

悪性骨軟部腫瘍

中馬 広一*

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):1081-1094, June, 2002]

概説 悪性骨軟部腫瘍のうち、高悪性骨軟部腫瘍の骨肉腫やユーイング肉腫は化学療法、手術、放射線療法を組み合わせた集学的治療により、50~60%の根治率と60~70%に患肢温存手術が可能となった。悪性骨軟部腫瘍の抗がん剤適正使用ガイドラインでは、骨肉腫、原発悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma: MFH)、円形細胞肉腫(ユーイングファミリー腫瘍、成人発生の横紋筋肉腫)、成人発生の悪性軟部腫瘍に分類して、術前、後化学療法を中心に言及する。また、エビデンスを検討した文献と照合して論述する。

ガイドライン

I. 骨肉腫の化学療法

1. 骨肉腫における補助的化学療法

[ガイドライン] 骨肉腫の補助化学療法は、survival benefitがあり、骨肉腫の治療には不可欠である

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

骨肉腫は若年者に多く、治癒の可能性は1970年以前は10%以下であり、患肢切断後6か月以内に50~60%の患者が肺転移を発症し、その結果、約

1ないし2年で90%の患者が死亡していた。しかし、MTX, ADM, CDDPなどの補助化学療法の導入により治療成績は飛躍的に改善を示し、60%の5年生存率が得られるようになった。このような骨肉腫の化学療法を中心とした集学的治療が不可欠である。

2. 骨肉腫における補助的化学療法のレジメン [ガイドライン] 骨肉腫の補助化学療法の代表的レジメン

- ・超大量 MTX+LV (救援)
- ・CDDP+ADM
- ・IFM+CDDP
- ・BCD+CPM+ACT-D (BCD療法)
- ・IFM大量療法
- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

1985年ごろまでにMTX大量療法やADMの術後補助化学療法が導入され、単剤、あるいは併用化学療法が検討され、5年生存率が約40%に到達できた。さらに、CDDPが導入され、CDDPとADMの併用、MTX大量療法、CDDPとADMの3剤併用化学療法、最近、有効性が確認されたIFMを加えて現在のガイドラインとして、代表的薬剤とした。実際、補助化学療法は、根治手術後

これらの薬剤を2ないし3剤組み合わせる連続、交互に投与する約6~8か月の治療である。

単剤、2剤併用の補助化学療法が標準的に行われるようになり、手術療法単独治療との比較試験も検討され、補助化学療法併用の集学的治療が必要であることが示された³²⁻³⁴⁾。2剤併用での最も有効なプロトコールは、CDDP (100~120 mg/m²) と ADM (60~80 mg/m²) の併用療法、MTX 大量療法 (12歳以降 8 g/m², 12歳以上 12 g/m²) と LV 救済療法と ADM 90 mg/m²併用療法であり^{1,4-6,10-12,15-27,29-31)}、さらなる治療成績向上のために、1995年までにCDDPを加えた3剤併用療法での検討が行われたが、3剤以上の多剤併用での予後改善は確認されていない。多施設共同比較試験の結果によると、3剤併用化学療法では、治療レジメンが複雑になり、副作用の頻度増加と高度化、休薬期間の遷延、治療中止などの症例増加が観察され、治療成績の向上に結び付いていない^{4,7,8,25)}。現在、IFMを加えた4剤の併用療法の検討も行われているが、一部の多施設試験で60~70%の5年生存率が報告されているものの、いずれもsingle arm試験で比較試験の結果は得られていない^{2,3,9,11,15,26-28,32,33)}。

多剤併用と手術療法単独との比較試験³⁴⁻³⁷⁾ metanalysis³⁸⁻⁴¹⁾

大規模多施設共同試験^{1-3,5,10-15)}と

多くの単施設の臨床研究^{16-18,20-27,29-31,33)}

3-1. 骨肉腫における術前治療と奏効率

〔ガイドライン〕骨肉腫の術前化学療法は有効で、患肢温存手術を可能として、患者QOLを高める

- ・エビデンスのレベル: I
- ・勧告のグレード: A

3-2. 骨肉腫における術前化学療法の薬剤選択

〔ガイドライン〕骨肉腫の術前化学療法は、2剤、3剤、あるいは4剤併用があるが、副作用の点から2ないし3剤併用で、副作用による治療遷延を避けるべきである

- ・エビデンスのレベル: II
- ・勧告のグレード: B

術前化学療法を完全に行うことで、2剤併用全身化学療法で約30%の症例で組織学的著効達成

が可能であり^{1,4-8,10,12,13,16-18,22-25,30,31)}、CDDP+ADM併用による動注療法^{14,20,21,42)}で約50~60%、さらにカフェインの併用^{43,44)}では70%以上の組織学的著効症例が得られている。また、COSS 86では4剤併用 (MTX+CDDP+ADM+IFM) も動注療法と同程度の奏効率が得られている^{2,3,39)}。術前化学療法が奏効した症例では、80~90%で患肢温存手術が可能となっている。報告によると、術前化学療法の奏効性は3ないし4剤併用、あるいは動注化学療法を行うことで高まるが、一方で副作用も増加し、治療技術に成熟していない場合には奏効性が低下する。したがって、一般的には2ないし3剤併用にとどめるべきであり、治療期間は6ないし12週とすることが勧められる^{4,7,8,19,25)}。副作用で治療期間が大幅に遷延する時は奏効性も低下し、予後に重大な影響を与える。

3-3. 骨肉腫において術前化学療法が著効した症例の術後補助化学療法の薬剤選択と根治率

〔ガイドライン〕骨肉腫の術前化学療法で著効が得られた症例では2ないし3剤による術後補助化学療法を行うべきである

- ・エビデンスのレベル: II
- ・勧告のグレード: A

比較試験の成績ではないが、大規模試験でも同様な傾向が観察されており、5年あるいは10年生存率が75~85%であることが確認されている^{1-4,7,10,13,17,18,20,25)}。効果不十分な症例でも、適切な手術と術後補助化学療法を行うことで50~60%の根治率が得られているので、効果不十分な症例でも術後の補助化学療法を確実に行うことが勧められる。しかし、十分な化学療法奏効性が獲得できない症例で、治療スケジュールの変更を行い術前治療期間を延長することは勧められない。

3-4. 骨肉腫において術前化学療法の組織学的奏効性不十分な場合の薬剤変更、あるいは薬剤追加

〔ガイドライン〕骨肉腫の術前化学療法の組織学的奏効性が不十分な場合に、薬剤変更あるいは薬剤追加を行っても根治性の向上は得られていない

- ・エビデンスのレベル: II
- ・勧告のグレード: A

薬剤変更を行って、効果不十分症例の救済が検討されたが、遠隔転移発生の時期を遅らせ、3年、5年無病生存率向上が観察されたが、5年以降に成績低下が起こり、救済されなかった。術前治療抵抗性を理由に薬剤変更追加する根拠とならない^{1,17,18,20,26}。

4. 骨肉腫の動注化学療法

〔ガイドライン〕骨肉腫の動注療法を行うと原発局所コントロールは高まるが、全身投与群と比較し予後の改善は得られない

- ・エビデンスのレベル: III
- ・勧告のグレード: A

多数の準研究および多施設共同研究があり、CDDP+ADMの動注化学療法^{20,21,42}で60%が報告され、カフェインの併用でさらに70%以上の奏効性を示すとの報告がある^{43,44}。一方、動注と4剤の全身併用化学療法との比較試験が組まれ、ともに60~70%の奏効率が得られ、動注療法の有意差を認めない報告もある^{2,3}。長期予後についてのインパクトについては賛否があり、全身投与と差を認めないとの報告^{20,21,42}とカフェイン併用では5年生存率が極めて良好との報告^{43,44}があり、確定していない。

5. 肺転移進行症例に対する化学療法

〔ガイドライン〕転移性骨肉腫に2ないし4剤の併用化学療法を行い、化学療法後に原発巣と肺転移巣を切除すれば肺転移症例でも30~40%の5年生存率が得られる

- ・エビデンスのレベル: III
- ・勧告のグレード: B

多数の研究があるが、比較試験ではないので検証できていない⁴⁵⁻⁴⁸。術前化学療法後の肺転移切除、再発肺転移での治療スケジュール、肺転移切除後の補助化学療法の方法など不明な点が多いが、切除、積極的化学療法の治療を行うと生存例を認め、治療の意義は高い。

II. 骨原発悪性線維性組織球腫 (MFH) の化学療法

〔ガイドライン〕MFHに対して骨肉腫と同様の化学療法が有効である

- ・エビデンスのレベル

・勧告のグレード: C

MFHは成人例が多いため年齢を考慮して化学療法を選択する必要がある^{49,50}。

III. 円形細胞肉腫 (ユーイング肉腫および末梢神経芽細胞腫等のユーイングファミリー肉腫や成人発生の横紋筋肉腫) の化学療法

1. 補助的化学療法

〔ガイドライン〕円形細胞肉腫は局所治療である手術や放射線療法とともに補助化学療法を行うべきである。ADM, VCR, ACT-D, Cy (VACAd療法) または IFM, ADM, VCR, ACT-D (VAIA療法) による化学療法を行うべきである

- エビデンスのレベル: III
- 勧告のグレード: A

いわゆるユーイングファミリー腫瘍については、局所病変を放射線療法または手術療法で完全にコントロールし、術前術後に補助療法として全身の化学療法を行うべきである。危険因子を認めない群 (低血清LDH, 小腫瘍量, 四肢末端例) では60%の5年生存率が得られている。

2. 円形細胞肉腫の補助化学療法レジメン

〔ガイドライン〕円形細胞肉腫の補助化学療法レジメン

- 1) ADM+VCR+ACT-D+CPA (VACAd)
- 2) IFM+ADM+VCR+ACT-D (VAIA)

- エビデンスのレベル: IIまたはIII
- 勧告のグレード: A

CESS, EICESS⁵¹⁻⁵⁴, Intergroup⁶¹⁻⁶⁵, CCG, POG^{66-69,71}, FSOP^{75-78,94}, Itali⁷³, Scandinavia⁷⁴などの共同試験

Rizzoli^{79,80}, NCI^{89,90}, Sloan-Kettering Hospital^{97,98,100}の単施設での臨床研究

3. 円形細胞肉腫の化学療法における予後因子

〔ガイドライン〕円形細胞肉腫の化学療法は予後因子解析を重視するべきである

- ・エビデンスのレベル: III
- ・勧告のグレード: A

化学療法に関係する予後因子として重要とすべきは、腫瘍の量 (100 ml, 200 ml, 直径5 cm以上), 発生部位 (大腿近位部, 骨盤, 仙骨), 成人発生, 悪性末梢神経芽細胞腫, 化学療法の奏効性 (術前

化学療法の組織学的壊死率), 局所再発, 肺, 骨転移, 骨髄などの遠隔転移などである。巨大腫瘍, 再発例, 骨盤脊椎などの体幹部発生, 肺転移例などの high risk 症例では, 通常の化学療法では 2 年以内の再発率が高く, 2 年無病生存率は 20% 以下である。

予後因子腫瘍量 (100 ml, 200 ml, 直径 5 cm):
CESS 81, CESS 86⁵⁵⁻⁵⁷⁾

発生部位 (大腿, 骨盤, 仙骨: CESS 81, CESS 86⁶⁰⁾, Intergroup⁶⁶⁻⁷¹⁾, FSOP⁷⁶⁾, IRO⁸⁸⁾, SKMH⁹⁷⁾, Mayo¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

成人発生: FSOP⁹⁴⁻⁹⁶⁾

悪性末梢神芽細胞腫^{105,106)}

化学療法奏効性 (組織学的壊死率)^{83-86,94,95,97)}

局所再発 (完全切除不能症例⁵⁸⁾

肺^{59,72,78,87)}, 骨, 骨髄転移^{113,114)}

4. 危険因子に基づいた化学療法レジメンと強化療法レジメン

[ガイドライン 1] 小児, 小腫瘍量例 CPA+VCR+ACT-D (VAC)

・エビデンスのレベル: II または III

・勧告のグレード: A

小児発生で原発腫瘍号が小さい症例での化学療法は, Cy, VCR, ACT-D の併用療法で臨床効果 80%, 5 年生存率 60% が示されている

VAC (IRS-III, Intergroup 1 st)^{64,65)}

[ガイドライン 2] 小児の骨盤, 大腿発生例

CPA+VCR+ACT-D+ADM (VACAd)

IFM+ADM+VCR+ACT-D (VAIA)

・エビデンスのレベル: II または III

・勧告のグレード: A

骨盤, 大腿骨発生例では, 小児でも腫瘍量が大きく, ADM を加えた VACAd, CPM を IFM に変えた VAIA 療法が勧められる。

VACAd (Intergroup II), VAIA (CESS, EICESS 86)^{51-53,61,63)}

[ガイドライン 3] 青年層, 巨大腫瘍例 (骨盤, 大腿例)

IFM+ADM+VCR+ACT-D (VAIA)

・エビデンスのレベル: II または III

・勧告のグレード: A

成長期, 10 歳代になると, VACAd より効果を

認める VAIA 療法が望ましい。high risk 症例では, 骨髄幹細胞移植を併用した超大量化学療法を追加する試みも行われている。

VAIA (CESS 86, EICESS 92, IOR)^{51,52,81,82)}

[ガイドライン 4] high risk 症例や肺転移症例

VACAd と IFM・ETP の交互療法⁹²⁾

大量 CAV と IFM・ETP の交互療法¹⁰⁹⁾

大量 IFM と ETP¹¹²⁾

・エビデンスのレベル: III または IV

・勧告のグレード: C

第 II 相試験や症例報告が主体でエビデンス level は低い。しかし奏効性は高く, 著効例, 長期成績の改善が得られつつある¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾。さらに, 骨髄幹細胞移植併用超大量療法も追加されることがある^{109,110,112,113,115)}。

[ガイドライン 5] び慢性骨, 骨髄転移

骨/骨髄転移通常療法では完全寛解得られず。骨髄移植併用の超大量化学療法を追加しても十分な長期安定した成績が得られていない¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾。

・エビデンスのレベル: II

・勧告のグレード: B

Stage IV, 特に骨髄, 骨転移では, 強力な治療を行っても完全寛解導入し得る症例は少ない。大量化学療法 (CPM, IFM 大量療法) や骨髄幹細胞移植併用大量化学療法を追加しても, 長期予後, 根治に結び付いていないのが現状である。

IV. 成人発生の悪性軟部腫瘍進行症例の化学療法

1. 成人発生の悪性軟部腫瘍進行症例の化学療法の役割

[ガイドライン] 成人発生の悪性軟部腫瘍に対する化学療法は, 一部の組織型 (滑膜肉腫, 多形細胞肉腫など) によっては有効である

・エビデンスのレベル: II

・勧告のグレード: B

2. 成人発生の悪性軟部腫瘍進行症例の化学療法のレジメン

[ガイドライン] 併用化学療法レジメン

1. ADM+DTIC

2. ADM+DTIC+IFM

3. ADM+IFM

表1 悪性軟部腫瘍再発例に対する化学療法スケジュール別の比較試験

		奏効率	奏効期間	文献
ACT-D+VCR+Cy		11% (64 cases)	ns	119
ADM+VCR+Cy		19% (70 cases)		
ADM	80 mg/m ²	27% (66 cases)		
ADM/DTIC/DACT	80 mg/m ²	24% (98 cases)	ns	120
ADM+DTIC	60 mg/m ² +1,000 mg/m ² /day	32% (79 cases)		
Cyadic	500 mg/m ² +2.0 mg+50 mg+1,000 mg	35% (95 cases)		
IFM	5 g/m ²	18% (68 cases)	ns	121, 122
CY	1.5 g/m ²	8% (67 cases)		
AD	60 mg/m ² , 1,000 mg/m ²	17% (170 cases)	ns	123
MAID	60 mg/m ² , 1,000 mg/m ² , 7.5 g/m ²	32% (166 cases)		
ADM	75 mg/m ²	23.3% (663 cases)	46 w	124
ADM/IFM	50 mg, 5 g/m ²	28.4%	48 w	
Cyadic	500 mg, 1.5 mg, 50 mg, 1,000 mg/m ²	28.1%	44 w	
ADM	80 mg/m ²	20% (90 cases)	ns	125, 126
ADM/IFM	7.5 g, 60 mg/m ²	34% (88 cases)		
MMT/ADM/CDP	8, 40, 60 mg/m ²	32% (84 cases)		

表2 その他の第II相試験

		奏効率	奏効期間	文献
IFM 増量試験				
IFM	12 g/m ²	16% (124 cases)		131
	leiomyosarcoma	5%		
	synovial sarcoma	44%		
EPI/IFM	110 mg, 10 g/m ²	59% (39 cases)		127
EPI/IFM	50~100 mg, 6 g/m ²	44% (39 cases)		128
ADM versus EPI 比較試験				
ADM	75 mg/m ²	14% (112 cases)	16 w	139
EPI	150 mg/m ²	(111 cases)	14	
EPI	50 mg/m ² ×3 days	(111 cases)	12	
第II相試験				
IFM/ADM	6 g, 60 mg/m ²	28% (40 cases)		133
IFM/ADM	7.5 g, 60 mg/m ²	37.5% (40 cases)		134
IFM/EPI	9~10.5 g, 120 mg/m ²	28% (1st level 13, 2nd 18)		135
IFM/CDDP	7.5 g, 100 mg/m ²	21% (38 cases)		142
ADM 増量試験				
IFM/ADM	5 g, 50 mg/m ²	21% (147 cases)		137
	5 g, 75 mg/m ²	23.3% (133 cases)		138
Docetaxel and Paclitaxel				
Docetaxel	100 mg/m ²	0% (83 cases)		143
ADM	75 mg/m ²	30%		
Docetaxel	100 mg/m ²	17% (29 cases)	5 m	144, 145
Docetaxel	100 mg/m ²	5.9% (17 cases)	uterine leio	146
Paclitaxel	175 mg/m ²	9.1% (34 cases)	uterine leio	147

・エビデンスのレベル: IIまたはIII

・勧告のグレード: C

ADM, DTIC, IFM, 大量 IFM の奏効性が確認されているが、奏効率は大規模試験で 20~30% であった。組織亜型別に奏効性が高い滑膜肉腫, 多形細胞型肉腫 (多形型脂肪肉腫や円形細胞型脂肪肉腫, MFH 様変化を起した肉腫) では, 40% 以上の奏効率を認めている^{116-118,136-141)}。しかし, 低悪性度軟部肉腫や平滑筋肉腫では, 奏効性が低い (表 1)。最近, 注目されたタキサン系の薬剤の評価は定まっていない¹⁴⁴⁻¹⁴⁸⁾ (表 2)。

3. 成人発生の高度悪性軟部腫瘍例の術後補助化学療法の役割

[ガイドライン]成人発生の悪性軟部腫瘍に対する術後補助的化学療法による根治率, 延命効果は得られていない

・エビデンスのレベル: I

・勧告のグレード: A

ADM 単独, ADM+DTIC, ADM+IFM などを中心にした補助的化学療法と手術単独との比較試験が行われたが, 局所再発抑制効果を認められた研究以外, 多くの比較試験で根治率へのインパクトを認めない¹⁴⁹⁻¹⁶⁵⁾。

4. 成人発生の高度悪性軟部腫瘍例の術前化学療法の役割

[ガイドライン]成人発生の悪性軟部腫瘍に対する術前化学療法は局所抑制効果は認められる。動注, 放射線療法との併用で抗腫瘍効果の増強および再発抑制効果が得られる

・エビデンスのレベル: III

・勧告のグレード: C

全身投与, 動注化学療法, 放射線併用により高い奏効性を認める場合もあるが, 組織亜型, 高悪性度, 深部発生巨大腫瘍を対象とした臨床研究が多く, 比較試験は行われていないのでエビデンスのレベルは低く, 病理診断や病理悪性度との相関の研究が不十分であり, 勧告のグレードは低い¹⁶⁶⁻¹⁷²⁾。

文 献

- 骨肉腫
COSS (cooperative osteosarcoma study group in German)
- 1) Winker K, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 6: 329-37, 1988.
 - 2) Fuchs N, *et al*: Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 9: 893-899, 1998.
 - 3) Bielack S, *et al*: Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of extremities. Results from the Cooperative osteosarcoma study group COSS of 925 patients. *Klin Padiatr* 211(4): 260-270, 1999.
EOI (European Osteosarcoma Intergroup)
 - 4) Bramwell VHC, *et al*: A comparison of two short intensive chemotherapy regimens in operable osteosarcoma on limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 10: 1579-1591, 1992.
 - 5) Craft AW, *et al*: The European Osteosarcoma Intergroup (E. O. I.) studies 1980-1991. *Cancer Treat Res* 62: 279-286, 1993.
 - 6) Orndel D, *et al*: Two-weekly doxorubicin and cisplatin with granulocyte colony stimulating factor as an adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: A phase II trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 12: 1842-1848, 1994.
 - 7) Souhami RL, *et al*: Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 350(9082): 911-917, 1997.
 - 8) Lewis IJ, *et al*: Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in non-metastatic extremity osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 18(24): 4028-4037, 2000.
 - 9) Voute PA, *et al*: A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup (EOI). *Ann Oncol* 10(10): 1211-1218, 1999.
CCG