

告示	番号	15	悪性新生物
	疾病名	骨肉腫	

骨肉腫

こつにくしゅ

概要・定義

骨肉腫 (osteosarcoma) は、組織学的に腫瘍性の類骨・骨を形成する悪性腫瘍と定義される。通常型骨肉腫が最も一般的であるが、頻度の低い亜型として血管拡張型骨肉腫、小細胞型骨肉腫、低悪性度中心性骨肉腫、放射線照射後や Paget 病に続発する二次性骨肉腫がある。通常型骨肉腫は組織学的に osteoblastic type, chondroblastic type, fibroblastic type に分類される。

症状

数ヶ月から半年間持続する局所の疼痛や腫脹で発症する。好発部位は大腿骨遠位、脛骨近位、上腕骨近位であり、典型的には膝や肩周囲の疼痛や腫脹を主訴に受診に至ることが多い。頻度は低いですが、病的骨折で発症することもある。診断時に 10~20% の症例で肺転移を有するが、病変としては小さいものが多く、無症状であることが多い。

血液検査ではしばしばアルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇を認める。ALP は術前化学療法に対する反応や治療終了後の経過観察における再発や転移の指標としても用いられる。

治療

現在の骨肉腫に対する標準治療は手術による局所制御と術前・術後化学療法による微小転移の制御を組み合わせた集学的治療である。骨肉腫に対する手術は広範切除術が行われ、化学療法と組み合わせることにより切断とほぼ同等の局所根治性が得られる。

1970 年以前は骨肉腫に対する治療は患肢切断による手術療法のみが行われていたが、手術により完全に局所制御が行われているにも関わらず、多くの患者は術後 1 年以内に肺転移を来し、5 年生存率は 5~10% と極めて不良であった。1970 年代になると再発・進行例の骨肉腫に対する化学療法の有効性が次々と報告され、初回治療の骨肉腫に対しても手術と化学療法を組み合わせた治療が行われるようになった。さらに 1980 年代になると患肢温存手術が普及し、そのためのカスタムメイド人工関節作成に時間がかかったことから、術前化学療法が導入された。Rosen らは、四肢発生骨肉腫に対して術前化学療法を行い、切除標本の壊死率により術前化学療法の効果判定を行い、その結果に基づいて術後化学療法を変更する T-10 プロトコルを発表した。また、この時期には術後補助化学療法に関するランダム化比較試験も行われ、骨肉腫に対する術後化学療法の有効性が確認された。その後、モジュラー型人工関節の開発により、手術までの期間が短縮され、術前化学療法の是非が議論されるに至った。

術前化学療法の有用性を検証した第 III 相臨床試験 POG-8651 では 5 年無増悪生存率は術後化学療法のみが 69%、術前化学療法を行った群が 61%と有意差は認めなかった。現在に至るまで術前化学療法が予後を改善する明確な根拠はないが、術前化学療法を行うことで縮小手術が行える可能性があること、POG-8651 以降の臨床試験がすべて術前化学療法を用いていることから、術前化学療法は骨肉腫における標準治療として広く認識されるようになった。

骨肉腫に対するキードラッグはメトトレキサート大量療法 (HD-MTX)、ドキシソルビシン (DOX)、シスプラチン (CDDP) と考えられている (MAP 療法)。米国における臨床試験である COG-133 や 2005 年より開始されている、欧米の国際共同研究 The European and American Osteosarcoma Study Group I Trial (EURAMOS I) でも標準治療群の術前・術後化学療法は MAP 療法である。さらなる治療成績向上を目指して各国で臨床試験が行われている。

本邦でも骨肉腫に対する標準治療確立のため、共通のプロトコールによる多施設共同研究が実施されてきた。1990 年代には骨肉腫に対する化学療法の多施設共同研究 NECO-93J, 95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma 93, 95 Japan) が実施され、5 年累積生存率 83%、5 年無病生存率 76% と良好な成績が得られている。同研究では MAP 療法による術前化学療法の効果が不十分な症例に対し、術後にイホスファミド (IFO) を加えた化学療法を行うことにより、予後が改善する可能性が示唆された。

術前化学療法導入後、切除検体の病理組織学的な効果が確認できることになり、効果の高い患者 (good responder) は低い患者 (standard responder または poor responder) よりも予後が良好であることが示されている。good responder は比較的予後がよいことから、現在は standard responder の治療成績をいかにしてあげるかが課題となっている。そこで、standard responder において術後化学療法における IFO の有用性を検証するために、本邦では第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG0905) が 2010 年より開始されており、現在進行中である。この試験は転移のない切除可能な高悪性度骨肉腫に術前化学療法として MAP 療法を行い、standard responder に対する術後化学療法として IFO の併用が非併用に対して優れているかをランダム比較により評価するものである。

抜粋元：http://www.shouman.jp/details/1_5_35.html