

表 題 全国骨・軟部腫瘍登録を用いた若年成人（AYA）世代における骨
軟部原発肉腫の記述疫学研究

論文の区分 博士課程

著 者 名 福島 崇

担当指導教員氏名 竹下 克志

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系
専攻分野 精神・神経・筋骨格疾患学
専攻科 整形外科学

2000年1月 日申請の学位論文

目次

1. 背景	2
2. 対象と方法	4
2.1 データソース	4
2.2 データ抽出	4
2.2.1 骨原発肉腫	4
2.2.2 軟部原発肉腫	5
2.3 解析手法	6
3. 結果	7
3.1 骨原発肉腫	7
3.1.1 患者背景	7
3.1.2 治療成績	9
3.1.3 予後因子	11
3.2 軟部原発肉腫	15
3.2.1 患者背景	15
3.2.2 治療成績と予後因子	18
3.2.3 組織別の治療成績	21
3.2.4 悪性末梢神経鞘腫瘍における患者背景	25
3.2.5 悪性末梢神経鞘腫瘍における予後因子	26
4. 考察	28
4.1 骨原発肉腫	28
4.2 軟部原発肉腫	31
4.3 本研究の限界	33
5. 結語	34
6. 謝辞	35
7. 引用文献	36

1.背景

現在、小児がんと成人がんの境界領域世代のがんを 15 歳から 39 歳の若年成人 (adolescent and young adult (AYA) 以下 AYA) 世代のがんとして、独立した世代のがんとして扱う考え方が定着してきている。ここ数十年で一般的ながんにおいては早期発見、早期治療が可能になったため生存率が改善してきた¹⁾。しかしながら、AYA 世代のがんにおいてはあまり改善がみられておらず、合併症においても他世代と異なる点で注目されはじめている¹⁻⁴⁾。予後が悪い理由として、AYA 世代のがんにおける研究が今まであまりされていないこと、同じ種類のがんの中でも他世代に比べて進行が早いなど腫瘍学的な挙動に違いがあること、臨床試験への登録率の低さ、治療にばらつきがあることなどが挙げられている^{5,6)}。

AYA 世代のがんは悪性リンパ腫、悪性黒色種、精巣癌、骨軟部原発肉腫、甲状腺癌、白血病、乳癌などが多く占めるとされている⁵⁾。その中でも骨軟部原発肉腫は、AYA 世代のがんの中で比較的多くを占めており 6%に達するとされている⁵⁾。しかし、骨軟部原発肉腫は全世代で見ると非常に稀ながんであり、ヨーロッパでの報告では年間 10 万人に対して 5.6 人程度の発生率とされている⁷⁾。さらに骨軟部原発肉腫は 70 を超える組織型があり、広く多様な病状を有し、同じ組織型内でさえ頭部から足趾までどこでも発生し、小児期を含むあらゆる年齢で

発症する^{8,9)}。これらのことから今まで AYA 世代の骨軟部原発肉腫において報告は少なく、ほとんどの報告は少数のものや、数は多くとも詳細な解析はされていない¹⁰⁻¹⁴⁾。

わが国では欧米と比較すると骨・軟部腫瘍の治療施設の集約化がさらに不十分である。日本整形外科学会の骨・軟部腫瘍専門施設に認定されている施設は 89 施設あり、一施設あたりの扱う症例数が極めて少ないことがわが国における骨・軟部腫瘍の診療体制の現状である。このような背景から、わが国においては AYA 世代の骨軟部原発肉腫を単一施設で統計学的解析に足る十分な症例数を蓄積することは困難を極める。AYA 世代の骨軟部原発肉腫の実態を疫学という観点から疾患横断的にとらえた全国的な記述統計すら十分に明らかになっていない。

しかし、2014 年から骨軟部腫瘍登録 Bone and Soft Tissue Tumor(BSTT)以下 BSTT 登録) という希少がんである骨・軟部腫瘍に特化した全国規模のデータベースの研究目的の利用が日本整形外科学会・骨軟部腫瘍委員会により承認された。

この研究の目的は、全国規模の大規模データベースを使用して骨軟部原発肉腫 AYA 世代の治療成績を本邦で初めて検討するため、AYA 世代と他世代と比較し生存率を解析することと、また AYA 世代は他世代と比較して予後不良であるかどうか検討することである。

2.対象と方法

2.1 データソース

BSTT 登録は 1950 年に日本整形外科学会によって立ち上げられた骨軟部腫瘍登録である。日本整形外科学会により認定された骨軟部腫瘍専門病院 89 施設がこの登録に参加し、日本のほとんどの骨軟部原発肉腫が BSTT 登録に登録されている。転移も含めた良悪性の骨軟部腫瘍の詳細、手術や手術以外の治療データが含まれており、前年の 1 月 1 日から 12 月 31 日に診断された患者の登録を 5 月に実施する。次のデータ収集は最初の登録から 2、5、10 年の時点で行われる。そのデータ収集では骨軟部原発肉腫のみのデータが収集される。

2.2 データ抽出

2.2.1 骨原発肉腫について

2006 年から 2013 年に診断された骨軟部腫瘍 63931 例のうち骨原発肉腫 3457 例を対象とした。14 歳以下（小児）は 521 例、15~39 歳（AYA 世代）は 1123 例、40~64 歳（成人）は 982 例、65 歳以上（高齢者）は 831 例であった。解析データには患者背景、腫瘍サイズ、発生部位、グレード、組織学的診断、TNM 分類、Enneking 科的病期、治療法の詳細（手術療法の詳細、非手術療法の詳細）、最終来院時の予後（生死、腫瘍の有無、腫瘍死、腫瘍以外の要因の死）が含まれる。予後解析にはデータが不十分なものや、診断時から 1 年以下のものは除外して

おり、2651 例が解析対象となった。

2.2.2 軟部原発肉腫について

2006 年から 2013 年に診断された骨軟部腫瘍 63931 例のうち軟部原発肉腫 7759 例を対象とした。14 歳以下（小児）は 210 例、15~39 歳（AYA 世代）は 1467 例、40~64 歳（成人）は 2771 例、65 歳以上（高齢者）は 3311 例であった。解析データには患者背景、腫瘍サイズ、発生部位、グレード、組織学的診断、TNM 分類、Enneking 外科的病期、治療法の詳細（手術療法の詳細、非手術療法の詳細）、最終来院時の予後（腫瘍の有無での生死、腫瘍死、腫瘍以外の要因での死など）が含まれる。脂肪肉腫の 4 つの組織型（高分化型脂肪肉腫、多形型脂肪肉腫、粘液型脂肪肉腫、脱分化型脂肪肉腫）には生物学的挙動の違いがあるため分けて解析し、その中でも高分化型脂肪肉腫は、境界悪性であるため除外した。解析した組織型は軟部原発肉腫において症例数が多い組織型と AYA 世代において比率が高い組織型合わせて 10 組織型とし、残りは高悪性度の 14 組織型を高悪性度グループ、低悪性度 12 組織型を低悪性度グループとした。予後解析ではデータが不十分なものや診断時から 1 年以下のものは除外しており、5853 例が解析対象となった。

2.3 解析手法

上記の情報をもとに疫学データ、治療情報、予後について SPSS (ver. 19.0)を用いて統計学的解析を行った。主要評価項目は腫瘍関連死とし、生存期間は診断から腫瘍死までとした。骨の組織型については骨原発肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫にわけて解析し、軟部の組織型については粘液型脂肪肉腫、滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、未分化多形肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、明細胞肉腫、高悪性度その他、低悪性度その他にわけて解析を行った。生存期間はカプランマイヤー法を使用し、予後因子解析の多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いて検討を行った。統計時の変数は過去の報告を参考に決定し¹³⁻¹⁶⁾、骨原発肉腫の多変量解析時の調整変数は“reference”として示し、AYA 世代、男性、低悪性度、腫瘍サイズ 8 cm 以下、上肢、患肢温存、切除断端陰性を reference とした。軟部原発肉腫の多変量解析時の調整変数は AYA、女性、低悪性度、腫瘍サイズ 5 cm 以下、上肢、患肢温存、断端陰性、転移無し、表層浸潤とした。p 値（有意確率）は 5%以下を統計学的な有意差とした。

3.結果

3.1 骨原発肉腫についての結果

3.1.1 患者背景

骨原発肉腫は 2006 年から 2013 年に BSTT 登録に登録された 3457 例(男性:1930 例、女性 1527 例)であった。

Table 1 に世代ごとによる患者の特性と治療法を示した。骨原発肉腫全体では AYA 世代の割合が最も高かった。AYA 世代の大部分は骨肉腫 631 例 (56.2%) で、198 例 (17.6%) は軟骨肉腫だった。小児では、骨肉腫が最も多く 405 例 (77.7%) であり、92 例 (17.7%) はユーイング肉腫だった。軟骨肉腫は成人 376 例 (38.3%) に最も多く見られ、278 例 (28.3%) は骨肉腫だった。高齢者では、軟骨肉腫が最も多く 303 例 (36.5%) であり、183 例 (22.0%) は骨肉腫だった。骨肉腫およびユーイング肉腫の発生率は年齢とともに減少したが、軟骨肉腫の発生率は年齢とともに増加した。組織型以外の項目において、AYA 世代が他世代に比べて特出する結果は認められなかった。

Table 1. 骨原発肉腫における世代別の患者背景

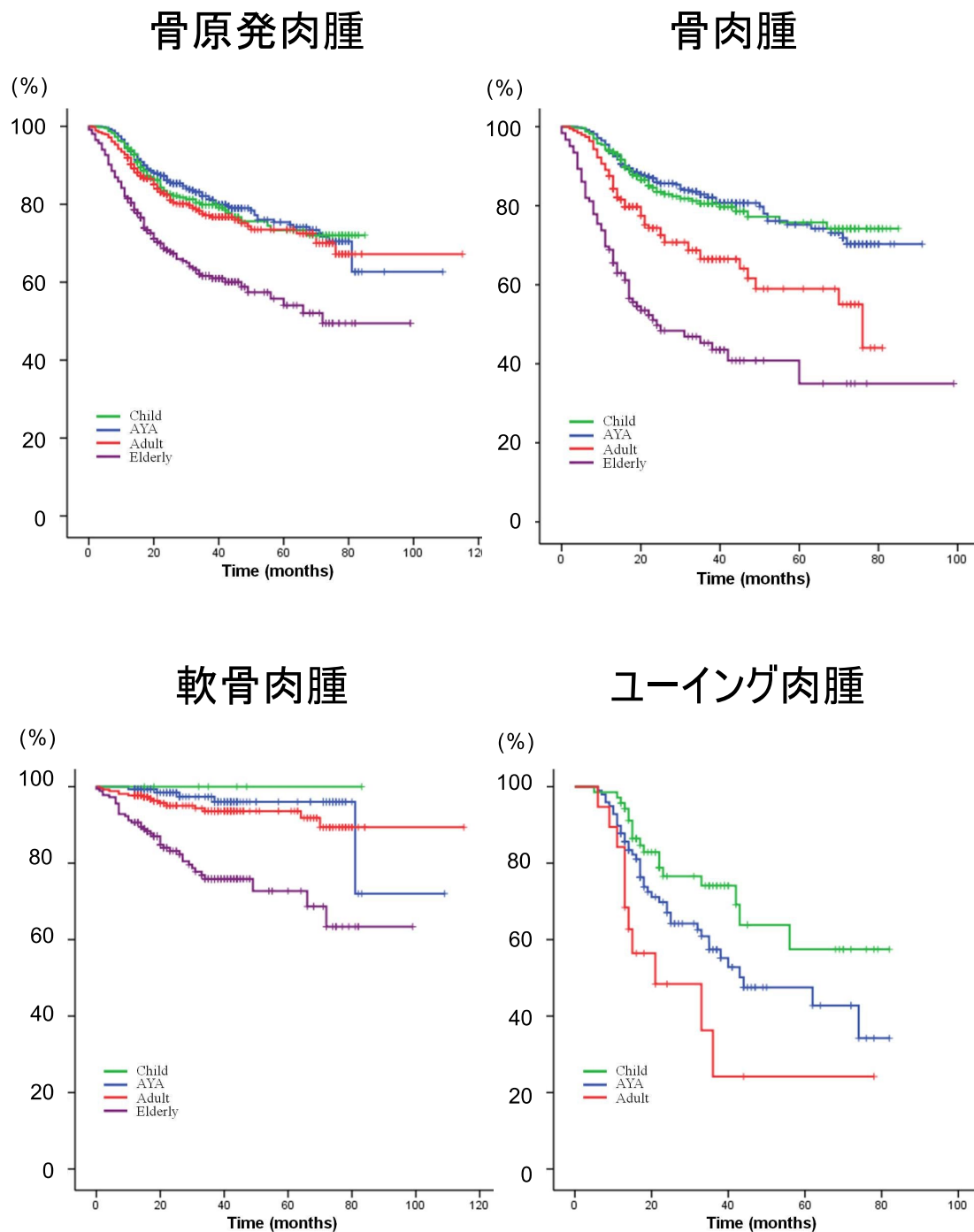
	骨原発肉腫		AYA 世代		小児		成人		高齢者	
	(ALL)		(15-39years)		(-14years)		(40-64years)		(65- years)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	3457		1123	32.5%	521	15.1%	982	28.4%	831	24.0%
組織型										
骨肉腫	1497	43.3%	631	56.2%	405	77.7%	278	28.3%	183	22.0%
軟骨肉腫	885	25.6%	198	17.6%	8	1.5%	376	38.3%	303	36.5%
ユーイング肉腫	260	7.5%	139	12.4%	92	17.7%	28	2.9%	1	0.1%
悪性線維性組織球腫	205	5.9%	22	2.0%	2	0.4%	82	8.4%	99	11.9%
脊索腫	253	7.3%	16	1.4%	2	0.4%	88	9.0%	147	17.7%
高悪性度その他	214	6.2%	52	4.6%	4	0.8%	85	8.7%	73	8.8%
低悪性度その他	143	4.1%	65	5.8%	8	1.5%	45	4.6%	25	3.0%
性別										
男性	1930	55.8%	656	58.4%	278	53.4%	561	57.1%	435	52.3%
女性	1527	44.2%	467	41.6%	243	46.6%	421	42.9%	396	47.7%
腫瘍サイズ (cm), 平均 [SD]										
≤8 cm	9.1 [4.9]		8.8 [4.5]		10.3 [4.8]		8.9 [5.1]		9.0 [5.1]	
>8 cm and ≤16 cm	1655	47.9%	538	47.9%	193	37.0%	510	51.9%	414	49.8%
>16 cm	1299	37.6%	432	38.5%	246	47.2%	322	32.8%	299	36.0%
不明	243	7.0%	61	5.4%	50	9.6%	67	6.8%	65	7.8%
260	7.5%	92	8.2%	32	6.1%	83	8.5%	53	6.4%	
発生部位										
上肢	349	10.1%	134	11.9%	40	7.7%	105	10.7%	70	8.4%
下肢	1689	48.9%	629	56.0%	395	75.8%	399	40.6%	266	32.0%
体幹	1276	36.9%	303	27.0%	72	13.8%	437	44.5%	464	55.8%
頭頸部	35	1.0%	18	1.6%	2	0.4%	10	1.0%	5	0.6%
多発発生	108	3.1%	39	3.5%	12	2.3%	31	3.2%	26	3.1%
手術	2473	71.5%	868	77.3%	430	82.5%	713	72.6%	462	55.6%
化学療法	1765	51.1%	769	68.5%	474	91.0%	374	38.1%	148	17.8%
放射線療法	724	20.9%	188	16.7%	81	15.5%	206	21.0%	249	30.0%

SD: 標準偏差

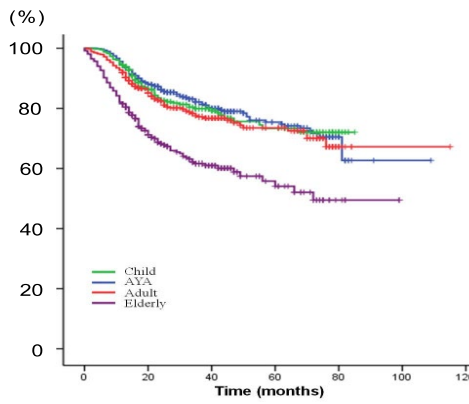
3.1.2 治療成績

Figure 1 で、骨原発肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫患者の生存曲線を示した。ユーイング肉腫の予後解析で高齢者はいなかった。骨肉腫での AYA 世代の生存率は、小児の生存率と類似する傾向にあり、成人および高齢者よりも高かった。軟骨肉腫の AYA 世代の生存率は、成人の生存率と類似する傾向にあり、高齢者よりも高かった。ユーイング肉腫の小児、AYA 世代、および成人の生存率は明らかに異なった傾向を示し、ユーイング肉腫の生存率は年齢が進むにつれて低くなった。

Figure 1 . 骨原発肉腫における組織型ごとの生存曲線

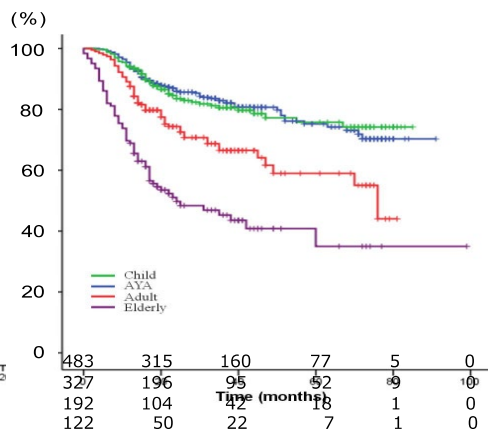


骨原発肉腫

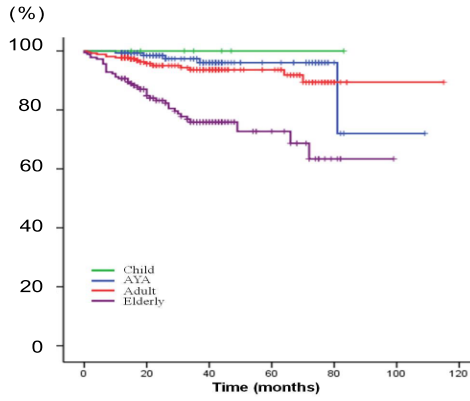


Number at risk
AYA
小児
成人
高齢者

骨肉腫



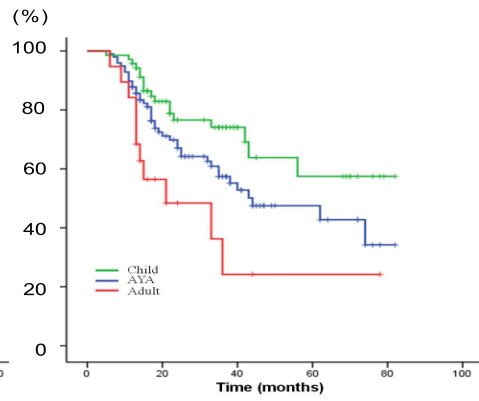
軟骨肉腫



Number at risk
AYA
小児
成人
高齢者

150	106	57	29	4	1
7	7	7	7	7	7
264	164	96	56	6	1
182	116	47	19	4	0

ユーイング肉腫



98	54	22	10	1	0
70	43	16	9	1	0
19	7	2	1	0	0

Table2 で、年齢および骨原発肉腫の組織型ごとの5年生存率を示した。AYA 世代は骨原発肉腫において予後不良ではなかった。どの組織型においても年齢があがるにつれて5年生存率は低くなる傾向にあった。

Table 2. 骨原発肉腫における世代と組織型別の5年生存率

	骨原発肉腫		骨肉腫		軟骨肉腫		ユーイング肉腫	
	N	5年生存率 (%)	N	5年生存率 (%)	N	5年生存率(%)	N	5年生存率 (%)
全世代	2651	71.3%	1124	68.4%	603	88.0%	187	49.0%
AYA 世代	912	75.3%	483	75.2%	150	96.0%	98	47.5%
小児	431	73.8%	327	75.7%	7	100.0%	70	57.5%
成人	741	74.2%	192	59.0%	264	93.6%	19	24.2%
高齢者	567	58.5%	122	35.0%	182	72.7%	NA	

3.1.3 予後因子

Table 3 で、組織型ごとの単変量および多変量解析の結果を示した。多変量解析において骨原発肉腫での予後不良因子は、成人 (hazard ratio[HR] : 1.61; 95%信頼区間[CI] : 1.16–2.24; P=0.004) 高齢 (HR : 3.74; 95%CI : 2.66–5.28; P<0.001)、高悪性 (HR : 3.77; 95%CI : 1.93–7.37; P<0.001)、腫瘍サイズ> 16 cm (HR : 2.20; 95%CI : 1.52–3.19; P<0.001)、多発発生 (HR : 2.60; 95%CI : 1.17–5.78; P=0.02)、患肢切断 (HR : 2.98; 95%CI : 2.28–3.89; P<0.001)、切除断端陽性 (HR : 1.78; 95%CI : 1.21–2.62; P = 0.004) であった。

骨肉腫の多変量解析では、予後不良因子に成人 (HR : 1.58; 95%CI : 1.11–2.24; P<0.001)、高齢者 (HR : 3.26; 95%CI : 2.29–4.64; P<0.001)、腫瘍サイズ> 16 cm (HR : 2.84; 95%CI : 1.86–4.35; P<0.001)、体幹発生 (HR : 2.64; 95%CI : 1.53–4.56; P<0.001) であった。単変量解析において AYA 世代は、小児と同様の HR を有しており、他世代と比較して予後不良ではなかった。同様に、多変量解析における軟骨肉腫の予後不良因子は、高齢者 (HR : 6.13; 95%CI : 2.38–15.75; P<0.001)、腫瘍サイズ> 16 cm (HR : 3.06; 95%CI : 1.40–6.68; P=0.005)、体幹発生 (HR : 3.62; 95%CI : 1.08–12.15; P=0.038) であった。AYA 世代であることは、成人 (HR : 1.77; 95%CI : 0.63–4.94; P=0.275) と比較して予後不良ではなく、高齢者 (HR : 6.13; 95%CI : 2.38–15.75; P<0.001) と比べて予後は良好であった。最後に、多変量解析におけるユウイング肉腫の予後不良因子は、切除断端陽性であった。AYA 世代であることは、小児 (HR : 0.35; 95%CI : 0.15–0.83; P=0.016) と比較して予後不良であったが、成人 (HR : 1.97; 95%CI : 0.69–5.65; P=0.206) とは差はなかった。

Table3. 骨原発肉腫における組織型ごとの単変量、多変量解析

	骨原発肉腫		骨肉腫		軟骨肉腫		ユーイング肉腫	
	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	多変量
	解析	解析	解析	解析	解析	解析	解析	解析
	HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR	HR
	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
世代								
AYA	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
世代								
小児	1.04 (0.79–1.36)	0.83 (0.59–1.18)	1.02 (0.73–1.42)	1.00 (0.70–1.43)			0.57 (0.33–1.00)	0.35 (0.15–0.83)
成人	1.14 (0.92–1.43)	1.61 (1.16–2.24)	1.99 (1.42–2.78)	1.58 (1.11–2.24)	1.82 (0.66–5.02)	1.77 (0.63–4.94)	1.92 (0.98–3.74)	1.97 (0.69–5.65)
高齢者	1.99 (1.61–2.46)	3.74 (2.66–5.28)	4.35 (3.14–6.02)	3.26 (2.29–4.64)	7.38 (2.91–18.75)	6.13 (2.38–15.75)	NA	NA
性別								
男性	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
女性	0.93 (0.79–1.10)	0.85 (0.68–1.06)	1.01 (0.80–1.29)	0.96 (0.75–1.23)	1.07 (0.64–1.78)	1.20 (0.70–2.06)	0.96 (0.60–1.55)	1.08 (0.53–2.19)
悪性度								
低悪性	Reference	Reference			Reference	Reference		
高悪性	6.63 (4.71–9.34)	3.77 (1.93–7.37)			4.73 (2.75–8.14)	3.27 (1.84–5.83)		
腫瘍								
サイズ								
≤8 cm	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
>8 cm and ≤16 cm	1.84 (1.53–2.21)	1.26 (0.99–1.62)	1.74 (1.32–2.30)	1.63 (1.23–2.16)	2.79 (1.55–5.02)	2.03 (1.12–3.70)	0.86 (0.51–1.44)	0.55 (0.25–1.23)
>16 cm	2.92 (2.21–3.87)	2.20 (1.52–3.19)	2.65 (1.74–4.03)	2.84 (1.86–4.35)	4.81 (2.30–10.07)	3.06 (1.40–6.68)	3.00 (1.41–6.37)	2.39 (0.87–6.57)
発生部位								
上肢	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
下肢	1.64 (1.14–2.37)	1.41 (0.94–2.12)	1.30 (0.79–2.14)	1.19 (0.72–1.98)	2.65 (0.78–9.04)	2.30 (0.66–8.03)	1.37 (0.52–3.61)	1.63 (0.51–5.22)

体幹	2.48 (1.72– 3.59)	1.43 (0.91– 2.23)	4.43 (2.63– 7.46)	2.64 (1.53– 4.56)	4.40 (1.36– 14.25)	3.62 (1.08– 12.15)	1.01 (0.40– 2.55)	1.19 (0.36– 3.91)
頭頸部	1.93 (0.75– 4.95)	0.82 (0.19– 3.51)	1.35 (0.40– 4.60)	1.73 (0.50– 6.04)			1.78 (0.21– 15.34)	5.16 (0.53– 50.02)
多発 発生	5.99 (3.68– 9.74)	2.60 (1.17– 5.78)						
患肢								
温存								
温存	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference		Reference	
切断	2.15 (1.72– 2.70)	2.98 (2.28– 3.89)	2.47 (1.83– 3.33)	2.80 (2.05– 3.83)	1.56 (0.62– 3.96)		2.01(0.80– 5.07)	
切除断端								
断端 陰性	Reference	Reference	Reference		Reference		Reference	Reference
断端 陽性	1.14 (0.81– 1.60)	1.78 (1.21– 2.62)	1.26 (0.52– 3.07)		0.68 (0.26– 1.76)		3.67 (1.60– 8.40)	5.28 (1.90– 14.62)

HR:ハザード比, CI: 信頼区間

3.2 軟部原発肉腫についての結果

3.2.1 患者背景

軟部原発肉腫は 2006 年から 2013 年に BSTT 登録に登録された 5853 例であった。症例数の多い組織型は、未分化多形肉腫(26.2%)、粘液型脂肪肉腫(12.3%)、滑膜肉腫(7.2%)、悪性末梢神経鞘腫瘍(6.2%)であった。一方、AYA 世代において割合が高い組織型は、粘液型脂肪肉腫(19.5%)、滑膜肉腫(17.7%)、悪性末梢神経鞘腫瘍(8.9%)、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(7.6%)、横紋筋肉腫(6.4%)であった。

Table 4 で、世代ごとによる患者の特性と治療法を示した。AYA 世代の中で最も多い組織型は粘液型脂肪肉腫 (19.5%) であり、滑膜肉腫 (17.7%) がそれに続く。AYA 世代が他世代に比べて特出する結果は認められなかった。

Table4. 軟部原発肉腫における世代別の患者背景

	AYA 世代 (15-39years)		全体		小児 (-14years)		成人 (40-64years)		高齢者 (65- years)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	1467		7759		210		2771		3311	
性別										
男性	778	53.0%	4309	55.5%	91	43.3%	1571	56.7%	1869	56.4%
女性	689	47.0%	3450	44.5%	119	56.7%	1200	43.3%	1442	43.6%
組織型										
粘液型脂肪										
肉腫	286	19.5%	956	12.3%	3	1.4%	449	16.2%	218	6.6%
滑膜肉腫	259	17.7%	555	7.2%	36	17.1%	188	6.8%	72	2.2%
悪性末梢神経										
鞘腫瘍	130	8.9%	478	6.2%	14	6.7%	173	6.2%	161	4.9%
ユーイング肉腫										
ファミリー腫瘍										
瘍	111	7.6%	210	2.7%	29	13.8%	54	1.9%	16	0.5%
横紋筋肉腫	94	6.4%	271	3.5%	79	37.6%	51	1.8%	47	1.4%
未分化多形肉腫	90	6.1%	2030	26.2%	3	1.4%	629	22.7%	1308	39.5%
胞巣状軟部肉腫	77	5.2%	110	1.4%	13	6.2%	17	0.6%	3	0.1%
類上皮肉腫	73	5.0%	146	1.9%	4	1.9%	51	1.8%	19	0.5%
明細胞肉腫	51	3.5%	107	1.4%	2	1.0%	37	1.3%	17	0.5%
高悪性その他	182	12.4%	2109	27.2%	16	7.6%	790	28.5%	1121	33.9%
低悪性その他	114	7.8%	787	10.1%	11	5.2%	332	12.0%	330	10.0%
腫瘍サイズ (cm)										
≤5 cm	484	33.0%	2142	27.6%	97	46.2%	716	25.8%	845	25.5%
>5 cm and ≤10 cm	530	36.1%	2916	37.6%	78	37.1%	989	35.7%	1319	39.8%
>10 cm	333	22.7%	2138	27.6%	21	10.0%	839	30.3%	945	28.5%
不明	120	8.2%	563	7.3%	14	6.7%	167	6.0%	202	6.1%
発生部位										

上肢	182	12.4%	963	12.4%	48	22.9%	289	10.4%	444	13.4%
下肢	671	45.7%	3904	50.3%	88	41.9%	1412	51.0%	1733	52.3%
体幹	486	33.1%	2493	32.1%	45	21.4%	950	34.3%	1012	30.6%
頭頸部	80	5.5%	216	2.8%	17	8.1%	56	2.0%	63	1.9%
多発発生	48	3.3%	183	2.4%	12	5.7%	64	2.3%	59	1.8%
手術	1120	76.3%	6200	79.9%	150	71.4%	2227	80.4%	2703	81.6%
化学療法	795	54.6%	2567	33.2%	148	72.2%	1159	41.9%	465	14.1%
放射線療法	370	25.5%	1925	25.0%	80	39.6%	645	23.4%	830	25.2%

SD:標準偏差

3.2.2 治療成績と予後因子

Table5 で、項目ごとの5年生存率、単変量、多変量解析の結果を示した。単変量解析においては軟部原発肉腫のAYA世代の生存率は成人に比べて低く、小児や高齢者と差は無かった。しかし、多変量解析では、AYA世代は予後不良因子ではなかった。軟部原発肉腫の予後不良因子は高齢者 (HR: 1.86; 95%[CI]: 1.47–2.34; P<0.001)、男性(HR: 1.20; 95% CI: 1.02–1.42; P=0.028)、高悪性 (HR: 4.08; 95% CI: 2.72–6.12; P<0.001)、腫瘍サイズ >5 cm and ≤10 cm、腫瘍サイズ>10 cm (HR: 1.73 and 2.61; 95% CI: 1.35–2.22 and 2.02–3.37; P<0.001)、多発発生(HR: 1.92; 95% CI: 1.14–3.21; P=0.014)、患肢切断(HR: 1.77; 95% CI: 1.39–2.25; P<0.001)、切除断端陽性(HR: 1.85; 95% CI: 1.43–2.38; P<0.001)、初診時転移(HR: 5.54; 95% CI: 4.57–6.72; P<0.001)、深層浸潤 (HR: 1.29; 95% CI: 1.01–1.65; P=0.041)であった。年齢を除いたこれらの予後不良因子の項目は、他世代と比較してもAYA世代で高い割合ではなかった。骨原発肉腫における多変量解析時の調整変数に手術の有無、化学療法の有無、放射線療法の有無を追加して多変量解析を行った。追加する前の予後不良因子は同様に独立した予後不良因子であった。さらに予後不良因子として手術無し(HR: 1.61; 95% CI: 1.22–2.20; P<0.001)、化学療法無し(HR: 1.66; 95% CI: 1.37–2.00; P<0.001)、放射線療法無し(HR: 1.46; 95% CI: 1.23–1.73; P<0.001)であった。

Table5. 軟部原発肉腫における患者背景ごとの5年生存率、単変量、多変量解

析

	No. of patients	5年生存率 (%)	単変量解析		多変量解析	
			HR(95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
合計	5853	72.9%				
世代						
AYA 世代(15-39 years)	1149	69.9%	Reference		Reference	
小児(≤14 years)	165	71.8%	0.80 (0.55-1.17)	0.25	0.95 (0.54-1.68)	0.872
成人 (40-59 years)	2127	75.2%	0.84 (0.71-0.99)	0.033	1.17 (0.92-1.49)	0.201
高齢者(≥65 years)	2412	72.5%	0.98 (0.84-1.15)	0.812	1.86 (1.47-2.34)	<0.001
性別						
女性	2638	75.5%	Reference		Reference	
男性	3215	70.7%	1.33(1.18-1.50)	<0.001	1.20(1.02-1.42)	0.028
悪性度						
低悪性	1065	93.2%	Reference		Reference	
高悪性	4788	68.2%	6.96 (5.05-9.58)	<0.001	4.08(2.72-6.12)	<0.001
腫瘍サイズ(cm)						
≤5 cm	1635	85.8%	Reference		Reference	
>5 cm and ≤10 cm	2216	74.3%	2.23 (1.84-2.70)	<0.001	1.73 (1.35-2.22)	<0.001
>10 cm	1587	57.2%	4.07 (3.38-4.90)	<0.001	2.61 (2.02-3.37)	<0.001
発生部位						
上肢	728	83.8%	Reference		Reference	
下肢	2955	76.8%	1.38 (1.09-1.75)	0.007	1.22 (0.91-1.65)	0.181
体幹	1870	65.7%	2.51 (1.98-3.17)	<0.001	1.97 (1.45-2.69)	<0.001
頭頸部	173	66.2%	2.62 (1.83-3.75)	<0.001	2.49 (1.29-4.79)	0.006
多発発生	127	35.2%	6.69 (4.87-9.20)	<0.001	1.92 (1.14-3.21)	0.014
患肢温存						
温存	5072	76.4%	Reference		Reference	
切断	322	53.0%	1.98 (1.62-2.43)	<0.001	1.77 (1.39-2.25)	<0.001
切除断端						
陰性	4491	79.1%	Reference		Reference	
陽性	290	56.6%	2.82 (2.26-3.51)	<0.001	1.85 (1.43-2.38)	<0.001
転移有無						

転移無し	5030	80.5%	Reference		Reference	
転移有り	771	22.9%	7.95 (7.04-8.98)	<0.001	5.54 (4.57-6.72)	<0.001
腫瘍浸潤度						
表層浸潤	1453	87.3%	Reference		Reference	
深層浸潤	4280	78.3%	2.83 (2.35-3.42)	<0.001	1.29 (1.01-1.65)	0.041

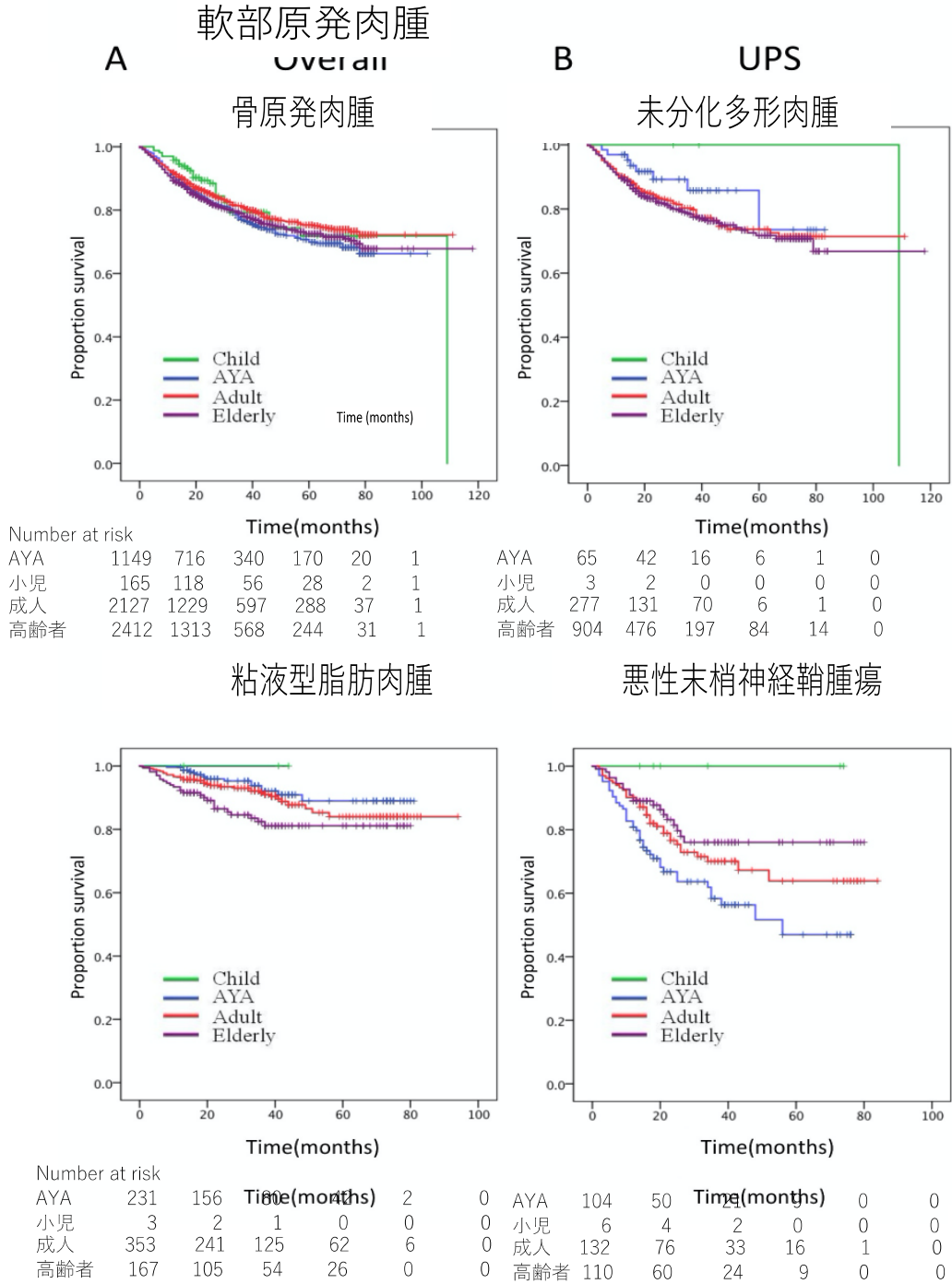
HR:ハザード比,CI: 信頼区間

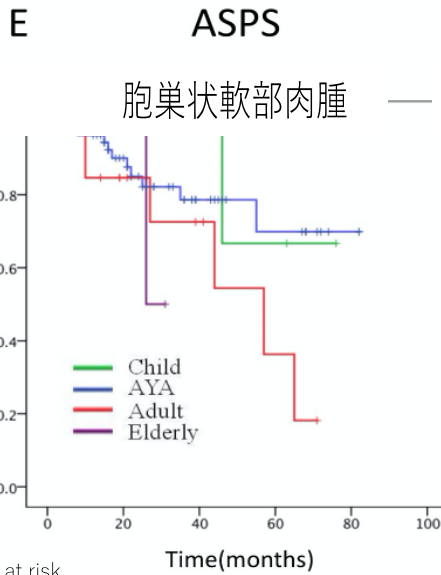
3.2.3 組織別の治療成績

Figure2 で、軟部原発肉腫とその組織型の生存率を Kaplan-Meier 曲線で示した。悪性末梢神経鞘腫瘍の AYA 世代の生存率は他世代の生存率よりも低かったが、他の組織型で AYA 世代の生存率は他世代の生存率と差はなかった。

したがって次に、悪性末梢神経鞘腫瘍のデータを分析し AYA 世代が悪性末梢神経鞘腫瘍において予後が悪い原因の解明を行った。

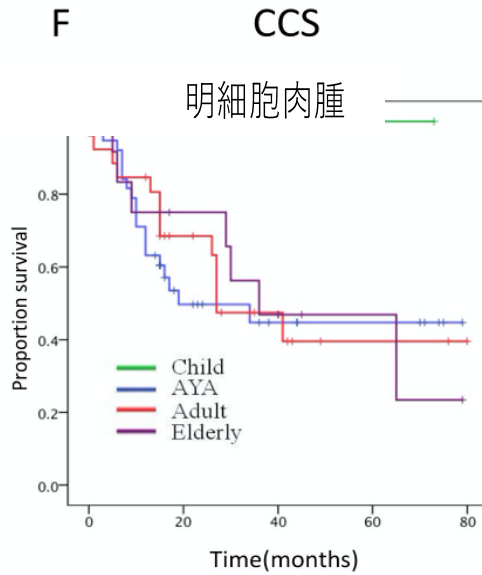
Figure2. 軟部原発肉腫における組織別の Kaplan-Meier 生存曲線





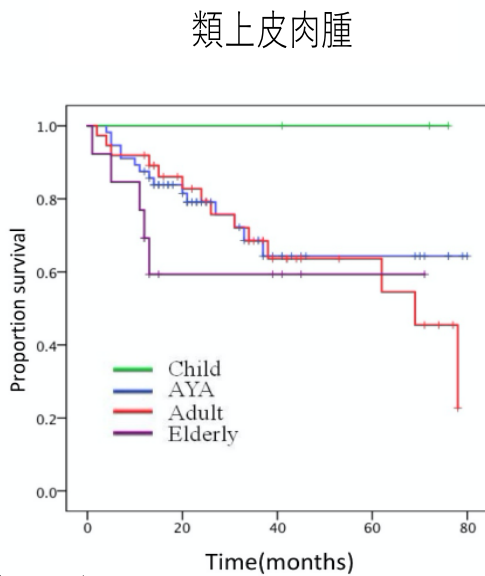
Number at risk

AYA	54	37	16	8	2	0
小児	9	8	4	2	0	0
成人	13	8	5	2	0	0
高齢者	2	1	0	0	0	0



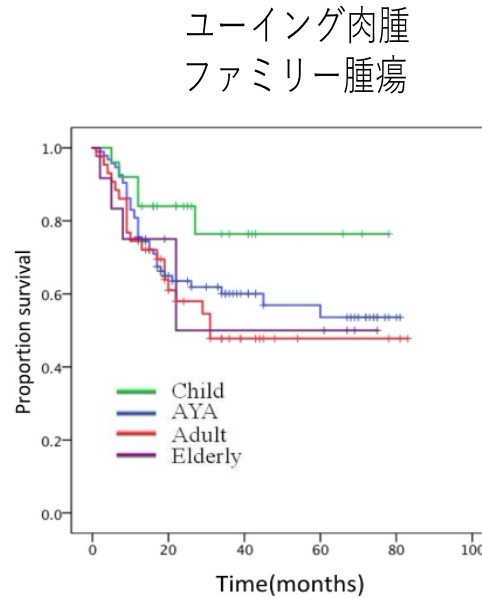
Number at risk

AYA	38	13	7	5	0
小児	2	1	0	0	0
成人	26	14	6	2	0
高齢者	12	8	5	2	0



Number at risk

AYA	56	36	18	8	0
小児	3	2	0	0	0
成人	37	25	12	7	0
高齢者	13	4	1	0	0



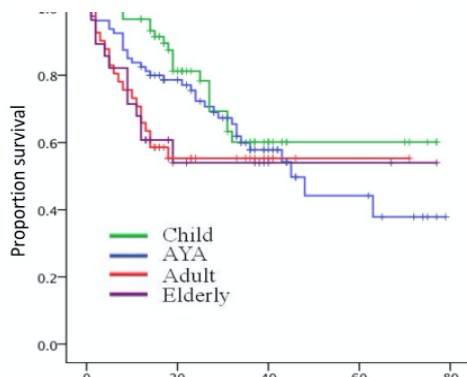
Number at risk

AYA	94	45	25	16	8	0
小児	25	17	8	3	0	0
成人	43	21	8	3	1	0
高齢者	12	6	4	4	0	0

横紋筋肉腫

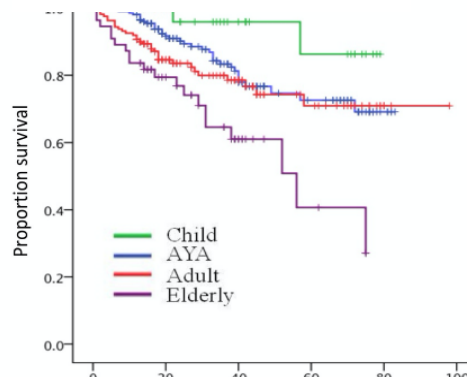
滑膜肉腫

I RMS
横紋筋肉腫



Number at risk		Time(months)			
	0	20	40	60	80
AYA	80	53	12	5	0
小児	60	37	12	5	0
成人	41	14	4	1	0
高齢者	28	7	2	1	0

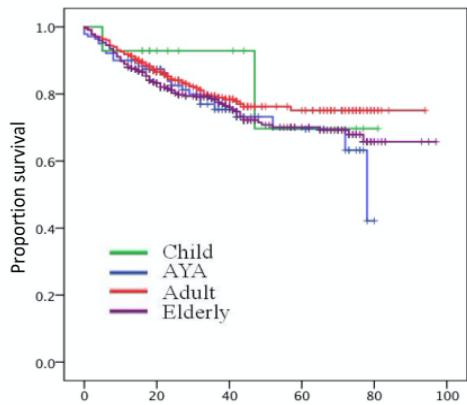
J SySa
滑膜肉腫



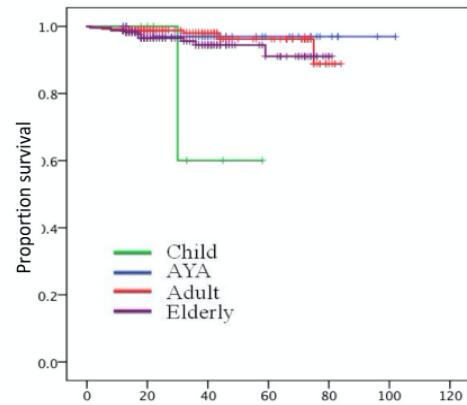
Number at risk		Time(months)			
	0	20	40	60	80
AYA	202	132	5	0	0
小児	32	25	14	9	0
成人	160	87	46	21	0
高齢者	55	31	12	4	0

高悪性その他

低悪性その他



Number at risk		Time(months)			
	0	20	40	60	80
AYA	140	82	37	19	0
小児	14	8	1	0	0
成人	605	371	149	65	8
高齢者	878	465	197	84	11



Number at risk		Time(months)			
	0	20	40	60	80
AYA	85	61	27	13	5
小児	8	6	0	0	0
成人	245	159	73	36	4
高齢者	231	144	64	26	2

3.2.4 悪性末梢神経鞘腫瘍における患者背景

Table6 で、世代別に悪性末梢神経鞘腫瘍の特性を示した。他世代と比べると AYA 世代では男性の割合が高く、腫瘍サイズが大きく、頭頸部および深層に発生し、断端陽性率が高く、初診時に転移が多かった。

Table6. 悪性末梢神経鞘腫瘍における世代別の患者背景

	AYA 世代 (15-39 years)		全体		小児 (≤14 years)		成人 (40-64 years)		高齢者 (≥65 years)		P value
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
性別											
男性	61	58.7%	185	52.6%	2	33.3%	72	54.5%	50	45.5%	0.181
女性	43	41.3%	167	47.4%	4	66.7%	60	45.5%	60	54.5%	
腫瘍サイズ(cm)											
≤5 cm	22	22.4%	83	25.4%	3	50.0%	31	25.2%	27	27.0%	0.204
>5 cm and ≤10 cm	38	38.8%	147	45.0%	1	16.7%	61	49.6%	47	47.0%	
>10 cm	38	38.8%	97	29.7%	2	33.3%	31	25.2%	26	26.0%	
発生部位											
上肢	12	11.5%	46	13.1%	1	16.7%	14	10.6%	19	17.3%	0.706
下肢	26	25.0%	119	31.3%	2	33.3%	47	35.6%	35	31.8%	
体幹	48	46.2%	153	43.5%	3	50.0%	57	43.2%	45	40.9%	
頭頸部	12	11.5%	27	7.7%	0	0.0%	9	6.8%	6	5.5%	
多発発生	6	5.8%	16	4.5%	0	0.0%	9	3.8%	6	4.5%	
腫瘍浸潤度											
表層浸潤	16	16.0%	87	25.7%	0	0.0%	32	25.0%	39	37.1%	0.003
深層浸潤	84	84.0%	252	74.3%	6	100.0%	96	75.0%	66	62.9%	
切除断端											
断端陰性	63	84.0%	252	89.7%	4	100.0%	97	89.8%	88	93.6%	0.199
断端陽性	12	16.0%	29	10.3%	0	0.0%	11	10.2%	6	6.4%	
転移有無											

転移無し	83	79.8%	297	85.3%	6	100.0%	113	86.3%	95	88.8%	0.197
転移有り	21	20.2%	51	14.7%	0	0.0%	18	13.7%	12	11.2%	

3.2.5 悪性末梢神経鞘腫瘍における予後因子

Table7 で、悪性末梢神経鞘腫瘍での単変量および多変量解析の結果を示した。悪性末梢神経鞘腫瘍での AYA 世代の生存率は、単変量解析で成人、高齢者の生存率よりも低かった。悪性末梢神経鞘腫瘍での予後不良因子は男性 (HR : 1.88; 95%CI : 1.05–3.35; P=0.033)、腫瘍サイズ> 10 cm (HR : 3.43; 95%CI : 1.26–9.35; P = 0.0016)、断端陽性 (HR : 2.77 ; 95%CI : 1.31–5.83; P = 0.007)、転移 (HR : 4.97; 95%CI : 2.49–9.92; P<0.001) であったが、AYA 世代は予後不良因子ではなかった。

Table7. 悪性末梢神経鞘腫瘍における単変量、多変量解析

	単変量解析			多変量解析	
	N	HR (95% CI)	P value	HR(95% CI)	P value
合計	256				
性別					
AYA 世代 (15-39 years)	68	Reference		Reference	
小児 (≤14 years)	4	0.000 (0.000-2.69E+1 5 1)	0.95	0.000 (0.000-)	0.977
成人 (40-59 years)	101	0.62 (0.39-0.97)	0.036	0.83 (0.44-1.57)	0.563
高齢者 (≥65 years)	83	0.45 (0.26-0.77)	0.004	0.79 (0.38-1.65)	0.527
性別					
女性	122	Reference		Reference	
男性	134	1.63 (1.07-2.46)	0.022	1.88 (1.05-3.35)	0.033
腫瘍サイズ					
≤5 cm	66	Reference		Reference	
>5 cm and ≤10 cm	125	2.65 (1.28-5.46)	0.009	2.08 (0.79-5.52)	0.14
>10 cm	65	3.71 (1.78-7.72)	<0.001	3.43 (1.26-9.35)	0.016
発生部位					
上肢	34	Reference		Reference	
下肢	89	1.00 (0.49-2.01)	0.99	0.80 (0.34-1.89)	0.607
体幹	110	1.10 (0.57-2.14)	0.775	0.84 (0.37-1.92)	0.678
頭頸部	16	1.53 (0.64-3.70)	0.342	0.36 (0.07-1.92)	0.229
多発発生	7	2.59 (1.00-6.70)	0.049	0.79 (0.10-6.64)	0.831
切除断端					
断端陰性	227	Reference		Reference	
断端陽性	29	2.46 (1.28-4.74)	0.007	2.77 (1.31-5.83)	0.007
転移有無					
転移無し	235	Reference		Reference	
転移有り	21	5.47 (3.57-8.37)	<0.001	4.97 (2.49-9.92)	<0.001
腫瘍浸潤度					
表層浸潤	68	Reference		Reference	
深層浸潤	125	3.92 (1.89-8.10)	<0.001	2.87 (0.99-8.25)	0.051

HT:ハザード比、CI: 信頼区間

4.考察

4.1 骨原発肉腫

この研究では、まず骨原発肉腫における AYA 世代の成績を明らかにし、AYA 世代は骨原発肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫での予後不良因子ではないことがわかった。これは、乳癌や大腸癌などの他のがんとは異なる結果であった¹⁵⁾。骨原発肉腫の AYA 世代の生存率は小児および成人の生存率と類似しており、また高齢患者よりも高かった。他のがんでは効果的な化学療法と分子標的薬が確立されたために 5 年生存率には著しい改善があったが^{16,17)}、過去数十年にわたって骨原発肉腫の生存率には有意な改善はみられておらず¹³⁾、これは日本においても同様の可能性がある。つまり、骨原発肉腫において他の世代の生存率に改善がなかったため、AYA 世代が目立たないだけである可能性を考えた。さらに、他国において AYA 世代の健康保険加入率は非常に低いとされ¹⁸⁾、健康保険に加入していない AYA 世代のがん患者は適切な医療を受けられていない¹⁹⁾。しかし、日本ではすべての人が治療費の 70~90%を負担してもらえ国民皆保険に加入しており、すべての世代の患者が同等の治療を受けているため、AYA 世代の生存率は他世代と変わらなかった可能性がある。

オーストラリアと米国で行われた疫学研究では、骨肉腫の AYA 世代の生存率が小児の生存率よりも著しく悪いという報告がされている^{13,14)}。しかし、本研究

では日本人における骨肉腫の AYA 世代の生存率は、小児の生存率と同等であった。骨肉腫の標準的な化学療法は、メトトレキサート、ドキソルビシン、およびシスプラチンであり、本研究では小児と AYA 世代の化学療法の使用率は高かったが、成人に対して化学療法はあまり行われていなかった。この理由で、骨肉腫の AYA 世代の生存率が小児と同等で成人や高齢者の生存率よりも優れていた可能性がある。またもう 1 つの理由として、日本では骨肉腫に関する多くの臨床試験があり、その選択基準の 1 つが 40 歳以下の患者であるため、骨肉腫の AYA 世代は小児と同じ治療を受けているということも考えられる²⁰⁻²²⁾。

腫瘍サイズは、骨肉腫患者の予後因子の 1 つとされており²⁷⁾、本研究においても腫瘍サイズが大きいことは予後不良であった。AYA 世代より予後の悪い成人や高齢者において腫瘍サイズが大きい傾向にあると思われたが、AYA 世代と成人、高齢者の平均腫瘍サイズにほとんど差はなく、小児の予後は最も良好だったが、小児の平均腫瘍サイズは最大であった(Table8)。

Table8. 骨原発肉腫における組織型ごとの腫瘍サイズ

	AYA 世代 (15-39years)	小児 (-14years)	成人 (40-64years)	高齢者 (65- years)	P value
(cm), 平均 [SD]					
骨原発肉腫	8.8 [4.5]	10.3 [4.8]	8.9 [5.1]	9.0 [5.1]	<0.001
骨肉腫	9.5[4.2]	10.7[5.0]	10.0[5.1]	10.2[4.7]	0.003
軟骨肉腫	7.6[4.7]	9.7[3.2]	8.1[5.4]	9.4[6.1]	0.042
ユーイング肉腫	10.0[4.7]	8.9[3.9]	10.3[4/3]	NA	0.237

SD: 標準偏差

軟骨肉腫の解析については、この研究と比較可能な既存の研究は見つからなかった。この研究での軟骨肉腫の高齢者の生存率は、他世代の生存率よりも低かった。各世代で手術を受けた患者の割合は小児 85.7%、AYA 世代 86.0%、成人 87.1%、高齢者 73.1%であり、高齢であるため体力的な面や合併症などが理由で手術療法が選択できないということが理由であると考えられる。

ユーイング肉腫において AYA 世代は、小児と比較して予後不良であった。腫瘍サイズはユーイング肉腫の予後因子と報告されているが²³⁾、本研究では世代間で平均腫瘍サイズに有意差はなかった(Table8)。染色体 1q の増加と染色体 16q の減少はそれぞれ予後不良に関連し、これらの突然変異は小児よりも 15 歳以上の患者に多く認められると報告されている²⁴⁾。ユーイング肉腫では世代の違いにより生物学的な違いが存在する可能性がある。

この研究で明らかにされた骨原発肉腫の独立した予後不良因子は、既存の研究のものと類似しており、高齢者、大きな腫瘍サイズ、高悪性度、切除断端陽性が予後に悪影響を及ぼす主要な要因であることが明らかにされた^{23,25-27)}。

4.2 軟部原発肉腫

次に、軟部原発肉腫における AYA 世代の生存率は、成人の生存率よりも低かったが小児や高齢者と差はなかった。また、多変量解析において AYA 世代は予後不良因子ではなかった。AYA 世代と他世代での生存率を比較した報告は今まで少数しかないが、AYA 世代は小児および成人よりも予後が悪いことが報告されており²⁴⁾、今回の結果と異なっていた。この違いは骨原発肉腫の考察で述べたことと同様で、日本の国民皆保険による可能性が考えられる。他国では AYA 世代が適切な医療を受けられていない問題が挙げられているが、日本においては平等な医療が受けられていることが理由と考える。

本研究では AYA 世代で粘液型脂肪肉腫が最も多く、それに続いて滑膜肉腫が多かった。これは過去の報告と一致しているが^{9,12,24,28,29)}、世代グループの年齢の別け方の違いや消化管間質腫瘍やカポジ肉腫が含まれていることなどにより過去の報告と詳細に比較することはできなかった。

本研究では小児の症例数が少ないため比較対象とならないが、悪性末梢神経鞘腫瘍の AYA 世代の生存率は他世代の生存率よりも悪かった。しかし、多変量解析により AYA 世代であることは悪性末梢神経鞘腫瘍の予後不良因子ではないことが示された。悪性末梢神経鞘腫瘍では腫瘍サイズ > 10 cm、切除断端陽性、転移有りは悪性末梢神経鞘腫瘍の予後不良因子であったが、他世代と比較して

AYA 世代でより多く見られた特徴は、男性、腫瘍サイズが 10 cm を超える、切除断端陽性、および初診時の転移であった。つまり、悪性末梢神経鞘腫瘍の予後不良因子は AYA 世代において割合が高かった。この一致により、他世代よりも AYA 世代の生存率が低いという可能性がある。悪性末梢神経鞘腫瘍において AYA 世代の生存率が他世代の生存率よりも低かった理由として、悪性末梢神経鞘腫瘍の AYA 世代の大部分が神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type 1 : NF1) 患者である可能性がある。悪性末梢神経鞘腫瘍の約半数は NF1 患者に発生したものとされている³⁰⁾。さらに悪性末梢神経鞘腫瘍の NF1 患者は、非 NF1 患者よりも診断時に有意に平均年齢が若く (26 歳 vs 53 歳)、予後不良である^{30,31)}。したがって、悪性末梢神経鞘腫瘍の発生した NF1 患者の平均年齢は AYA 世代内である。ただし、今回の BSST 登録では NF1 患者に関するデータは得られないため、この考察を検証するには今後データの蓄積が必要とされる。

4.3 本研究の限界

この研究にはいくつかの問題点が挙げられる。まず、2006年にBSTT登録がコンピューター化されたため、10年以上の長期的な観測が不可能であった。次に、1年以下の症例では追跡不能例が多く、またデータ不十分症例が多かったため、予後解析時に1年以下で死亡症例以外は除外している。そのため1年未満の死亡率が実際より高くなるバイアスが生じている。次に、BSTT登録には機能的転帰が記録されていないが多かったということである。そして、AYA世代のがん生存者は不妊、身体イメージ、人間関係確立の困難性、その他の身体的および社会的機能の問題が報告されているが³²⁾、BSTT登録には、このような因子を評価するための項目はなかった。ただし、これらの問題点はあるが、この研究結果は日本の骨軟部原発肉腫におけるAYA世代の疫学に関する詳細な情報を初めて提供するものであり、これらの限界を加味しても非常に価値ある研究と思われる。

5.結語

本研究は、全国規模の大規模データベースを使用して、骨軟部原発肉腫の AYA 世代の記述疫学と臨床転帰に関する最初の研究である。また、過去の少ない報告と比較してもより詳細に解析を行った研究である。他のがん腫とは異なり、骨軟部原発肉腫において AYA 世代は予後不良因子ではないことがわかった。過去の他国との報告と違い、AYA 世代と他世代の予後に差があまりない理由として、すべての国民が平等な医療が受けられる日本の医療体制が挙げられる。また、他のがん腫と比べて肉腫はここ数十年において治療成績の改善が乏しく、AYA 世代以外の予後改善があまりされていないため AYA 世代が目立たないだけである可能性も挙げられる。近年 AYA 世代のがん患者における社会的問題点が多数報告されているが、骨軟部原発肉腫に焦点を当てたものはほとんどない。日本における骨原発肉腫 AYA 世代の社会的背景の問題についても今後明らかにする必要がある。

6.謝辞

本研究を進めるに当たり、指導教官の竹下克志教授、また秋山達教授からは多大な助言を賜りました。厚く感謝を申し上げます。

共同研究者である国立がん研究センター中央病院の川井章先生、小倉浩一先生には統計解析に関するご指導いただきました。この場を借りて深謝致します。

7.引用文献

1. Potosky AL, Harlan LC, Albritton K, Cress RD, Friedman DL, Hamilton AS. Use of appropriate initial treatment among adolescents and young adults with cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11).
2. Albritton K, Bleyer WA. The management of cancer in the older adolescent. *Eur J Cancer.* 2003;39(18):2584-99.
3. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer.* 2006;107(7 Suppl):1645-55.
4. Thomas DM, Albritton KH, Ferrari A. Adolescent and young adult oncology: an emerging field. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4781-2.
5. Children's Oncology Group., SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)). Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age : including SEER incidence and survival, 1975-2000. National cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
6. Murphy D, Klosky JL, Reed DR, Termuhlen AM, Shannon SV, Quinn GP. The importance of assessing priorities of reproductive health concerns among adolescent and young adult patients with cancer. *Cancer.* 2015;121:2529-36.
7. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD. Descriptive

epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49:684-95.

8. van der Graaf WT, Orbach D, Judson IR, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in adolescents and young adults: a comparison with their paediatric and adult counterparts. *Lancet Oncol*. 2017;18:e166-e175.

9. Honore C, Meeus P, Stoeckle E, Bonvalot S. Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg*. 2015;152:223-30.

10. Eleuterio SJ, Senerchia AA, Almeida MT, Da Costa CM, Lustosa D, Calheiros LM. Osteosarcoma in patients younger than 12 years old without metastases have similar prognosis as adolescent and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1209-13.

11. Hagggar FA, Preen DB, Pereira G, Holman CD, Einarsdottir K. Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982-2007. *BMC Cancer*. 2012;12:151.

12. Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(4):215-8.

13. Keegan TH, Ries LA, Barr RD, Geiger AM, Dahlke DV, Pollock BH. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults

with those in children and older adults. *Cancer*. 2016;122(7):1009-16.

14. Khamly KK, Thursfield VJ, Fay M, Desai J, Toner GC, Choong PF. Gender-specific activity of chemotherapy correlates with outcomes in chemosensitive cancers of young adulthood. *Int J Cancer*. 2009;125(2):426-31.

15. Tricoli JV, Seibel NL, Blair DG, Albritton K, Hayes-Lattin B. Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):628-35.

16. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-91.

17. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006;108(5):1478-84.

18. Adams SH, Newacheck PW, Park MJ, Brindis CD, Irwin CE, Jr. Health insurance across vulnerable ages: patterns and disparities from adolescence to the early

30s. *Pediatrics*. 2007;119(5):e1033-9.

19. Keegan TH, Tao L, DeRouen MC, Wu XC, Prasad P, Lynch CF. Medical care in adolescents and young adult cancer survivors: what are the biggest access-related barriers? *J Cancer Surviv*. 2014;8(2):282-92.

20. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, Tamburini A, Capanna R, Fagioli F. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2112-8.

21. Kudawara I, Aoki Y, Ueda T, Araki N, Naka N, Nakanishi H. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, doxorubicin, cisplatin and high-dose methotrexate in non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a phase II trial in Japan. *J Chemother*. 2013;25(1):41-8.

22. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015;26(2):407-14.

23. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with Ewing's sarcoma using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program database. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(2):189-95.

24. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):288-98.
25. Bertrand TE, Cruz A, Binitie O, Cheong D, Letson GD. Do Surgical Margins Affect Local Recurrence and Survival in Extremity, Nonmetastatic, High-grade Osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(3):677-83.
26. Buchner M, Bernd L, Zahlten-Hinguranage A, Sabo D. Primary malignant tumours of bone and soft tissue in the elderly. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(8):877-83.
27. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(4):593-9.
28. Hsieh MC, Wu XC, Andrews PA, Chen VW. Racial and ethnic disparities in the incidence and trends of soft tissue sarcoma among adolescents and young adults in the United States, 1995-2008. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2013;2:89-94.
29. Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, Fisher JL. Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. *Anticancer Res*. 2013;33:2597-604.
30. Bergamaschi L, Bisogno G, Manzitti C, D'Angelo P, Milano GM, Scagnellato A.

Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with malignant peripheral nerve sheath tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65.

31. Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF, Birch R, Grimer RJ. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours. *Sarcoma*. 2009;2009:756395.

32. Quinn GP, Goncalves V, Sehovic I, Bowman ML, Reed DR. Quality of life in adolescent and young adult cancer patients: a systematic review of the literature. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015;6:19-51.