

# 骨・軟部腫瘍

## 1. 放射線療法の目的・意義

骨軟部悪性腫瘍の治療は組織型によっても異なるが、最近では四肢切離断術が施行される頻度が減り、腫瘍広範切除術と術前・術後の化学療法を併用し、患肢温存を企図する保存的切除になってきた。放射線治療の目的としては、切除縁を縮小する保存的手術実施のための術前または術後の併用<sup>1, 2)</sup>あるいは切除縁が不十分な場合の局所制御の向上である<sup>3)</sup>。成人の四肢原発軟部腫瘍で、病理学的高悪性度腫瘍の場合、術後放射線治療は有意に局所制御を高め患肢温存手術に寄与するとされる<sup>2)</sup>。また、巨大腫瘍や全切除困難な占拠部位に発生した腫瘍も放射線治療の適応となる。さらに年齢・全身状態・合併症などの条件で広範切除術などの根治的手術が困難な場合も放射線治療が局所療法の補助療法として併用される。術前照射と術後照射のどちらがよいかは議論があり<sup>4, 5)</sup>、推奨に足りるエビデンスはない。また姑息的治療としては局所制御～疼痛・腫脹などの症状緩和の目的で適応とされる。

## 2. 病期分類・病理学的悪性度（グレード）・組織型による放射線療法の適応

骨腫瘍の病期分類による放射線治療の適応の違いは確立されていない。軟部腫瘍ではAJCC/UICCのⅠ期の低悪性度とⅡ期以上の高悪性度のものに分けて、放射線治療の適応を検討する。病理学的悪性度（グレード）は、細胞分裂像・壊死の有無・細胞と核の形態異常・細胞密度などによって診断され、治療適応に重要である。低悪性度腫瘍においては、術後に腫瘍が残存するか、あるいは辺縁切除になった症例に対し、術後に高線量を照射する。また、術前から不完全切除になる可能性が高いと予想される症例に、術前あるいは術後照射を行う。高悪性度腫瘍においては、前者と同様の適応に加え、5 cmを越える巨大腫瘍（軟部腫瘍のT2）に対しては、術前の化学療法と術後照射が行われる<sup>1-3)</sup>。

また適応を決めるにあたり、組織型による放射線感受性の違いが重要である。骨腫瘍では、Ewing肉腫が最も放射線感受性が高く<sup>6)</sup>、巨細胞腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫（MFH: malignant fibrous histiocytoma）、脊索腫と続き、軟骨肉腫は放射線感受性が低い。軟部腫瘍では、PNET (primary neuroectodermal tumor) / 骨外Ewing肉腫、一部の横紋筋肉腫などの小円形細胞腫瘍は感受性が高く、MFHの一部、粘液型脂肪肉腫と続き、平滑筋肉腫、円形細胞型脂肪肉腫なども感受性がある。紡錘形細胞型・多形性MFHは感受性が低く、線維肉腫は一般に抵抗性である。しかし、従来放射線抵抗性と考えられていた肉眼的（残存）腫瘍に対しても、術中照射<sup>7)</sup>および術中体外骨照射<sup>8)</sup>や、重粒子線<sup>9)</sup>は効果が有り、また術中に腫瘍床上ヘカテーテルを留置

し、術中ないし術後に組織内照射<sup>10)</sup>を行う方法も線量集中性を利用して局所に高線量を投与でき、適応は拡大されつつある。

### 3. 放射線治療計画

#### 1) 標的体積

組織型ごとに多少の違いが有るので、ここでは一般論を述べる。

**GTV**：放射線単独または術前照射の場合、骨腫瘍では主に単純X線撮影や造影CTを用い、軟部腫瘍では主に造影CTやMRIを用い決定される異常陰影。術後照射の場合は、術後の残存腫瘍。

**CTV**：骨腫瘍ではGTVの全方向に対する3～5 cmマージンをつけた体積を初回照射野のCTVとする。追加照射 (boost) 時は、GTVに1～3 cmマージンをつけた体積とする。Ewing肉腫は罹患骨全体に低線量を当てブーストしても、化学療法前のGTVに2 cmのマージンを設定した体積のみに高線量を当てても局所制御や非再発生存率に差がなかった<sup>6)</sup>。術後照射の場合、術前原発巣および術中所見から推定される腫瘍床。

軟部腫瘍でのCTVは高悪性度ではGTV+10cm、低悪性度ではGTV+5 cmとするが、可能な限り筋コンパートメント (筋膜でまとめられる関連筋群) 全体を含む体積をCTVにとるべきである。また術後照射では、腫瘍細胞の播種が疑われる全範囲となり、通常は術創を十分にカバーすべきである<sup>1, 2)</sup>。対症的放射線治療の場合は転移性骨腫瘍 (該当ガイドライン章参照) に準ずる。すなわち、疼痛・腫脹などを生じている腫瘍部 (GTV) に必要最小限の辺縁をつけCTVとする。

**PTV**：骨盤などの体幹部ではCTVに呼吸などの生理的変動幅を変動方向 (通常体軸方向) につける。四肢では固定精度によって適当なセットアップマージンをCTVにつける。

#### 2) 二次元治療計画

一般的に前後対向二門の矩形照射野である。四肢の照射の場合、患肢の長軸方向と照射中心軸方向を平行させ、上記PTVを十分に含む矩形の照射野を決定する。照射野に重要臓器 (脊髄、腸管など) が含まれる場合は、MLC (multi-leaf collimator) や鉛ブロックで高線量をできるだけ避ける。四肢の照射の際は全周的に照射野に含めず、皮膚の一部 (できれば全周の1/3程度) を除外することにより軟部組織の浮腫を軽減できる (図1)。また腋窩や会陰の皮膚をできるだけ遮蔽する。あるいは斜入方向等、避けうる方向を吟味する (図2)。例えば腸骨部の場合は腸管を避けるため右なら右前一左後、左なら左前一右後の斜入方向などを考慮する。

#### 3) 三次元治療計画

四肢・骨盤部とも固定精度が良ければ、三次元原体照射の対象になりうる。頭部で

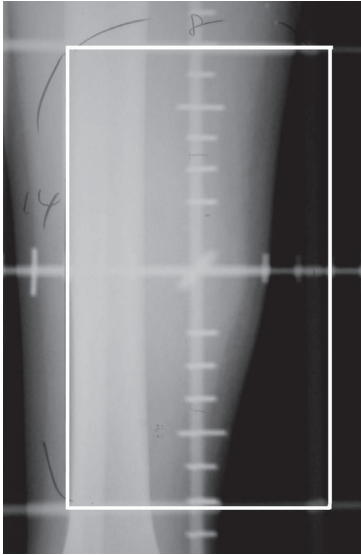


図1. 下腿遠位部の軟部腫瘍の照射野の例

全周的に照射野に含めず、皮膚の片側を除外している。

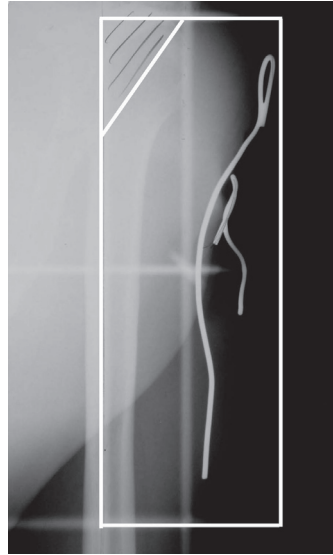


図2. 上腕部背外側の軟部腫瘍の術後照射野の例

斜入とすることで、腋窩への照射を避けている。術創に沿ってヒューズを置き、照射野に完全に含まれるようにする。

使うキャストやシェルなどを応用して固定する。腸管、神経、血管、骨などを避け腫瘍(床)に短期で高線量投与することも可能である。しかし、その有効性や治療成績について合意は得られていない。

## 4. 放射線治療

### 1) 照射法

治療体位は、安定しやすい仰臥位が基本で、骨盤部下肢の場合は足台や三角台を使い患肢のローリングを防ぐ。エネルギー・線質としては、通常、四肢には6 MV X線を、体幹部・骨盤部には10MV X線を用いる。後腹膜腔などの深部には可能ならば10数MV以上の高エネルギーX線が望ましい。皮膚浸潤する腫瘍や、皮下直下の腫瘍には電子線を用いても良いが、皮膚から数cm以上の厚みがある場合は適当なエネルギーのX線にボースを併用する。

### 2) 線量分割

個々の組織型の放射線感受性によって違う。Ewing肉腫ではIntergroup Ewing's Sarcoma Study (IESS) は45Gy+追加10.8Gy/25+6回/6週を推奨している。他は一般に術後照射での非切除例、不完全切除(肉眼的残存)例、または放射線単独治療時は、高感受性では45~55Gy/25~30回/5~6週、低感受性では60Gy/30回/

6週以上、可能なら照射野を縮小して追加照射することにより総線量は70Gy/35回/7週程度まで考慮される。術前照射の総線量は、術後合併症を考慮して40~50Gy/20~25回/4~5週前後に止める。術後微視的残存例では、高感受性では36~50Gy/20~25回/4~5週、それ以外は50~60Gy/25~30回/5~6週、特に既に腫瘍床が低酸素状態になっていると考えられる場合は60~65Gy/30~35回/5~7週前後まで必要である<sup>1, 2, 4)</sup>。しかし体幹部・頭頸部の照射では重要臓器が照射野に含まれるため、腸管、肺などのへの照射は40~50Gy以下に、脊髄には46Gy、眼球が含まれる場合は40~45Gyに総線量を制限する必要がある。更に、化学療法併用時には、その種類・量に応じて、安全性の面から線量を減らすことを考慮する。

また、小児の場合、成長障害や将来可能性がある二次発癌の有害事象のリスクを考慮にいれ、高線量を避ける。姑息的治療では40~60Gy/20~30回/4~6週程度とする。以上いずれも2Gy/回/日が基本だが、体幹部・頭頸部への大きな照射野の場合は、1.5~1.8Gy/回/日を、逆に四肢などで重要臓器と離れる場合は、2.5~3Gy/回/日も考慮される。

組織内照射の線量は、ABS (American Brachytherapy Society) では、線源5mmの点に低線量率照射で、外照射非併用時45~50Gy/4~6日、外照射45~50Gy併用時15~25Gy/2~3日、それと等価な高線量率照射での線量(未確定)が望ましいと、推奨している<sup>10)</sup>。

### 3) 併用療法

基本的に広範切除術などの手術に放射線治療が併用される。高悪性度腫瘍や、巨大腫瘍、術後の残存腫瘍など、予後不良群に対し、術前術後の化学療法が併用されるが、放射線治療との同時併用は通常なされない。

## 5. 標準的な治療成績

組織別予後は遠隔転移の有無に大きく関係する。放射線治療単独または主体の成績は確立していない。日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会による、手術主体の全治療成績としてM0の組織別5年累積生存率を予後の悪い順に表1に示した<sup>11, 12)</sup>。

表1. 悪性骨・軟部腫瘍(M0)の5年累積生存率(%)

骨腫瘍 <sup>11)</sup>		軟部腫瘍 <sup>12)</sup>	
Ewing肉腫	47.5	横紋筋肉腫	26.8
血管肉腫	61.8	平滑筋肉腫	32.4
MFH	64.9	血管肉腫	44.2
骨肉腫	65.6	滑膜肉腫	59.9
悪性巨細胞腫	67.1	胞巣状軟部肉腫	61.2
線維肉腫	73.5	MFH	63.0
脊索腫	74.3	線維肉腫	70.1
軟骨肉腫	79.4	脂肪肉腫	73.7
		その他	62.5
		未決定	43.5

(日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会による、手術主体の全治療成績、文献11, 12より引用、予後不良順に並べた)

## 6. 合併症

急性期では、皮膚炎と術後の創治癒遷延などがまず問題になる。皮膚の線量が50Gyを越えてくると、部位によってはびらん・潰瘍をきたす。電子線や接線照射を用いて高線量を投与した場合、難治性の潰瘍を生じる場合がある。創治癒遷延や手術的処置が必要になる皮膚障害は、術後照射の場合5～15%、術前照射の場合25～35%とされる<sup>4, 5)</sup>。照射による急性骨髄障害は骨盤骨などの広い範囲の照射では問題になりうる。特に、術後や化学療法の併用時などで、貧血や血小板減少などが既にある時には、重篤化することがあるので注意する。

晩期合併症として、骨への照射は30Gy程度では問題にならないが、40Gyを越えてくると、骨粗鬆症をきたし脆弱になることがあるので、病的骨折などの危険性が増してくる。特に術前後に高線量照射を併用する際、皮膚障害・病的骨折などの合併症が多く発生する。腫瘍体積が大きいときの患肢温存術後照射時の重篤な晩期障害は10%程度生ずる<sup>4)</sup>。大腿骨頸部や脊椎骨などへの照射は、やむを得ない場合をのぞき、出来るだけ過線量を防ぐ。皮膚・筋肉の壊死、拘縮を発症しやすいと考えられる場合は、初回手術から筋皮弁などの再建を考えて対処すべきである。脊髄への照射は50Gy以上となると放射性脊髄炎を生じるため、40～46Gyにとどめるべきである。高線量や化学療法の併用の場合では、将来、二次癌・肉腫の発生も予測される。四肢末端や関節周囲では放射線治療による拘縮や、特に小児では成長軟骨の障害による下肢短縮などが起こり、良好な機能を温存できない。手術前後の化学療法併用で照射量を軽減させたり、三次元原体照射、術中体外骨照射<sup>8)</sup>、組織内照射<sup>10)</sup>を利用したりして、できるだけ関節周囲への照射を避ける。

## 7. 参考文献

- 1) Brennan M, Singer S, Maki R, et al. Sarcomas of the soft tissues and bone. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p1581-1631.
- 2) Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *Journal of Clinical Oncology* 16: 197-203, 1998.
- 3) DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 492-498, 2005.
- 4) Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS, et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 563-572, 1998.
- 5) O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative

- radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs : a randomised trial. *Lancet* 359 : 2235-2241, 2002.
- 6) Donaldson SS, Ewing sarcoma : radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer* 42 : 471-476, 2004.
  - 7) Oya N, Kokubo M, Mizowaki T, et al. Definitive intraoperative very high-dose radiotherapy for localized osteosarcoma in the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 87-93, 2001.
  - 8) Araki N, Myoui A, Kuratsu S, et al. Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts in tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res* 368 : 196-206, 1999.
  - 9) Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 20 : 4466-4471, 2002.
  - 10) Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 1033-1043, 2001.
  - 11) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：悪性骨腫瘍取扱い規約（第3版），東京，金原出版，2000，p75.
  - 12) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編：悪性軟部腫瘍取扱い規約（第2版），東京，金原出版，1986。（最新刊は第3版，2002）

（藤田保健衛生大学放射線科 小泉雅彦）