推奨される。

- 1) 完全摘出不能
- 2) 腫瘍発生部位
 - a) 眼窩
 - b) 傍髄膜
 - c) 腔
 - d) 胆道系、傍脊椎

などで、外科的摘出が不能の場合

生検方法としては開創による1 cm 角程度の腫瘍組織採取が望ましく、針生検は正確な診断が難しい場合があるので推奨されない。組織診断用の検体と同時に、融合遺伝子の検索などの分子生物学的診断用の凍結検体採取を行うことが推奨される。また術後グループ分類のための所属リンパ節生検は特に四肢や10歳以上の傍精巣原発では重要である²⁾。しかしCTやPETなどの画像検査所見と病理所見との一致率に関しては現時点で行われている研究では高いとはいえない³⁾。

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 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × biopsy | 4,892 件 |
| 3. 1 × surgery | 2,780 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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Okcu MF, Hicks J, Horowitz M. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in childhood and adolescence : Clinical presentation, diagnostic evaluation, and staging. UpToDate 18.2 June, 11, 2009
- 2) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JJ, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma : is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg 2001 ; 10 : 146-52.
- 3) Alcorn KM, Deans KJ, Congeni A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in pediatric soft tissue sarcoma patients : Utility and concordance with imaging. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 1903-6.

CQ4

傍精巣腫瘍の場合の病期を決定するための同側後腹膜リンパ節郭清（SIRPLND）は再発を減少させるか

背景

傍精巣原発の横紋筋肉腫の病期を決定するために、腫瘍側の精巣動静脈ならびに腎静脈レベルまでの範囲でリンパ節を含む組織を郭清することを staging ipsilateral retroperitoneal lymph node dissection（SIRPLND）という。術後グループ分類のために SIRPLND を行う必要性について考慮しなければならない。

推奨

10 歳以上の傍精巣原発症例では SIRPLND 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）：2B

解説

10 歳未満の症例では CT 上領域リンパ節腫大がない、あるいは group I である場合には SIRPLND は必要としないが、CT 上リンパ節腫大を認める例では SIRPLND を行う。横紋筋肉腫共同研究（IRS）-III と IV における傍精巣原発横紋筋肉腫では、10 歳以上の症例では SIRPLND を実施しないことにより再発率が上昇するため、SIRPLND を行うべきとされた。これは SIRPLND を行った IRS-III の group I、II の 10 歳以上の症例では 3 年無病生存率（DFS）が 92%であったのに比べ、行わなかった IRS-IV では 86%であったことによるものである¹⁾。

一方、1973～2009 年までの 255 例を検討した米国の Surveillance Epidemiology and End Results（SEER）データベースの解析では、初発年齢 10 歳以上の患者の場合、所属リンパ節の転移（N1）は 13%で、それ以下の年齢の 4%に比し約 3.2 倍と高頻度であり、retroperitoneal lymph node dissection（RPLND）にて 10 歳未満では郭清群と非郭清群の 5 年全生存率（OS）はそれぞれ 100%と 97%と有意差は認められなかったが（ $P=0.37$ ），10 歳以上では非郭清群 64%に対して郭清群では 86%と有意差（ $P=0.019$ ）を認めたとしている²⁾。

SIRPLND を行う際は射精機能に配慮して操作範囲の交感神経の温存に努める。

十分経験のある外科医であれば腹腔鏡下の SIRPLND も許容される。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
 検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日
 検索式：
 1. rhabdomyosarcoma 8,667 件

2. 1 × lymph node dissection 115 件

この中から本テーマに関連する 2 文献を選択した。

また, IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma : is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg 2001 ; 10 : 146-52.
- 2) Dang ND, Dang PT, Samuelian J, et al. Lymph node management in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma : a population-based analysis. Cancer 2013 ; 119 : 3228-33.

CQ5

リンパ節郭清の範囲、方法と意義は

背景

初回手術において術後グループ分類は治療方針の決定の上で極めて重要であるため、原則的に所属リンパ節転移の有無についてサンプリングを行う。

推奨

臨床的あるいは画像診断上で腫大したリンパ節がなければ、必ずしも郭清が必要とは限らないが、画像上あるいは術中所見により腫大が認められる場合には積極的にサンプリングを行い¹⁾、切除可能なリンパ節は摘除を行うことを推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

郭清については傍精巣原発では病期決定用同側後腹膜リンパ節郭清（staging ipsilateral retroperitoneal lymph node dissection：SIRPLND）を行った横紋筋肉腫共同研究（IRS）-III に比べて行わなかった IRS-IV の生存率が悪化したため、現在では SIRPLND を推奨している。SIRPLND を行った IRS-III の group I, II の 10 歳以上の症例では 3 年無病生存率（DFS）が 92% であったのに比べ、行わなかった IRS-IV では 86% であった²⁾。また初発年齢 10 歳以上の患者の場合、所属リンパ節の転移（N1）は 13% でそれ以下の年齢の 4% に比し、約 3.2 倍と高頻度である³⁾。

会陰部・肛門部の原発の症例では 46% に鼠径リンパ節への転移がみられ予後不良である。さらに、初診年齢が 10 歳以上では転移率が 64% であり、IRS-IV では 5 年全生存率（OS）33% と予後不良である。リンパ節郭清も考慮する⁴⁾ が、有効性については明らかではない。

膀胱・前立腺原発の場合は初回生検の際に総腸骨動脈周囲リンパ節と傍大動脈リンパ節のサンプリングも行い、また他に臨床的に転移を疑うリンパ節があればこれも生検することが望ましい。有効性については明らかではない。

四肢では病期分類には所属リンパ節の評価は欠かせない因子であるため、原則的に領域リンパ節の転移の有無を判定するためにサンプリングを行う^{5, 6)}。IRS-V 外科治療ガイドラインでは臨床的にリンパ節転移が考えられれば、所属リンパ節郭清をする前に、臨床的転移部位のより近位でリンパ節生検を行うこと、すなわち上肢の場合には同側の鎖骨上窩（斜角筋）リンパ節の生検、下肢の場合は腸骨と傍大動脈リンパ節の双方、もしくはどちらかのリンパ節の生検を行うことが推奨されている。これらのリンパ節に転移があれば、所属リンパ節転移ではなく、遠隔転移とみなす。

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 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件

2. 1 × lymph node dissection 115 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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Alcorn KM, Deans KJ, Congeni A, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in pediatric soft tissue sarcoma patients : Utility and concordance with imaging. J Pediatr Surg 2013 ; 48 : 1903-6.
- 2) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma : is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Semin Pediatr Surg 2001 ; 10 : 146-52.
- 3) Dang ND, Dang PT, Samuelian J, et al. Lymph node management in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma : a population-based analysis. Cancer 2013 ; 119 : 3228-33.
- 4) Blakely ML, Andrassy RJ, Raney RB, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV : Prognostic factors and surgical treatment guidelines for children with rhabdomyosarcoma of the perineum or anus : a report of Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I through IV, 1972 through 1997. J Pediatr Surg 2003 ; 38 : 347-53.
- 5) McMulkin HM, Yanchar NL, Fernandez CV, et al. Sentinel lymph node mapping and biopsy : a potentially valuable tool in the management of childhood extremity rhabdomyosarcoma. Pediatr Surg Int 2003 ; 19 : 453-6.
- 6) De Corti F, Dall'Igna P, Bisogno G, et al. Sentinel node biopsy in pediatric soft tissue sarcomas of extremities. Pediatr Blood Cancer 2009 ; 52 : 51-4.

CQ6

化学療法前腫瘍再切除（PRE）の適応は

背景

初回手術において明らかな残存腫瘍があり、再切除で腫瘍全摘が可能と考えられる場合、および切除断端が組織学的に陽性の場合には、術後化学療法や放射線治療を行う前に再手術による完全切除を行うことが望ましい。これを化学療法前腫瘍再切除（pre-treatment re-excision：PRE）という¹⁾。

推奨

初回手術が生検のみ、あるいは残存腫瘍がみられ、再切除で腫瘍全摘が可能と考えられる場合、および切除断端が組織学的に陽性の場合には PRE 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）：2B

解説

PRE によって完全切除となった場合には、術後グループ分類が変更となり、術後治療も軽減される。四肢、体幹、傍精巣原発の腫瘍に関しては PRE の適応が言及されている²⁾。ただし、四肢については化学療法後広範切除による全摘が可能であるなら、初回手術における PRE としての切断は回避が望ましい。また傍精巣の場合は経陰囊的に腫瘍が横紋筋肉腫と想定されずに切除され、術後の病理診断で横紋筋肉腫と診断されたような場合に、陰囊皮膚などの切除を治療前の再切除として施行することは積極的に行われるべきである³⁾。

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 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件

2. 1 × excision 345 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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Hays DM, Lawrence W Jr, Wharam M, et al. Primary reexcision for patients with 'microscopic residual' tumor following initial excision of sarcomas of trunk and extremity sites. J Pediatr Surg 1989 ; 24 : 5-10.
- 2) Andrassy RJ, Corpron CA, Hays D, et al. Extremity sarcomas : an analysis of prognostic factors from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. J Pediatr Surg 1996 ; 31 : 191-6.
- 3) Cecchetto G, De Corti F, Rogers T, et al. Surgical compliance with guidelines for paratesticular rhabdomyosarcoma (RMS). Data from the European Study on non-metastatic RMS. J Pediatr Surg 2012 ; 47 : 2161-2.

CQ7

頭頸部原発腫瘍に対する手術方針は

背景

頭頸部原発横紋筋肉腫の手術については可能であれば広範囲切除が適切である。しかし、広い切除縁をとることは傍髄膜などでは一般的に不可能であり、傍髄膜以外の頭頸部でも頭頸部の浅い部位に発生した患者を除いて一般的には難しい。

推奨

頭頸部原発横紋筋肉腫の手術は広範囲切除を行うことが難しい場合は、可能であれば化学療法、放射線治療などにより腫瘍の縮小を図った後の二次的切除が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

いずれの部位もまず生検を行う。化学療法、放射線治療などにより腫瘍の縮小を図った後に、経験のある専門チームにより整容的、機能的に許容範囲内での切除が推奨される¹⁾。切除縁を十分にとることができなかった場合には周囲の正常組織より複数個所の生検を行い、病理所見を確認することも推奨される。また頭頸部原発腫瘍においてリンパ節転移はまれであり、臨床的にリンパ節の腫脹が認められなければ郭清は必ずしも必要ではない。腫脹している場合には生検を行う。

前・中頭蓋底（鼻部、副鼻腔、側頭下窩とその隣接部位）の腫瘍に対する頭蓋顔面外科療法は、経験ある専門チームにより行うことができるが、手術により整容性や機能性が損なわれる可能性は十分に考慮する。

眼窩原発腫瘍は他部位原発のものより予後良好であり、眼球温存を優先し、まず生検を行う²⁾。局所再発した場合、転移巣が制御されていれば眼球も含めた眼窩内容の全摘術が推奨される³⁾。

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7月31日

検索式：

- | | |
|----------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × surgery | 2,780 件 |
| 3. 2 × head and neck | 308 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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803のsurgical guidelineを参考とした。

文献

- 1) Merks JHM, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age : results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 231-6.
- 2) Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. International Society of Paediatric Oncology Sarcoma Committee, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group, German Collaborative Soft Tissue Sarcoma Group : Treatment of orbital rhabdomyosarcoma : survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 197-204.
- 3) Raney B, Huh W, Hawkins D, et al. Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group, Arcadia, CA : Outcome of patients with localized orbital sarcoma who relapsed following treatment on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols-III and -IV, 1984-1997 : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 371-6.

CQ8

四肢原発腫瘍に対する手術方針は

背景

四肢原発の横紋筋肉腫はリンパ節転移や遠隔転移の頻度が比較的高く、組織型も予後不良型（胞巣型）の頻度が高い。リンパ節転移の頻度は約 50%ともいわれる^{1, 2)}。四肢では一般的に軟部組織を大きく合併切除するか、筋の一区画を全摘除することによって、局所制御に必要な広範なマージンを得ることが可能であるが、腫瘍の大きさや浸潤の程度に応じて、筋肉を起始部から付着部までの全てを切除しないように努める。

推奨

可能である限り、機能を温存するよう配慮した手術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）：2B

解説

軟部肉腫に対する切除縁に関しては 1999 年の Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP) guideline³⁾ では 2 cm 以上とることが推奨されているが、2010 年の欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)⁴⁾ では 1 cm (anatomic barrier がある部位ではさらに小さくすることが可能) とされている。主要な血管に腫瘍が浸潤している場合でも、患肢切断を回避する必要があるときには、血管移植片を用いて患肢温存を図ることも可能である。他にも患肢温存が可能となる方法があれば適用してよい。

四肢発生の中でも再発や死亡率が高いのは、初回手術で肉眼的に腫瘍が残存した group III である。生検のみ、あるいは極めて小さい範囲での切除のみにとどまった場合、機能などを大きく損なうことが無ければ、group I あるいは II の状態にするために化学療法前腫瘍再切除 (pretreatment re-excision: PRE) を施行すべきである。

領域リンパ節の評価は病期分類を行う上で重要となるので、臨床的にリンパ節転移がないものでも下肢原発であれば大腿三角のリンパ節、上肢原発であれば腋窩リンパ節のサンプリングを行う。

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 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. 1 × extremity 423 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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Paulino AC, Pappo A. Alveolar rhabdomyosarcoma of the extremity and nodal metastasis : Is the in-transit lymphatic system at risk? *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 1332-3.
- 2) Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma : a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 2000 ; 35 : 317-21.
- 3) Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Virchows Arch* 1999 ; 434 : 187-91.
- 4) Casali PG, Blay JY. ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts : Soft tissue sarcomas : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21 suppl 5 : v198-203.

CQ9

膀胱・前立腺原発腫瘍に対する切除方針は

背景

膀胱・前立腺腫瘍に対しては根治を目指した侵襲的切除と機能を考慮した非侵襲的切除があり、それらの治療成績について多くの報告がなされている。

推奨

可能な限り、機能温存に努めて手術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

横紋筋肉腫共同研究（IRS）による IRS-IV、国際小児がん学会（SIOP）による MMT-84 と 89、イタリア共同研究グループ（ICG）による RMS-79 と 88、Cooperative Weichteilsarkom Study Group による CWS-91 の膀胱・前立腺原発症例をメタ分析した報告では、この部位では 379 例中胎児型の限局した症例が 322 例（85%）と多く、5 年無病生存率（DFS）は 75%、全生存率（OS）は 84% であった¹⁾。根治を目指した侵襲的切除と機能を考慮した非侵襲的切除の間には治療成績に差はないとする報告が多くあり、同部位原発腫瘍の切除の基本方針は機能温存である²⁾。

IRS-I～III では 171 人の膀胱原発腫瘍のうち、40 例が膀胱部分切除を受け、うち、33 例（82.5%）は一期的手術として行われた³⁾。7 例（17.5%）は腫瘍縮小を待って 10～57 週で待機手術の形で行われた。31 例（31/40 例：78.5%）が 2～16 年無病生存であった。診断時に腫瘍径 5 cm 以上であるものが多く、初回手術で膀胱尿道機能を温存したまま腫瘍を全摘除できることはまれであり、多くの例では生検にとどまる（内視鏡を用いた経尿道的操作、経会陰的、経恥骨上の、あるいは開腹）。開腹にて生検を行う場合には総腸骨動脈周囲リンパ節と傍大動脈リンパ節のサンプリングも行う。すべての保存的治療が終了した後も臨床的寛解に至らず生検により確認される残存腫瘍や、化学療法や放射線治療の施行にもかかわらず早期に治療抵抗性や腫瘍の増悪がみられる場合には、根治的的外科手術を考慮するが、膀胱部分切除、前立腺部分切除にとどめ、極力機能温存に努める。また小線源治療を併用することで侵襲的根治術の回避が可能であるとする報告もある。

前立腺腫瘍の場合、IRS-III 研究⁴⁾では、全症例中約 5% で平均年齢は 5.3 歳、一般的に組織型は胎児型で腫瘍径 5 cm を超える大きな腫瘍が多く、97.7% が全摘出困難で生検のみがほとんどである。待機的手術が行われ（38/44 例：86.3%）、予後は 81.8%（36/44 例、経過観察中央値 6 年）が無病生存である⁵⁾。部分切除などの手法が適応できず、また保存的治療に対する反応が不十分な場合には、尿路変更を伴う骨盤内臓器全摘

術や膀胱全摘術を行う。この場合でも特に化学療法や放射線治療を先行した症例では腫瘍の完全摘除に際して直腸を温存できることが多い⁶⁾。

一方、SIOPによるMMT-84, 89, 95の治療成績の比較分析においても、MMT-84ではno significant surgeryとされる手術（膀胱部分切除または前立腺部分切除にとどまるもの）が31% (4/13)であったものが、MMT-95では61% (38/62)に増加しており、機能温存手術の傾向が認められる⁷⁾。

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7月31日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667件
2. 1 × surgery 2,780件
3. 2 × urinary bladder 163件
4. 2 × prostate 123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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803のsurgical guidelineを参考とした。

文献

- 1) Rodeberg DA, Anderson JR, Arndt CA, et al. Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate : combined results from the Children's Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group, and International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Committee. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 1232-9.
- 2) Alexander N, Lane S, Hitchcock R. What is the evidence for radical surgery in the management of localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma? *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 833-5.
- 3) Hays DM, Lawrence W Jr, Crist WM, et al. Partial cystectomy in the management of rhabdomyosarcoma of the bladder : a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Pediatr Surg* 1990 ; 25 : 719-23.
- 4) Hays DM, Raney RB, Wharam MD, et al. Children with vesical rhabdomyosarcoma (RMS) treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995 ; 17 : 46-52.
- 5) Lobe TE, Wiener E, Andrassy RJ, et al. The argument for conservative, delayed surgery in the management of prostatic rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 1084-7.
- 6) Filipas D, Fisch M, Stein R, et al. Rhabdomyosarcoma of the bladder, prostate or vagina : the role of surgery. *BJU Int* 2004 ; 93 : 125-9.
- 7) Jenney M, Oberlin O, Audry G, et al. Conservative approach in localised rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate : results from International Society of Paediatric Oncology (SIOP) studies : malignant mesenchymal tumour (MMT) 84, 89 and 95. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 217-22.

CQ10

遠隔転移巣に対する局所治療の方針は

背景

遠隔転移巣に対する局所治療としては外科療法、放射線治療などが考慮されるが、転移巣の部位、数、大きさなどにより方針を考慮する必要がある。

推奨

転移巣に対する外科療法は、孤立性病変で切除可能な場合のみ推奨される。放射線治療は神経圧迫やその他局所症状の緩和に有効である場合が多く、推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

手術による切除が可能で、かつ、転移巣が他にない場合には外科療法による切除が行われる場合もあり得るが、転移巣の全身的検索が重要である。それ以外は化学療法＋原発腫瘍床および転移巣への放射線治療が一般的である。

肺転移のみでかつ、転移巣が1つのみで手術切除可能である場合は切除を行う。

肺転移は米国やヨーロッパの cooperative groups²⁾ では各種転移の中で最も頻度が高い。具体的な頻度は47%（370/788、胸腔を含む）とされ、このうち145例が肺単独転移である。肺転移が切除可能で原発部位も切除可能あるいは既に全摘出されている場合は、外科的摘出も考慮しうる。全身的に2箇所の手術に耐えうる状況であれば摘出が一つの方法であり、それ以外は放射線治療が選択肢である。全肺野に多数の転移巣がみられる場合の全肺照射14.4 Gyの有効性は不明である³⁾。

骨髄転移については横紋筋肉腫で2番目に多い転移部位で遠隔転移例の38%を占める。骨転移も併発していることが多く、26%が骨転移を合併する。時に原発巣が不明で白血病と見誤られることがある⁴⁾。しかも、しばしば、播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）を治療開始以前あるいは治療開始後から発症し、従来のDIC治療には抵抗性である。骨髄 and/or 骨転移は最も強い予後不良因子である。骨転移数が5箇所以内と少なく、照射可能であれば放射線治療が局所での有効性が高い^{3, 4)}。その他はビスホスホネート⁵⁾、骨転移部位に対するストロンチウム内照射などを含めてエビデンスがない⁶⁾。

遠隔リンパ節転移は横紋筋肉腫の遠隔転移の中で4番目を占める。可能であれば放射線治療、改善しない場合は二期的手術切除も考慮する。わが国の大量化学療法に対する後方視的解析では、遠隔転移症例で有望な可能性のある治療法である。しかし、海外ではまだ通常の化学療法に比べて有用性を示すエビデンスはない。今後、前方視的な臨床研究が行われる必要がある。

放射線治療は通常、転移部位に対しては 50.4 Gy が推奨されているが、眼窩には 45 Gy である。マージンは原則では 2 cm であるが、リスク臓器の線量制約によって、それ以下のマージンでも許容される。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. 1 × distant metastasis 94 件
3. 2 × treatment 73 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、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Temecka BK, Wexler LH, Steinberg SM, et al. Metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies : results and prognostic factors. Ann Thorac Surg 1995 ; 59 : 1385-9.
- 2) Oberlin O, Rey A, Lynden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas : results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2384-9.
- 3) Okcu MF, Hicks J, Horowitz M. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in childhood and adolescence : Clinical presentation, diagnostic evaluation, and staging. UptoDate 18.2 June, 11, 2009
- 4) Ruymann FB, Newton WA Jr, Ragab AH, et al. Bone marrow metastases at diagnosis in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study. Cancer 1984 ; 53 : 368-73.
- 5) Corapçioğlu F, Mutlu H, Deveci M. Use of bisphosphonates for hypercalcemia in a child with alveolar rhabdomyosarcoma Turk J Pediatr 2008 ; 50 : 305.
- 6) Lin A, Ray ME. Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis. Cancer Metastasis Rev 2006 ; 25 : 669-75.

CQ11

放射線治療の至適開始時期，基本方針は

背景

横紋筋肉腫に対する治療は，外科療法，放射線治療，化学療法による集学的治療が重要であるが，局所の腫瘍制御のためには外科療法または放射線治療，あるいはその両方が不可欠である。機能温存あるいは整容的な障害が許容しうる場合には，初回手術での完全摘除が推奨されるが，顕微鏡的または肉眼的な残存病変が認められる場合には，局所制御を得るために放射線治療が実施される。

推奨

発生部位，治療前ステージ分類などの要因に応じて第 1～19 週の間に放射線治療を開始することを推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

生検や手術後の顕微鏡的もしくは肉眼的残存がある場合には，放射線治療の適応になる。胎児型で完全切除された症例は放射線治療を行わなくても予後良好であるが，胞巣型の場合には放射線治療は有益である^{1, 2)}。開始時期については，局所制御や生存に関わる報告は限られている。これまでの米国の横紋筋肉腫共同研究（IRS）では，発生部位，治療前ステージ分類などの要因に応じて第 1～19 週の間に放射線治療を開始してきた。頭蓋内進展を伴う group III の肉眼的腫瘍残存のある傍髄膜原発横紋筋肉腫においては化学療法と同時に開始（第 1 週から開始）することが強く勧められる³⁾。それ以外の場合は，放射線治療の開始時期は，化学療法を第 3～13 週から開始するのが一般的である。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × radiation therapy | 1,634 件 |
| 3. 2 × timing | 22 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) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma : A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1027-38.

- 2) Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II Rhabdomyosarcoma and Rhabdomyosarcoma like Tumors : Is Radiotherapy Necessary? J Clin Oncol 2004 ; 22 : 143-9.
- 3) Spalding AC, Hawkins DS, Michalski JM, et al. The effect of radiation timing on patients with high-risk features of parameningeal rhabdomyosarcoma : an analysis of IRS-IV and D9803. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 ; 87 : 512-6.

CQ12

頭頸部，眼窩，傍髄膜原発腫瘍に対する放射線治療を化学療法と同時に開始する適応は

背景

傍髄膜原発横紋筋肉腫は髄膜に浸潤しやすく，化学療法や放射線治療後であっても髄膜浸潤をきたし，致命的となる。頭蓋内進展〔intracranial extension：ICE（腫瘍が脳または脊髄の硬膜に接着，置換，浸潤，破壊することなどにより，造影MRI上の硬膜に異常信号を認めた場合）〕，脳神経麻痺や頭蓋底骨溶骨といった髄膜浸潤の徴候を認める場合の予後は不良である¹⁻⁵⁾。放射線治療を化学療法と同時に開始することで，局所制御の成績を改善できる場合がある。

推奨 1

傍髄膜原発横紋筋肉腫において，ICEのある場合には，化学療法と同時に放射線治療を開始することが勧められる。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2A

推奨 2

傍髄膜以外の頭頸部，眼窩原発横紋筋肉腫に対しては，脊髄圧迫や視力消失，その他の機能障害の危険が差し迫った場合には緊急照射を行う。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

解説

傍髄膜原発横紋筋肉腫に対する放射線治療の時期については，横紋筋肉腫共同研究（IRS）によるIRS-II～IVの後方視的検討によると，ICEの有無に関わらず，脳神経麻痺や頭蓋底骨溶骨といった髄膜浸潤の徴候が認められる患者に対しては，診断から2週間以内に放射線治療を開始することで局所制御の改善が認められ，一方で髄膜浸潤の徴候が認められない場合は，放射線治療の開始が10週間を超えても局所制御に影響はないと報告された¹⁾。しかし，その後のIRS-V（D9803）の後方視的検討では，脳神経麻痺，頭蓋底骨溶骨所見があってもICEのない症例は化学療法と同時に放射線治療を開始しなくても，IRS-IVとD9803の5年の局所制御率や治療奏効維持生存率（FFS），全生存率（OS）に差を認めなかった²⁾。

以上より，groupⅢ肉眼的腫瘍残存のある傍髄膜原発横紋筋肉腫において，ICEのある場合には化学療法と同時に開始（第1週から開始）することが強く勧められる。このため，治療開始前には頭蓋底への浸潤の存在と硬膜上またはそれを越える進展を確認す

るために、造影剤を用いた原発部位および脳の磁気共鳴画像法（MRI）を実施すべきである。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,697 件 |
| 2. 1 × radiation therapy | 1,647 件 |
| 3. 2 × head and neck | 93 件 |
| 4. 2 × parameningeal | 93 件 |
| 5. 2 × timing | 23 件 |

この中から本テーマに関連する 5 文献を選択した。

文献

- 1) Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 59 : 1027-38.
- 2) Spalding AC, Hawkins DS, Donaldson SS, et al. The effect of radiation timing on patients with high-risk features of parameningeal rhabdomyosarcoma : an analysis of IRS-IV and D9803. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 87 : 512-6.
- 3) Raney B, Anderson J, Breneman J, et al. Soft-Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group : Results in patients with cranial parameningeal sarcoma and metastases (Stage 4) treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols II-IV, 1978-1997 : report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 17-22.
- 4) Yang JC, Wexler LH, Meyers PA, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma : outcomes and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 85 : e61-6.
- 5) Merks JH, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age : results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 231-6.

CQ13

強度変調放射線治療（IMRT）、陽子線治療の適応は

背景

放射線治療は局所制御として重要な役割を果たすが、一方で成長発達途上にある小児に対する放射線治療は、成長障害、変形、二次がんといった晩期有害事象という大きな問題をあわせもつ。したがって、可能な限り正常組織を避け、腫瘍のみに放射線を照射する技法が開発され、実施されるようになってきた。たとえば、強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy：IMRT）、陽子線治療は、横紋筋肉腫の治療にも実施されつつある。

推奨 1

IMRT の適応は頭頸部や膀胱・前立腺に発生した横紋筋肉腫では推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説 1

米国小児がんグループ（COG）による COG-D9803 では、375 例の横紋筋肉腫患者に IMRT または 3D-CRT を施行した。179 例からデータを解析し、5 年の局所領域再発率には有意差なし [3D-CRT vs. IMRT；全生存率（OS）18% vs.15%，無イベント生存率（EFS）72% vs. 76%]。多変量解析でも部位による差なし¹⁾。IMRT では、3D-CRT に比べ、近接危険臓器への線量を減量し、標的臓器への線量の均質化と高線量照射が可能であった¹⁻³⁾。晩期有害事象の軽減については今後の評価が待たれる。

推奨 2

陽子線治療の適応は近接危険臓器への線量を IMRT よりさらに減量できるため推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解説 2

陽子線治療については、傍髄膜 17 例、膀胱・前立腺 7 例など単施設での治療計画での標的臓器、近接危険臓器の線量の比較において、陽子線は 3D-CRT、IMRT より近接危険臓器の線量の減量が可能であった⁴⁻⁶⁾。臨床的な晩期有害事象の評価については、傍髄膜 17 例で、成長障害（身長増加率低下）3 例、内分泌障害 2 例、軽度の顔面萎縮 7 例、永久歯萌出障害 3 例、齲歯 5 例、慢性鼻腔副鼻腔通過障害 2 例とこれまでの 3D-CRT、IMRT に比べて軽度であったが、観察期間平均 5 年と短く、長期間の観察が必要である⁴⁾。

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7月31日

検索式：

- | | |
|--|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × radiation therapy | 1,634 件 |
| 3. 2 × intensive modulated radiation therapy | 36 件 |
| 4. 2 × proton | 45 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) Lin C, Donaldson SS, Meza JL, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803—a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 1764-70.
- 2) Hein PA, Gladstone DJ, Bellerive MR, et al. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue : an IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 1540-8.
- 3) Wolden SL, Wexler LH, Bellerive MR, et al. Importance of protocol target definition on the ability to spare normal tissue : an IMRT and 3D-CRT planning comparison for intraorbital tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 1432-8.
- 4) Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma : clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 635-42.
- 5) Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma : clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 : 1367-73.
- 6) Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 74 : 179-86.

CQ14

低リスク群に対する標準的化学療法は

背景

横紋筋肉腫の低リスク群は高率に治癒が期待される一群であり、治療成績を保ちながら治療関連毒性を軽減することが目標となる。

低リスク群は長期の生存率が85～95%の患者群である。

①低リスク A 群, low subset 1 群

低リスク A 群を, CQ1 表 3-a に示す。米國小児がんグループ軟部肉腫委員会 (COG-STS) では, 従来低リスク B 群の一部であった stage 1/group IIb, c または stage 2/group II の胎児型横紋筋肉腫も横紋筋肉腫共同研究 (IRS) の IRS-IV では低リスク A 群に劣らぬ好成績であったことから, IRS-VI に相当する COG-ARST0331 試験からは, 上記も低リスク A 群 (low subset 1 群) として分類して試験治療を行っている (CQ1 表 3-b)¹⁻³⁾。

②低リスク B 群, low subset 2 群

低リスク B 群を CQ1 表 3-a に示す。COG-ARST0331 以降は stage 1/group IIb, c または stage 2/group II は低リスク B 群から除外して, low subset 2 群として臨床試験を行っていることは上記に述べた通りである。

推奨 1

低リスク A 群, low subset 1 群に対しては 48 週の VA 療法〔ビンクリスチン (VCR) + アクチノマイシン ACD)〕が長期成績の確立した治療として推奨される。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 2B

解説 1

COG の行った長期的な成績が確立している治療としては, D9602 試験⁴⁾ の VA 療法が挙げられ, 5 年無増悪生存率 (PFS) は 89% であった。後継の ARST0331 試験は, 低リスク群を対象として, VAC1.2 療法 4 サイクルと VA 療法 4 サイクルからなる臨床試験を行った⁵⁾。Low subset 1 群では, 2 年推定 PFS 88%, 全生存率 (OS) 97% と良好な成績であった。シクロホスファミド (CPA) 4.8 g/m² の投与量は, これまでの臨床試験と比較して格段に少なく, かつ治療期間も短いため, 医療経済的に D9602 で行われた一年間の VA 療法より好ましいと考えられ, 米国では低リスク A 群に対する標準療法として確立する可能性がある⁶⁾。

推奨 2

低リスク B 群, low subset 2 群に対しては 42 週の VAC2.2 療法 (CPA 2.2 g/m²/ サイクル) が長期成績の確立した治療として推奨される。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

解説 2

COG の行った長期的な成績が確立している治療としては, IRS-IV の VAC2.2 療法 (CPA 2.2 g/m²/ サイクル) が挙げられ, 5 年 PFS 84%, OS 95%であった²⁾。しかし, 肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease) の急性毒性⁷⁾ や不妊の長期合併症が問題となった。ARST0331 は, 低リスク B 群も対象として行われ, CPA が 4.8 g/m² まで減量されたが治療成績の低下をきたし, 特に腔原発の症例で局所再発が相次ぎ, 3 年 PFS が 63%であった⁸⁾。

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 7 月 31 日
 検索式 :
 1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
 2. 1 × low risk 98 件
 この中から本テーマに関連する 8 文献を選択した。

文献

- 1) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 610-30.
- 2) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV : results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 3091-102.
- 3) Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma : review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. Pediatr Blood Cancer 2012 ; 59 : 5-10.
- 4) Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma : a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 1312-8.
- 5) Walterhouse D, Pappo AS, Meza JL, et al. Shorter duration therapy that includes vincristine (V), dactinomycin (A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS) : A report from the Children's Oncology Group (COG). J Clin Oncol 2011 ; 29 : abstr 9516.
- 6) Russell H, Swint JM, Lal L, et al. Cost minimization analysis of two treatment regimens for low-risk rhabdomyosarcoma in children : a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2014 ; 61 : 970-6.
- 7) Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1894-901.
- 8) Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, et al. Vincristine (V), dactinomycin (A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS) : A report from the Children's Oncology Group (COG). J Clin Oncol 2012 ; 30 : abstr 9509.

CQ15

中間リスク群に対する標準的化学療法は

背景

横紋筋肉腫の中間リスク群は55～80%の生存率の一群である。治療成績の向上を必要とする群と治療関連毒性の軽減が可能である群が混在しており、これらを目標として臨床試験が行われている。

中間リスク群は、予後不良部位に発生し（stage 2, 3）、初回手術で肉眼的残存腫瘍のある（group III）胎児型横紋筋肉腫、および遠隔転移のないすべての胞巣型横紋筋肉腫である。日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）では、胞巣型の group III, stage 2, 3 症例は予後が不良である^{1,2)} ことより、高リスク群に組み込んで治療を行っている。

推奨

42 週の VAC2.2 療法（シクロホスファミド（CPA）2.2 g/m²/サイクル）が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

中間リスク群における長期成績の判明している治療は2.2 g/m²のCPAを用いたVAC2.2療法である。米國小児がんグループ（COG）のD9803¹⁾では、VAC2.2療法14サイクルの治療により4.3年無増悪生存率（PFS）が73%と良好な成績であった。このうち、胞巣型のstage 2, 3, group II, III症例の治療成績は55～60%であり、中間リスク群の中では不良であった。治療関連毒性として、肝中心静脈閉塞症（veno-occlusive disease）の急性毒性³⁾や不妊の長期合併症に留意が必要である。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

検索期間：1985年1月1日～2014年7月31日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667件

2. 1 × intermediate risk 42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) Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma : children's oncology group study D9803. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5182-8.
- 2) Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV : the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3844-51.

- 3) Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1894-901.

CQ16

高リスク群に対する標準的化学療法は

背景

横紋筋肉腫の高リスク群は予後不良の一群であり，集学的治療によって治療成績を向上させることが目標となる。米国小児がんグループ軟部肉腫委員会（COG-STS）では，高リスク群は初診時遠隔転移のある（stage 4/group IV）横紋筋肉腫と定義されている。

推奨

確立された標準療法は定まっていない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

高リスク群では，長期治療成績の明らかになっている治療はVAC2.2療法〔シクロホスファミド（CPA）2.2 g/m²/サイクル〕であるが，治療成績は不良である。これまでの臨床試験で，イホスファミド（IFM），エトポシド（ETP），ドキソルビシン（DXR），トポテカン，イリノテカン（CPT-11），メルファラン（MEL）など様々な治療薬剤の組み合わせが試験されたが，VAC2.2療法を凌駕する治療は確認されていない¹⁻⁴⁾。

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7月31日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件
2. 1 × high risk 281 件

この中から本テーマに関連する4文献を選択した。

文献

- 1) Sandler E, Lyden E, Ruymann F, et al. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II “window” in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma : a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Med Pediatr Oncol 2001 ; 37 : 442-8.
- 2) Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB, et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy : a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. J Pediatr Hematol Oncol 2001 ; 23 : 225-33.
- 3) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma : the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 362-9.
- 4) Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma : a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1398-403.

CQ17

高リスク群に対する自家造血細胞移植併用大量化学療法は有効か

背景

高リスク群の横紋筋肉腫においては、長期成績の判明している VAC2.2 療法〔シクロホスファミド (CPA) 2.2 g/m²/ サイクル〕による治療を行っても、極めて予後不良であるため、新規治療の開発が必須である。新規治療開発の一つとして大量化学療法による予後改善の試みがなされている。

推奨

横紋筋肉腫においては大量化学療法の有効性を示す根拠はない。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル): 2B

解説

高リスク群の症例数は限られており、大量化学療法に関するランダム化比較試験による検証はこれまでに行われていない。以下に、多数例での検討を示す。

国際小児がん学会 (SIOP) の MMT4-91 では、転移性の横紋筋肉腫 42 症例に対して、メルファラン (MEL) による大量化学療法が試験され、3 年無増悪生存率 (PFS) は 29.7% であった¹⁾。この試験では、同じ先行化学療法を受けた 44 症例に対して、維持療法を施行しており、3 年 PFS は 19.2% であり有意差を認めなかった。

イタリアの RMS4.99 では、70 例の高リスク症例に対して、CPA, エトポシド (EPT), MEL, チオテパ (TESPA) による 3 サイクルの大量化学療法が行われた²⁾。62 例に対して大量化学療法が行われ、3 年 PFS は 42.3% であり、大量化学療法の優位性を示すことはできなかったと結論づけている。

SIOP の MMT-98 では、101 例の高リスク症例に対して、CPA, EPT, カルボプラチン (CBDCA) のそれぞれの単剤による 4 サイクルの大量化学療法が行われた。3 年 PFS は 16.17% であり、大量化学療法の優位性を示すことはできなかった³⁾。

また、ドイツの Cooperative Weichteilsarkom Stage Group による HD CWS-96 では、治療担当医の判断により、大量化学療法と経口維持療法のいずれかが施行された。96 例中 45 例に対して、TESPA と CPA, MEL と EPT によるタンデムの大量化学療法が行われた⁴⁾。大量化学療法群の全生存率 (OS) は 24.4% で、経口維持療法の OS は 57.8% であった。ランダム化比較試験でなかったためバイアスが存在するが、両群の予後因子の分布に関して有意差は認めていない。この試験においても大量化学療法の優位性を示すことはできなかった。

システマティックレビューにおいても、現時点では、横紋筋肉腫に対する超大量化学

療法の優位性は示されていない^{5, 6)}。評価対象となった試験ではバイアスの存在のために大量化学療法の有効性を過小評価, または, 過大評価している可能性があり, 今後の臨床試験で検証する際にはランダム化比較試験での検証が望まれる。

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 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × high dose chemotherapy | 244 件 |
| 3. 1 × PBSCT | 13 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) Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2796-803.
- 2) Bisogno G, Ferrari A, Prete A, et al. Sequential high-dose chemotherapy for children with metastatic rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 3035-41.
- 3) McDowell HP, Foot AB, Ellershaw C, et al. Outcomes in paediatric metastatic rhabdomyosarcoma : results of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study MMT-98. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 1588-95.
- 4) Klingebiel T, Boos J, Beske F, et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy : report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 739-45.
- 5) Admiraal R, van der Paardt M, Kobes J, et al. High-dose chemotherapy for children and young adults with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 12 : CD006669, 2010.
- 6) Peinemann F, Kroger N, Bartel C, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma--a systematic review. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17127.

CQ18

再発後治療の化学療法レジメンにはどのようなものがあるか

背景

再発横紋筋肉腫の生存率は非常に低く、横紋筋肉腫共同研究（IRS）の IRS-III, IV, V での 5 年生存率は 20% 以下である。組織型による再発後の 5 年全生存率（OS）は、ブドウ状型 64% であるが、胎児型 26%, 胞巣型 5% と報告されている^{1, 2)}。再発後治療の予後に対して最も重要と考えられる治療は、肉眼的全切除以上の腫瘍全摘除術とされている^{1, 2)}。

推奨

強く推奨される化学療法レジメンはない。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

1. ICE 療法（IFM+CBDCA+ETP）

再発後治療の化学療法レジメンとして比較的エビデンスの高いものは、小児固形腫瘍の再発後治療として実施されたカルボプラチン（CBDCA）とエトポシド（ETP）併用療法およびイホスファミド（IFM）を加えた ICE 療法である。胎児型横紋筋肉腫に対する奏効率、再発後の生存率は比較的良好であるが、胞巣型では不良であり、効果は短期、限定的であった³⁻⁵⁾。

2. イリノテカン

イリノテカン（CPT-11）とビンクリスチン（VCR）併用の CPT-11 の効果が報告され、米国小児がんグループ（COG）による初期治療段階のプロスペクティブ・ランダム化試験 COG-ARST0121 では、再燃または進行した横紋筋肉腫患者を対象に、6 週間の治療サイクルで VCR+CPT-11（20 mg/m²/日）を 1 日 1 回×5 日間、第 1, 2, 4, 5 週に投与する治療法（レジメン 1A）と、6 週間の治療サイクルで CPT-11（50 mg/m²/日）を 1 日 1 回×5 日間、第 1, 4 週に投与する治療法（レジメン 1B）において、差は認められなかった。再発に対する治療開始から 1 年後、レジメン 1A では治療奏効維持生存率（FFS）が 37%, OS が 55%, レジメン 1B では FFS が 38%, OS が 60% であった⁶⁾。米国小児がんグループ軟部肉腫委員会（COG-STSS）は、その研究に対して、より簡易的なレジメン 1B を推奨した⁶⁾。これは、フランス小児がん学会（SFOP）と英国小児腫瘍グループ（UKCCSG）で行われた再発または治療抵抗性横紋筋肉腫に対する CPT-11 単独の第 II 相試験の結果より優れていた⁷⁾。

3. ビノレルビン

ビノレルビン（VNB）単剤あるいはVNBとシクロホスファミド（CPA）併用の有効性・安全性が第II相試験により示され、奏効率は36～50%と報告されている。第II相試験では、再発横紋筋肉腫の患者11人中4人がVNB単剤に対して反応を示し⁸⁾、別の試験では、若年患者（9～29歳）の12人中6人が部分寛解となった⁹⁾。

4. ビノレルビンとシクロホスファミド

パイロット研究で、横紋筋肉腫の患者9人中3人に客観的反応がみられた¹⁰⁾。フランスの第II相研究（N=50）では、再発または難治性横紋筋肉腫の小児が、VNBおよび低用量経口CPAによる治療を受けた。完全奏効が4人、部分奏効が14人に認められ、客観的奏効率は36%であった¹¹⁾。

5. その他

1900年代に米国小児がんグループ（POG）で行われた再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとCPAの併用療法の第II相試験が行われ、横紋筋肉腫15例中10例に部分寛解以上が得られた¹²⁾。ゲムシタビン（GEM）については、ドセタキセル、オキサリプラチンの併用療法が再発腫瘍に試験されているが、横紋筋肉腫に対しては症例も少なく、効果は限定的である^{13,14)}。

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7月31日

検索式：

- | | |
|-----------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × relapse treatment | 861 件 |
| 3. 2 × chemotherapy | 562 件 |
| 4. 1 × recurrent treatment | 270 件 |
| 5. 4 × chemotherapy | 177 件 |
| 6. 1 × refractory treatment | 103 件 |
| 7. 6 × chemotherapy | 91 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) Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al. Biopsy and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2123-39.
- 2) Raney RG, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life : a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 2001 ; 23 : 215-20.
- 3) Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood : a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. Pediatr Hematol Oncol 1995 ; 17 : 265-9.
- 4) Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma : the Children's Cancer Group (CCG) experience. Pediatr Blood Cancer 2005 ; 44 : 338-47.

- 5) Klingebiel T, Pertl U, Hess CF, et al. Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma : report of the German CESS/CWS REZ 91 trial. *Med Pediatr Oncol* 1998 ; 30 : 269-75.
- 6) Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4658-63.
- 7) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. French Society of Pediatric Oncology ; United Kingdom Children's Cancer Study Group. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma : a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 356-61.
- 8) Kuttesch JF Jr, Krailo MD, Madden T, et al. Children's Oncology Group. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies : a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 590-3.
- 9) Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas : evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 3263-8.
- 10) Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas : pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004 ; 101 : 1664-71.
- 11) Minard-Colin V, Ichante JL, Madden T, et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour : good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma—a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 2409-16.
- 12) Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al. Pediatric Oncology Group. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors : a Pediatric Oncology Group phase II study. *Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3463-9.
- 13) Rapkin L, Qayed M, Martin M, et al. Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 59 : 854-8.
- 14) Geoerger B, Chisholm J, Le Deley MC, et al. European Consortium Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC). Phase II study of gemcitabine combined with oxaliplatin in relapsed or refractory paediatric solid malignancies : An innovative therapy for children with Cancer European Consortium Study. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 230-8.

CQ19

再発腫瘍に対する局所治療の役割は

背景

再発腫瘍に対する局所療法としては外科療法、放射線治療などが考慮されるが、転移巣の部位、数、大きさなどにより方針を考慮する必要がある。

推奨

孤立性局所性の再発巣であれば外科療法、放射線治療などの局所治療が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

再発横紋筋肉腫の生存率は非常に低く、横紋筋肉腫共同研究（IRS）の IRS-III, IV, V での 5 年生存率は 20% 以下である。組織型による再発後 5 年全生存率（OS）はブドウ状型では 64% であるが、胎児型は 26%，胞巣型は 5% と報告されている^{1, 2)}。放射線治療の他、適応は限られるが、外科療法による切除も再発部位が他に転移巣を伴わず切除可能である場合や、まれにダンベル腫瘍や腫瘍圧迫による障害の解除など対症的に行われる場合もある。

Hayes-Jordan（2006）の報告によると 32 例の再発横紋筋肉腫のうち 19 例に外科的切除を、13 例に部分切除 / 生検を行ったところ、7 例（37%）は再発なく経過、8 例（42%）は腫瘍死し、4 例（21%）は追跡不能であったとして、再発病変に対する外科療法は生存率の改善に寄与するのではないかとの考察をしている³⁾。

Andrassy ら⁴⁾ の German cooperative group によると再発に対して外科療法を受けた 17 例の検討において無病生存率（DFS）は胎児型と胞巣型との間に有意差はなかったとしているが、OS では胎児型が有意に良好であったとしている。また根治的な外科療法と局所手術との比較では OS に差はなかったとしている。

Corti ら⁵⁾ のイタリア小児血液がん学会（AIEOP）からの報告では再発病変に対して外科療法を行った手術群の OS は 54% であり、非手術群の 24.7% との間に有意差（ $P=0.0117$ ）が認められたとし、積極的な外科療法を推奨している。

再発腫瘍に対する放射線治療ではリスク臓器の耐容線量内で照射可能であれば、再照射も含めて照射は可能となるが、多発性の再発などでは適応となりにくい場合がある。

Dantonello ら⁶⁾ の報告においても再発病変に対して外科療法や放射線治療により局所治療を行った群では再発後の 5 年生存率が $53.7 \pm 19\%$ で、行わなかった群の $26.7 \pm 22\%$ と比較して有意に成績がよかった（ $P=0.03$ ）と報告している。

眼窩の局所再発の場合に小線源治療を行った報告がドイツから出ているが、症例数は 10 例で年齢中央値 6.5 歳（1～19 歳）、推計 5 年生存率は $62 \pm 18\%$ で、照射部位での照

射による有害事象は軽度で grade 3 や 4 のものはなかったという。顔の変形なども 8 例では問題なく、2 例で軽度であったという⁷⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × recurrence | 843 件 |
| 3. 2 × treatment | 727 件 |

この中で本テーマに関連する 7 文献を選択した。

また、IRS PROTOCOL D9602, D9802, D9803 の surgical guideline を参考とした。

文献

- 1) Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, et al. Biopsy and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2123-39.
- 2) Raney RG, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life : a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 2001 ; 23 : 215-20.
- 3) Hayes-Jordan A, Doherty DK, West SD, et al. Outcome after surgical resection of recurrent rhabdomyosarcoma. J Pediatr Surg 2006 ; 41 : 633-8.
- 4) Andrassy RJ. Advances in the surgical management of sarcomas in children. Am J Surg 2002 ; 184 : 484-91.
- 5) De Corti F, Bisogno G, Dall'Igna P, et al. Does surgery have a role in the treatment of local relapse of non-metastatic rhabdomyosarcoma? Pediatr Blood Cancer 2011 ; 57 : 1261-5.
- 6) Dantonello TM, Int-Veen C, Schuck A, et al. Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma. Pediatr Blood Cancer 2013 ; 60 : 1267-73.
- 7) Strega RJ, Kovács G, Meyer JE, et al. Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. Strahlenther Onkol 2009 ; 185 : 789-98.

CQ20

有効な分子標的治療は

背景

小児がんの治療成績は、集学的・層別化治療の進歩により改善したが、今なお予後が不良なままのものが残されている。これら難治性小児がんに対しては従来の治療では成績の改善は得られず、病態解明に基づく特異性の高い、新しい治療薬や治療法の開発が望まれている。近年の分子遺伝学の進歩により、がん発症・進展分子機構が解明され、それに基づく分子標的治療が臨床応用され、急性前骨髄球性白血病に対する全トランス型レチノイン酸や慢性骨髄性白血病のイマチニブなど、治療成績の著しい向上が得られた治療薬も登場した。小児がんに対しても、分子標的治療が臨床応用されつつある。

推奨

現状では十分なエビデンスが得られている治療とは言い難く、今後とも臨床試験研究が必要な分野である。

■推奨度：なし，エビデンスレベル：D

解説

米国国立がん研究所（NCI）によるサポートを受けた The Pediatric Preclinical Testing Program（PPTP）が実施され、肉腫群に含まれる横紋筋肉腫に対しても分子標的治療では極めて多数のターゲットが設定され、第Ⅰ、Ⅱ相試験が行われているが、いずれも、比較的少数例が対象となっている¹⁻⁴⁾。多くの試験はユーイング肉腫や骨肉腫を含めた再発症例に対する試験研究となっている。

米国小児がんグループ（COG）では、小児、思春期・若年成人（AYA）の再発または治療抵抗性固形腫瘍に対する単独投与での高リスク群横紋筋肉腫に対し、IGF-I 受容体抗体であるシクスツムマブ（IMC-A12）単独投与による第Ⅱ相試験を行い、横紋筋肉腫 20 例中部分寛解は 1 例であったが、3 例で不変（SD）であった¹⁾。この結果から高リスク群横紋筋肉腫に対して、治療間隔を短縮した VDC + IE 交替療法と VI，VAC 療法により治療強度を上げた化学療法と放射線治療，外科療法による集学的治療 ARST0431 を基本骨格に、テモゾロミドを加えた治療，IGF-I 受容体抗体であるシクスツムマブを併用した治療のランダム化試験を行い、その効果が待たれる。

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 7 月 31 日

検索式：

1. rhabdomyosarcoma 8,667 件

2. $1 \times$ target therapy 196 件
この中から本テーマに関連する 4 文献を選択した。

文献

- 1) Weigel B, Malempati S, Reid JM, et al. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014 ; 61 : 452-6.
- 2) Georger B, Kieran MW, Grupp S, et al. Phase II trial of temsirolimus in children with high-grade glioma, neuroblastoma and rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 253-62.
- 3) Jakacki RI, Hamilton M, Gilbertson RJ, et al. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide : a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4921-7.
- 4) Okada K, Yamasaki K, Tanaka C, et al. Phase I study of bevacizumab plus irinotecan in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 43 : 1073-9.

CQ21

肝中心静脈閉塞症（VOD）の診断基準にはどのようなものがあるか

背景

肝中心静脈閉塞症（veno-occlusive disease：VOD）は、放射線治療、化学療法後に、他に原因となる疾患がなく、疼痛を伴う肝腫大、腹水貯留、体重増加、およびビリルビン上昇を呈し、循環障害性肝障害をきたす疾患で、病変の首座が類洞内皮細胞にあることから類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome：SOS）とも呼ばれている^{1,2)}。

病因は、放射線治療、化学療法により肝内細静脈、類洞内皮細胞障害、凝固系の活性化により、肝中心静脈の内腔狭小化、閉塞、循環障害性肝障害をきたす。前処置薬剤との関連が報告されており、特にブスルファン（BU）、シクロホスファミド（CPA）が重要である^{1,2)}。

推奨

米国小児がんグループ（COG）の hepatopathy の診断基準を用いることが推奨される³⁾。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

解説

横紋筋肉腫の治療における VAC 療法〔ビンクリスチン（VCA）+アクチノマイシン（ACD）+シクロホスファミド（CPA）〕あるいは VA 療法により VOD 発症の報告がみられる³⁾。VA や VAC も含むレジメンでの VOD 発症率は 1.4% で、VAC レジメンのみの治療では 3.1% の発症率といわれる⁴⁾。VOD の診断基準にはシアトル基準、バルチモア基準の 2 つが汎用でされているが^{5,6)}、これは造血細胞移植後の VOD の診断基準であり、横紋筋肉腫の VAC または VA 治療における肝障害について、現在の COG の臨床試験では、VOD と称し、独自の診断基準を用いている²⁾。

化学療法時の VOD では、骨髄移植時の VOD と比べて高ビリルビン血症はまれであり、肝酵素上昇が著明であることが多く、何より重要なのは、多くが予後良好であり短

表 1 hepatopathy の診断基準

肝生検による病理学的診断または
超音波検査での門脈の逆流所見または
以下の 3 項目のうち、2 項目以上を満たす
1. 高ビリルビン血症 > 1.4 mg/dL
2. 説明のできない baseline から 10% 以上の体重増加または腹水
3. 説明のできない肝腫大または右上腹部痛

期間に回復する³⁾。さらに超音波検査上での門脈の逆流はまれであり、遅れて出現する³⁾。また、肝生検により確定診断されるが、凝固障害や血小板減少時の実施は危険であり、化学療法後の VOD は予後良好で短期間で回復することからも、安易な肝生検は行わない。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed
 検索期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日
 検索式：
 1. vod 644 件
 2. 1 × rhabdomyosarcoma 8 件
 この中から本テーマに関連する 7 文献を選択した。

文献

- 1) DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids : sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002 ; 22 : 27-42.
- 2) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会, 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 GVHD ガイドライン部会: 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 日本造血細胞移植学会, 2008.
- 3) Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, et al. Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1894-901.
- 4) Sulis ML, Bessmertny O, Granowetter L, et al. Veno-occlusive disease in pediatric patients receiving actinomycin D and vincristine only for the treatment of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004 ; 26 : 843-6.
- 5) Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, et al. Venooclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Childrens Cancer Group, the Pediatric Oncology Group, and the Pediatric Intergroup Statistical Center. Cancer* 1997 ; 79 : 2435-9.
- 6) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation : diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984 ; 4 : 116-22.
- 7) Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987 ; 44 : 778-83.

CQ22

標準治療による長期合併症や再発の経過観察はどのように行うか

背景

横紋筋肉腫の治療成績は向上したが、低リスク群で10～20%、中間リスク群で20～30%、高リスク群で40～70%に再発が生じる。診断後2年以内の再発が多く、診断後3年を超えた再発はまれである。

横紋筋肉腫は全身のあらゆる部位に発生するため、晚期合併症も多岐にわたる。再発、晚期合併症の早期発見のためのフォローアップについて以下に記載する。

推奨

再発の経過観察および長期合併症の早期発見のために定期的な診察、画像検査、検査が推奨される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

再発部位は局所、領域リンパ節、遠隔転移である。初発治療終了後のフォローアップとしては、問診、全身診察に加えて、局所、領域リンパ節の画像検査（CTまたはMRI）、肺転移の検索に胸部CT、骨転移の検索に骨シンチグラフィまたは全身骨X線検査が行われる。再発のためのフォローアップの間隔についてのガイドラインは存在しないが、米国小児がんグループ（COG）や日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の臨床試験では原発部位のCTまたはMRI、胸部X線またはCTを、治療後1年間は3カ月ごとに、3年までは4カ月ごとに行っている。骨シンチグラフィまたは全身骨X線については、JRSGでは1年ごとに行われている。5年以降の再発はまれであり、身体所見と血液検査によるフォローアップが行われる。

長期フォローアップについては、COGやJPLSGの長期フォローアップガイドライン¹⁾に身体所見、検査項目、フォロー間隔、について詳細に記載されており、参照しながら診療に当たることが望ましい。

化学療法による晚期合併症を以下に挙げる。全リスク群に共通して投与されるシクロホスファミド（CPA）投与においては不妊が問題となる¹⁾。性別や思春期前後によっても異なるが、総投与量7.5 g/m²以上は危険因子とされており、LH、FSH、エストラジオール（女性）、テストステロン値、精巣容積（男性）の測定が望まれる。また、CPA投与による二次性白血病について、全血球計算（CBC）と血液像の確認が必要である¹⁾。

VDC+IE療法がCOGの高リスク治療レジメンで採用され、今後、高リスク群の治療基本骨格として用いられる見込みである。以下に使用薬剤について記す。

アントラサイクリン系薬剤による心筋症については、血圧、心電図、心エコー、BNP 測定を行う¹⁾。IFM による尿細管障害については、リンを含めた血中の電解質、尿糖、尿蛋白、尿中の β_2 -マイクログロブリン、NAG の測定が必要である¹⁾。IFM による不妊については、60 g/m²以上の投与は危険因子とされており、CPA と同様の注意が必要である¹⁾。エトポシド (ETP) による二次性白血病について、CBC と血液像の確認が必要である¹⁾。

放射線治療による晩期合併症としては、照射部位における骨軟部組織の成長障害、歯牙形成異常、白内障、下垂体機能低下症、性腺機能障害、二次がんの発生が報告されている^{1, 2)}。

横紋筋肉腫共同研究 (IRS) の IRS-II および III の眼窩原発を除く頭頸部の 213 例からでのデータ³⁾では、成長障害 (48%)、顔面非対称 (35%)、歯牙異常 (29%)、視力障害 (17%)、聴覚障害 (17%)、学習障害 (16%) が指摘されている。

また、IRS-I, II における膀胱・前立腺原発の 109 例の解析⁴⁾では、54 例 (約 50%) の症例で膀胱が温存されており、そのうち 38 例 (73%) で膀胱機能は良好であった。しかし、9 例において遺尿、尿失禁を認め、また 5 例で頻尿を認めている。腎機能についてはほとんどの症例で保たれていた。膀胱への放射線治療による慢性的な出血性膀胱炎も報告されている。

上記の化学療法、放射線治療、手術に伴う長期合併症に留意し、各専門科と連携して合併症の経過観察、治療に当たることが望ましい。

検索式・参考にした二次資料

検索フィールド：PubMed

期間：1985 年 1 月 1 日～2014 年 7 月 31 日

検索式：

- | | |
|---------------------------|---------|
| 1. rhabdomyosarcoma | 8,667 件 |
| 2. 1 × relapse | 996 件 |
| 3. 1 × follow-up | 971 件 |
| 4. 1 × late complications | 10 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、COG や JPLSG の長期フォローアップガイドラインを参照した。

文献

- 1) Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers-Version 4.0. Children's Oncology Group, 2014. <http://www.survivorshipguidelines.org/>
- 2) Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 1489-95.
- 3) Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck : A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol 1999 ; 33 : 362-71.
- 4) Raney B, Jr, Heyn R, Hays DM, et al. Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of sarcoma of the bladder and prostate. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. Cancer 1993 ; 71 : 2387-94.