

小児悪性骨腫瘍の治療成績

日本大学医学部整形外科教室

吉田行弘・川野 壽・大幸俊三・龍 順之助

同小児科学教室

麦島秀雄・陳 基明・七野浩之

要旨 過去10年間に経験した15歳以下の小児悪性骨腫瘍17例のうち、小児科と連携して化学療法を行った10例の治療成績と問題点を検討した。症例は女児5例、男児5例、年齢は5～15歳まで平均年齢10.5歳であった。経過観察期間は1年3か月～7年4か月まで、平均3年3か月であった。病理診断は、骨肉腫が6例、Ewing肉腫3例 primitive neuroectodermal tumor (PNET) 1例であった。末梢血幹細胞移植を併用した小児 PBSCT 研究会プロトコールで治療した Ewing 肉腫、PNET の4例は全例 CDF であり、一方骨肉腫は6例中3例のみが CDF であった。以上より経過観察期間や症例数も少ないため結論は出ていないが、今のところ Ewing 肉腫、PNET に対しては PBSCT を併用した超大量化学療法が有効であった。

はじめに

小児悪性腫瘍の治療において化学療法や手術療法を行う際依然として解決すべき問題点がある。今回、我々は過去10年間に経験した15歳以下の小児悪性骨腫瘍17例のうち、小児科と連携して化学療法を行った10例の治療成績と問題点を検討した。

対象と方法

1991～2000年までに経験した10例の小児悪性骨腫瘍が対象であり、女児5例、男児5例であった。年齢は5～15歳まで平均10.5歳であった。経過観察期間は1年3か月～7年4か月まで、平均3年3か月であった。病理診断は、骨肉腫が6例、Ewing肉腫が3例、primitive neuroectodermal tumor (PNET) 1例であった。発生部位は大腿骨が6例と一番多かった。その他下腿骨2例、第7胸椎1例であった。Enneking surgical staging では

骨肉腫6例がII Bであった(表1)。化学療法は骨肉腫に対しては modified NCIT-88 を用いて、術前に CDDP (150 mg/m²) の動注療法を追加した(表2)。一方、Ewing肉腫に対しては小児 PBSCT 研究会プロトコールを使用し、末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplantation) を併用した(表3)。手術療法は10例のうち広範切除術を9例に行い、第7胸椎に発生した Ewing 肉腫のみ辺縁切除を行った。患肢再建方法は個々の症例に応じていろいろな方法で再建したが、5例が腫瘍型人工関節で再建された。以上の症例について化学療法の効果を画像診断と病理組織検査で検討し、さらに予後、累積生存率を算定し治療上の問題点について考察した。

結果

1. 画像効果判定

日本整形外科治療効果判定基準⁹⁾によると画像診断上全例 PR であった。

Key words: pediatric malignant bone tumor (小児悪性骨腫瘍), peripheral blood stem cell transplantation (末梢血幹細胞移植), super-high dose chemotherapy (超大量化学療法), limb salvage (患肢温存)

連絡先: 〒173 8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学整形外科 吉田行弘 電話 (03) 3972 8111

受付日: 平成 13 年 4 月 6 日

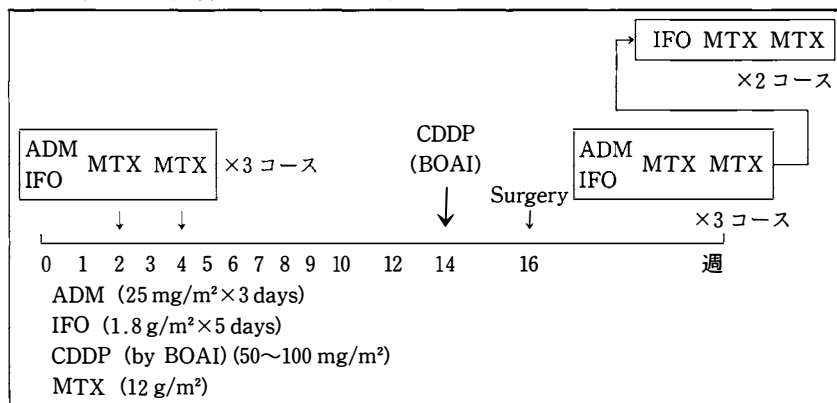
表 1. 対象症例

症例	年齢/性	診断	部位	化学療法	手術療法	経過観察期間	予後
1	12/F	PNET	大腿骨	小児 PBSCT 研究会プロトコル	wide	39 M	CDF
2	15/M	Ewing 肉腫	第7胸椎	小児 PBSCT 研究会プロトコル	Marginal	76 M	CDF
3	5/F	Ewing 肉腫	脛骨	小児 PBSCT 研究会プロトコル	wide	69 M	CDF
4	15/M	Ewing 肉腫	大腿骨	小児 PBSCT 研究会プロトコル	wide	15 M	CDF
5	9/M	骨肉腫	大腿骨	Modified NCI T 88	wide	19 M	DOD
6	6/M	骨肉腫	脛骨	Modified NCI T 88	wide	28 M	DOD
7	12/F	骨肉腫	大腿骨	Modified NCI T-88	wide	15 M	DOD
8	9/F	骨肉腫	大腿骨	Modified NCI T 88	wide	88 M	CDF
9	10/F	骨肉腫	脛骨	Modified NCI T-88	wide	23 M	CDF
10	12/F	骨肉腫	大腿骨	Modified NCI T 88	wide	25 M	CDF

wide : 広範切除術, marginal : 辺縁切除術

CDF : continuous disease free, DOD : dead of disease

表 2. 小児科による骨肉腫に対する集学的治療 (Modified NCI T-88)



2. 組織学的効果判定

病理組織学的効果判定は、著効の grade 3 が 8 例あり、大腿骨に発生した骨肉腫、Ewing 肉腫のみ grade 2 であった。

3. 予後

予後は骨肉腫 3 例と Ewing 肉腫と PNET を含む 4 例が continuous disease free (CDF) であった。一方、骨肉腫の 3 例が dead of disease (DOD) であった。累積生存率は 3 年生存率, 5 年生存率ともに 63% であった。

症 例

症例 1 : 15 歳, 女兒. 右大腿骨遠位骨肉腫. 単純 X 線像において, 右大腿骨遠位 metaphysis を中心に硬化性変化を伴う骨透亮像を認め骨膜反応もみられた. Enneking surgical staging では II B であった (図 1). 術前化学療法を施行し, 化学療法

後は単純 X 線像において著明な硬化性変化が認められた (図 2). CT 像においても同様に化学療法後は骨硬化像が認められた (図 3). 術前化学療法の効果は画像診断上 partial response (PR) であった. 術前化学療法を施行後広範切除術を行い, 腫瘍型人工関節により患肢再建を行った (図 4). 化学療法の効果は組織学的評価では, grade 3 であった (図 5). 現在術後約 2 年経過し disease free である. Enneking functional score⁴⁾ 86% であった。

考 察

小児悪性骨腫瘍において, 特に Ewing 肉腫に対して近年 PBSCT を併用した超大量化学療法の有効性が欧米の様々なグループにより報告されはじめ, 通常療法と比較して生存率, 再発率の改善を認めている²⁾³⁾⁷⁾. Ewing 肉腫の予後不良因子と考えられるものは, 初期化学療法の反応不良,

表 3. 小児 PBSCT 研究会プロトコール

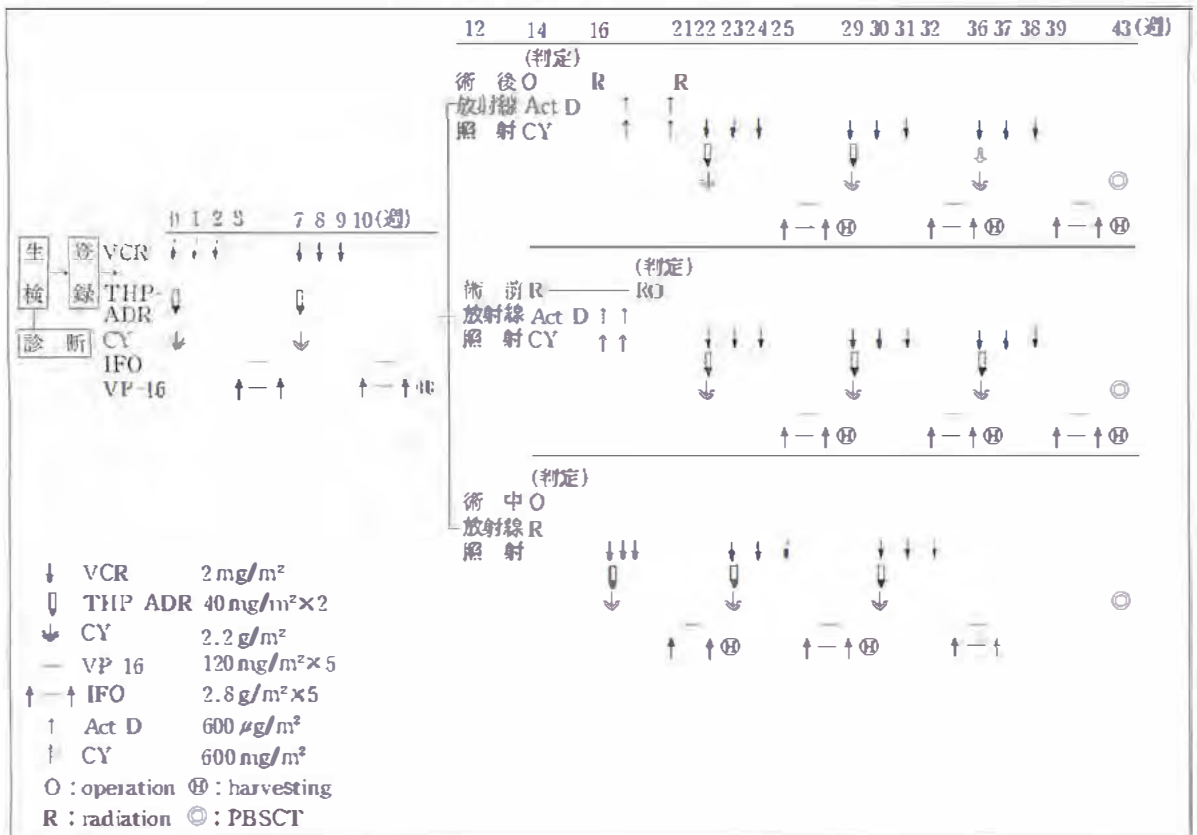


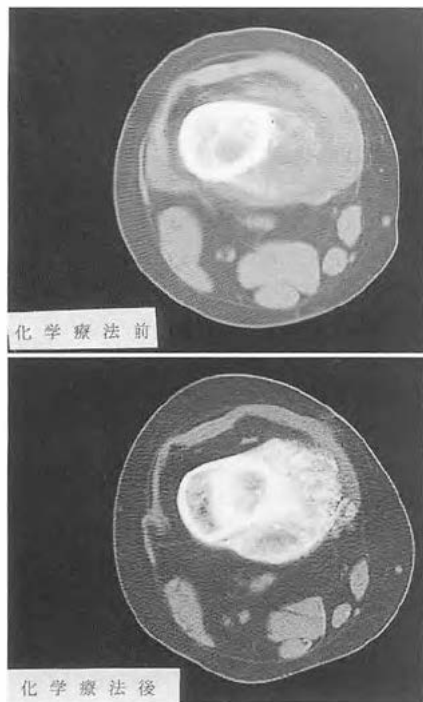
図 1. 症例 1 : 15 歳、女児、右大腿骨肉腫
大腿骨遠位 metaphysis 内側に骨膜反応を認め、
髄内にも硬化性変化がみられる



図 2 化学療法後の単純 X 線像
化学療法後は腫瘍部分に一致して骨硬化像が著明である

bulky mass, 体幹発生例などであり、これらの予後不良因子をかかえる high risk 症例に対しては、超大量化学療法の適応があるものと考えられる⁶⁾。当科ではこれまで Ewing 肉腫の治療成績は不良であったため現在は小児科と協力のもとに小児 PBSCT 研究会プロトコールを用いて治療を

行っている。このプロトコールの特徴は CEI (Calboplatin, Etoposide, Ifosphamide) 療法回復期に G-CSF を用いることで PBSC を大量に採取することが可能であり、さらに初期化学療法において重篤な副作用が見られないところにある。しかしながら、初期化学療法に反応しない症例や脊椎、



◀図 3.

CT 像

CT 像においては化学療法前では骨皮質も消失しているのがわかる。化学療法後は腫瘍部分に一致して shell 化が認められる

図 4. ▶

術後単純 X 線像

広範切除後腫瘍型人工関節置換術を施行。Enneking functional score では 86%であった



a
b

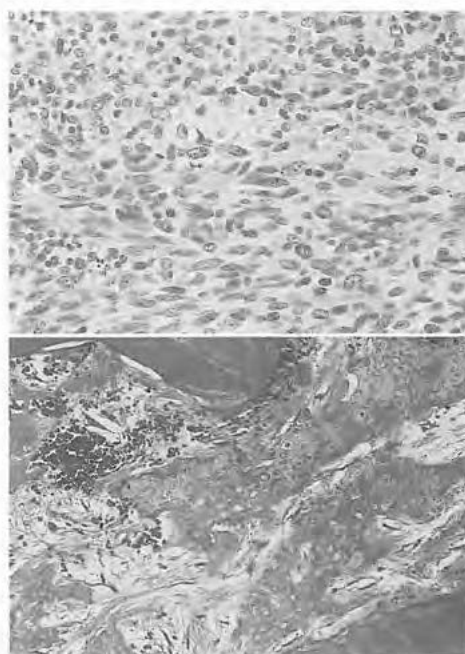


図 5.

病理組織所見

生検時には osteoblastic type の骨肉腫であり、化学療法後は広汎な壊死像が認められ、化学療法の効果は grade III と評価した

a : 生検時 (HE 染色, ×20 倍)

b : 手術検体 (HE 染色, ×10 倍)

骨盤発生例においては局所放射線療法の応用や PBSCT の回数など検討すべき課題はあると思われる⁹⁾。次に今回検討した骨肉腫の治療成績において我々が問題点として考えたのは予後との相関関係にある因子である。一般的には化学療法による局所効果すなわち組織壊死率が予後と相関するものと考えられている¹¹⁾。しかしながら、当科の症例においては動注療法を含めた術前化学療法により十分局所コントロールがついても予後を改善するまでには至らなかった例がみられた¹⁰⁾。2 番目の問題点として化学療法の有効な薬剤選択があげられる¹¹⁾。現在骨肉腫に対する有効な薬剤と考えられているのは doxorubicin hydrochloride, methotrexate, cisplatin, ifosfamide であり、これらの薬剤を用いたプロトコールにはまだ十分に予後を改善するまでには至っていない。骨肉腫に対する新しい治療薬は muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE) が Children's cancer study group と pediatric oncology group で phase III が進行中である。トポイソメラーゼ I 阻害剤であるトポテカンおよびイリノテカンが phase I 研究中である¹¹⁾²¹⁾²²⁾。今後これらの新薬の開発に期待するとともに、薬剤の組み合わせを生物学的特性に基づいて有効に考慮し新しいプロト

コールを開発する予定である。

まとめ

Ewing 肉腫と PNET は、PBSCT を併用した超大量化学療法が有効であった。一方、骨肉腫は局所コントロールが可能であっても転移をおこす症例がみられ、今後予後を改善するために新しい治療体系を検討する必要があるものと考えられた。

文 献

- 1) Aileen MD, Obert SB, Pamela JG et al : Prognostic factors in osteosarcoma : A Critical review. *J Clin Oncology* **12** : 423-431, 1994.
- 2) Atra A, Whelan JS, Cavagna V et al : High-dose busulphan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplantation* **20** : 843-846, 1997.
- 3) Burdach S, Jurgens H, Peters W et al : Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem cell rescue in poor prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* **11** : 1482-1488, 1993.
- 4) Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC et al : A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical Treatment of Tumors of the Musculoskeletal System. *Clin Orthop* **286** : 241-246, 1993.
- 5) Furman WL et al : Direct transplantation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial children. *J Clin Oncol* **17** : 1815-1824, 1999.
- 6) Glaubiger DL, Makuch RW, Schwarz J : Influence of prognostic factors on survival in Ewing's sarcoma. *Nat Cancer Inst Mongor* **56** : 258-288, 1981.
- 7) Landstein R, Lasset C, Pinkerton R et al : Impact of megatherapy in children remission with high-risk Ewing's tumors in complete remission : a report from the EBMT solid tumor registry. *Bone Marrow Transplantation* **15** : 697-705, 1995.
- 8) 麦島秀雄 : 骨肉腫, Ewing 肉腫, PNET の治療. *小児内科* **30** : 228-235, 1998.
- 9) 日整会骨軟部腫瘍委員会 : 整形外科・病理悪性骨腫瘍取り扱い規約(第3版) 金原出版, 東京 : 2000年7月.
- 10) Norman J, John K, Vincent P et al : Osteosarcoma : Intraarterial treatment of the primary tumor with cis-diammine-diammine-dichloroplatinum II (CDDP). *Cancer* **51** : 402-407, 1983.
- 11) Paul AM, Glenn H, John H et al : Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma : The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncology* **10** : 5-15, 1992.
- 12) Saylor RL et al : Phase I study of Topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors : A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncology* **16** : 945-952, 1998.
- 13) Kleinerman ES et al : Efficacy of liposomal muramyltripeptide(GP19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol* **18** : 93-99, 1995.

Abstract

Outcome of Treatment of Ten Pediatric Malignant Bone Tumor

Yukihiro Yoshida, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Nihon University School of Medicine

Results of treatment of malignant bone tumors in children have gradually with progress in chemotherapy and operative technique. We examined retrospectively the outcomes of treatment of all such tumors in children seen in a 10 year collaboration with the department of pediatrics in our hospital. Ten patients had bone tumors (six patients had osteosarcomas, three patients had Ewing's sarcomas, and one patient had a primitive neuroectodermal tumor). The mean age at diagnosis was 10 years (range, 5 to 15 years). The mean follow-up was 39 months (range 15 to 98 months). The three patients with Ewing's sarcoma and the patient with the primitive neuroectodermal tumor all of whom were treated by our protocol with peripheral blood stem cell transplantations were continuously disease free. Three of the six patients with osteosarcomas treated had unsatisfactory results. With osteosarcoma, local control has improved by use of chemotherapy and surgery, but a new therapeutic system is needed.