

静岡がんメソッド

静岡がんセンターから学ぶ
最新化学療法 & 有害事象マネジメント

整形外科領域腫瘍編

シリーズ監修 安井博史 静岡県立静岡がんセンター副院長／消化器内科部長
編著 片桐浩久 静岡県立静岡がんセンター整形外科部長
石田裕二 静岡県立静岡がんセンター小児科部長



静岡がんセンターロゴマーク

I 骨肉腫（骨 MFH 含む）に対する治療方針

1 四肢発生骨肉腫に対する化学療法

骨肉腫に対する治療は手術のみでは10%台の生存率しか見込めず、化学療法が必須である。現在骨肉腫の化学療法に関して予後に対する有用性が確立しており、標準的に使用されている薬剤は、シスプラチン[CDDP]、アドリマイシン[ADM]（アドリアシン®）、メトトレキサート[MTX]（メソトレキセート®）大量療法の3剤（MAP療法）である¹⁾。ほかに使用されている薬剤としては、イホスファミド[IFM]（イホマイド®）、エトポシド[ETP]（ベプシド®）が知られている。前者のIFMは静脈内投与でも腫瘍の壊死率を高めることが知られているが、予後を改善する効果については証明されていない^{2, 3)}。当センターではMAP療法をベースにして、壊死率が不良な症例に対して、IFM大量療法の上乗せ効果があるかを確認するJCOG 0905試験、および名古屋大学グループで1990年代から行われている術前から4剤を使用するプロトコル（NGO protocol）の両者を行っている。

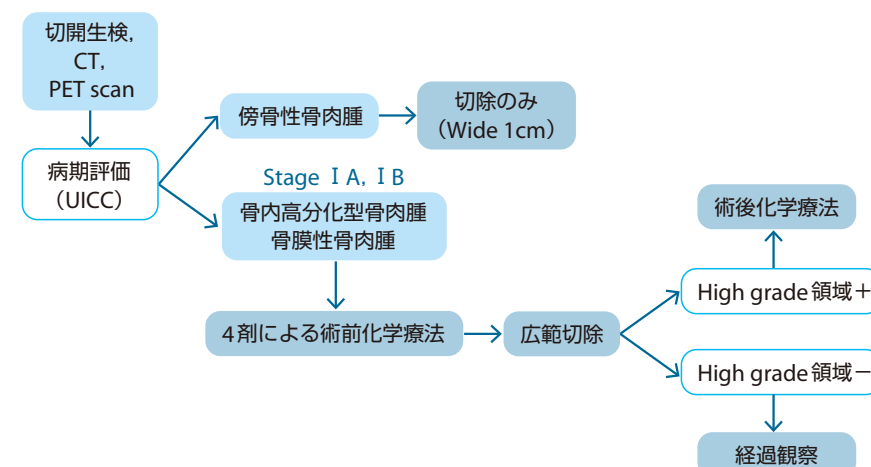
骨内高分化型骨肉腫および骨膜性骨肉腫（Stage IA, IB）といった悪性度の低い骨肉腫に対しては、4剤を使用する術前化学療法を行い、術後切除標本を確認し、高悪性度病変がなく、化学療法の効果が確認できれば術後化学療法を行わない。

Stage II, IIIの病変に対してはJCOG 0905試験または4剤を使用するプロトコルを行う。4剤による術前化学療法では術前6コースの化学療法のうち、初めの2コースはCDDP単剤を投与する。このとき局所効果を高めて切除範囲を縮小し、良好な機能を得るため、可能であれば動注療法で行う³⁾。その後のMTX、大量療法、ADM + IFM療法（AI療法）は静脈からの全身投与で行う。

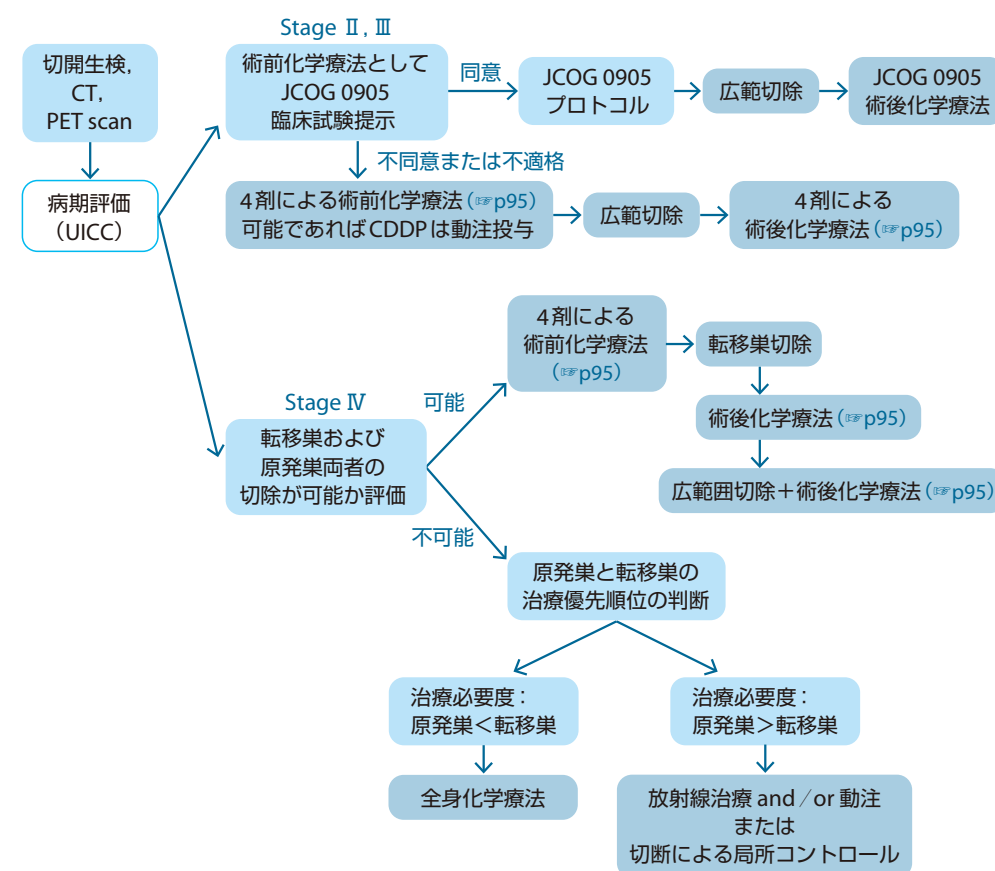
Stage IVの場合、原発巣、転移巣共に切除可能であれば、4剤プロトコルを行い、タイミングをみて両者を切除する。その際効果があるようであれば肺転移巣から切除を計画する。

どちらかが切除不可能である場合、原発巣と転移巣の治療の優先順位は、原発巣による苦痛と転移巣増大による生命のリスクを考慮し総合的に判断する。

骨肉腫ガイドライン ①低悪性度四肢発生



骨肉腫ガイドライン ②高悪性度四肢発生



2 体幹部（脊椎、骨盤）発生骨肉腫に対する化学療法

体幹部発生の骨肉腫は良好な切除縁での手術が困難な場合が多く、予後が不良である。骨盤では適切な化学療法と手術を行っても生存率が30%前後であることが報告されている^{4, 5)}。

また、化学療法に対する反応が悪いことも報告されている⁴⁾。

骨盤発生で転移がなく、切除可能な場合は、化学療法の効果を高め、安全な切除が行えるよう、初めのCDDPを動注で行う。肋骨発生のように動注ができない症例では経静脈的に全身投与を行う。脊椎発生の場合はほとんどが安全な切除縁での手術が不可能である。当センターでは全身化学療法と陽子線を組み合わせて治療を行うことを原則としている。

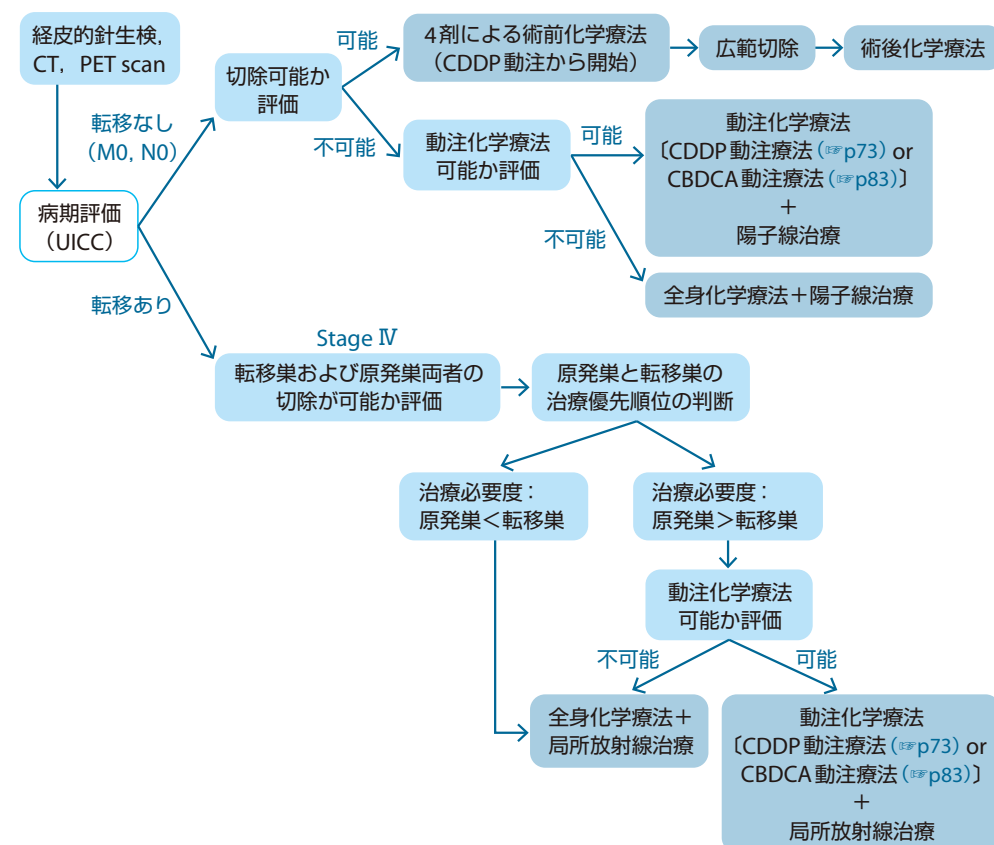
既に転移がある場合、体幹部骨肉腫では治癒はほとんど見込めない。体幹部の骨肉腫では局所の制御ができないと強い疼痛や対麻痺といった苦痛を生じる。しかし、四肢と違い切断による局所コントロールは通常不可能である。したがって、転移があっても原発巣の制御が主たる治療目的となる場合が多い。動注化学療法が可能であれば、CDDPによる動注化学療法と原発巣に対する放射線治療を組み合わせる局所制御を行う⁶⁾。例外的に原発巣が小さく、転移巣の治療優先度が高い場合や動注化学治療が不可能な場合には、全身化学療法と原発巣に対する放射線治療が行われる。

文献

- 1) Meyers PA: Systemic therapy for osteosarcoma and Ewing sarcoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;35:e644-7.
- 2) Fuchs N, 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(8):893-9.
- 3) Bacci G, et al: A comparison of methods of loco-regional chemotherapy combined with systemic chemotherapy as neo-adjuvant treatment of osteosarcoma of the extremity. Eur J Surg Oncol 2001;27(1):98-104.
- 4) Ozaki T, et al: Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(2):334-41.
- 5) Kawai A, et al: Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. Clin Orthop Relat Res. 1998;348:196-207.
- 6) Katagiri H, et al: Osteosarcoma of the pelvis treated successfully with repetitive intra-arterial chemotherapy and radiation therapy: a report of a case with a 21-year follow-up. J Orthop Sci. 2015;20(3):568-73.

(片桐浩久)

骨肉腫ガイドライン ③体幹部発生



AI療法

投与スケジュール

ADM 30mg/m ² , 点滴静注 2 時間		↓	↓						
IFM 2g/m ² , 点滴静注 4 時間		↓	↓	↓	↓	↓			
	0	1	2	3	4	5	...	21	(日)

上記 3 週を 1 コースとする。原則として入院で行い、中心静脈カテーテルもしくは中心静脈ポートで中心静脈路を確保して行う。

原則として、切除を前提とした症例の補助化学療法としての位置づけであり、術前 3 コース、術後 2 コースを行う。なお、2016 年 8 月現在、本レジメンは日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG: Japan Clinical Oncology Group) の臨床試験、高悪性度非小円形細胞肉腫に対する ADM, IFM による補助化学療法と GEM, DOC による補助化学療法とのランダム化第 II/Ⅲ 相試験 (JCOG 1306) としても実施されている。



投与例

投与日	投与順	投与量	投与方法
0	1	炭酸水素ナトリウム (メイロン® 7%) 40mL + 生食 500mL	中心静脈本管 (6 時間)
	2	炭酸水素ナトリウム (メイロン® 7%) 60mL + 生食 1,000mL	中心静脈本管 (12 時間)
1, 2	1	フロセミド (ラシックス®) 10mg + 生食 50mL	中心静脈側管 (30 分)
	2	グラニセトロン塩酸塩 (カイトリル® 点滴静注バッグ) 3mg/100mL	中心静脈側管 (30 分)
	3	炭酸水素ナトリウム (メイロン® 7%) 40mL + 生食 500mL	中心静脈本管 (12 時間)
	4	アドリアマイシン [ADM] (アドリアシン®) 30mg/m ² + 生食 100mL	中心静脈側管 (2 時間)
	5	ベタメタゾン (リンデロン®) 2mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
	6	メスナ (ウロミテキサン®) 600mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
	7	イホスファミド [IFM] (イホマイド®) 2g/m ² + 生食 500mL	中心静脈側管 (4 時間)

	8	メスナ (ウロミテキサン®) 600mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
	9	炭酸水素ナトリウム (メイロン® 7%) 60mL + 生食 1,000mL	中心静脈本管 (12 時間)
	10	メスナ (ウロミテキサン®) 600mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
3 ~ 5	1	フロセミド (ラシックス®) 10mg + 生食 50mL	中心静脈側管 (30 分)
	2	グラニセトロン塩酸塩 (カイトリル® 点滴静注バッグ) 3mg/100mL	中心静脈側管 (30 分)
	3	炭酸水素ナトリウム (メイロン® 7%) 40mL + 生食 500mL	中心静脈本管 (12 時間)
	4	ベタメタゾン (リンデロン®) 2mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
	5	メスナ (ウロミテキサン®) 600mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
	6	イホスファミド [IFM] (イホマイド®) 2g/m ² + 生食 500mL	中心静脈側管 (4 時間)
	7	メスナ (ウロミテキサン®) 600mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)
	8	炭酸水素ナトリウム (メイロン® 7%) 60mL + 生食 1,000mL	中心静脈本管 (12 時間)
	9	メスナ (ウロミテキサン®) 600mg + 生食 100mL	中心静脈側管 (30 分)

適応・治療開始基準

- 組織学的に高悪性度非小円形細胞肉腫と確定診断されている軟部肉腫。
- 原則として、四肢発生の腫瘍径が 5cm を超える深在性腫瘍で、リンパ節転移、遠隔転移がなく、手術切除が可能な病変。
- 主要臓器機能が保たれている (以下の基準が目安)。

- 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{L}$ 以上
- 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$
- ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$
- 総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- AST, ALT $\leq$ 施設基準値上限の 2.5 倍 U/L
- クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$

AI療法

有害事象マニュアル

有害事象の発現率と発現時期

有害事象	発現率(%)	発現時期
	Grade 3以上	
✓ 好中球数減少	98.6	投与7～14日後
✓ 発熱性好中球減少症	18.1	投与7～14日後
■ 白血球数減少	97.2	投与7～14日後
■ 貧血	55.6	投与7～14日後
■ 血小板数減少	15.4	投与7～14日後
✓ 悪心	26.4	投与1～7日後
■ 食欲不振	22.2	投与1～7日後
✓ 嘔吐	12.5	急性：投与当日 遅発性：投与6日後
■ 倦怠感	4.2	投与1～7日後
✓ 出血性膀胱炎	1%未満	投与1～3日後

☑：「有害事象マネジメントのポイント」参照。

減量早見表

減量レベル	ADM	IFM
初回投与量	30mg/m ²	2g/m ²
-1	24mg/m ²	1.6g/m ²
-2	19mg/m ²	1.3g/m ²

有害事象マネジメントのポイント

✓ 好中球数減少・発熱性好中球減少症

治療開始前のマネジメント

- 好中球数減少は自覚症状を伴わないことも多いが、いかに注意が必要かを患者に十分説明する。通常、投与後7～14日頃に発現し、多くは次コース開始までに回復するが、骨髄抑制には個人差があるため、特に最初の1～2コースは入院管理とし、採血にて骨髄抑制の程度を把握してから、可能であれば外来管理に移行するのが望ましい。
- 外来管理中は、患者に可能な限り1日2回検温してもらうよう指導し、腋窩温で37.5℃以上であれば、病院に連絡してもらい、受診を促す。



慎重投与・禁忌

	慎重投与
年齢	70歳以上
糖尿病	インスリン使用中またはコントロール不良の糖尿病を合併
高血圧症	コントロール不良の高血圧を合併
心機能障害	心筋梗塞もしくは狭心症の既往
腎機能障害	高度の排尿障害を有する

効果

	2年 ¹⁾	5年 ¹⁾
PFS	75.7%	64.9%
OS		83%