

抗がん剤報告書（案）悪性骨腫瘍 シスプラチン

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	悪性骨腫瘍に対するシスプラチンを用いた化学療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	Cisplatin(シスプラチン:CDDP)、Doxorubicin(ドキソルビシン:DOX)
未承認用法・用量を含む医薬品名	シスプラチン、ドキソルビシン
予定効能・効果	<u>悪性骨腫瘍</u>
予定用法・用量	<p>1) 単独療法: シスプラチン 100mg/m²/day 3週ごと、1回点滴投与</p> <p>2) シスプラチンとドキソルビシン併用療法 シスプラチン 100mg/m²/day 3週ごと、G法で点滴投与 <u>ドキソルビシン 20mg/m²/day 静脈または点滴注射 3日間連続投与</u> 3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>◇シスプラチン通常療法 <u>悪性骨腫瘍</u>には、G法を選択する。 G法: シスプラチンとして 100mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。</p>

2. 公知の取扱いについて

① 無作為化比較試験等の公表論文
<ol style="list-style-type: none"> 1) Bramwell VHC et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in reoperable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. J Clin Oncol 10: 1579-1591, 1992. 2) Souhami R et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. Lancet 350: 911-917, 1997. 3) Winkler K et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. J Clin Oncol, 6: 329-337, 1988. 4) Bacci G et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Cancer 72: 3227-38, 1993. 5) Picci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma localized in the extremities: Analogies and difference between the tumors. Journal of Chemotherapy, 1997; 9: 293-9. 6) Bramwell, et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: European osteosarcoma intergroup study. J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999

② 教科書

Oxford textbook of Oncology 2nd Ed, (Edited by Souhami RL, TannockL, Hohenberger P and Horiot J-C), pp, 2002, Oxford University Press

Treatment of Cancer 4th ed., (Edited by Price P, and Sikora K), pp851-868, 2002, Anold, London, New York, New Dehli.

骨肉腫：進行再発例に対する化学療法についての第 2 相臨床試験の結果で、大量 MTX 療法、CDDP、DOX、IFO の 4 剤のみが 20%を越える臨床奏効性が確認され、DOX/CDDP 併用療法は、初回治療骨肉腫症例に対する術前化学療法として、組織学的奏効率約 40%が報告されている。

骨悪性線維性組織球腫：MTX 大量療法、CDDP、DOX と IFO の奏効性が確認され、術後補助療法で 60-70%長期生存例が観察されている。(Treatment of Cancer 4th ed. P866、Oxford textbook of Oncology 2nd ed. p2574)。

脱分化軟骨肉腫：CDDP/DOX/IFO 併用が奏効した報告もある (Treatment of Cancer 4th ed. P866)。しかし、高齢者罹患の多い脱分化軟骨肉腫において、骨肉腫に対する同様な併用化学療法が施行困難であることが多い (Oxford textbook of Oncology 2nd ed. P2577)。

間葉性軟骨肉腫：大量 MTX 療法、DOX、CDDP、DOX による奏効性が見られることがあるが、予後へ貢献については不明である。間葉性軟骨肉腫は、外科切除が困難な体幹、頭蓋骨に好発し、術前補助化学療法として応用され、原発巣のコントロール向上への寄与が報告される。

線維肉腫：幅広い悪性度を有しており、病理学的悪性度の高い症例は、病理組織所見の類似性から骨肉腫・線維芽細胞型や骨悪性線維性組織球腫と分類されることも多い疾患である。悪性度の高い症例では、骨肉腫に順じた治療を勧めている。

peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス

1) Smith MA, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. J Natl Cancer Inst 83: 1460-1470, 1991.

2) Delephine N et al. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic sarcoma. Cancer 78. 1996, 2127-2135.

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

骨肉腫、骨悪性線維性組織球腫

NCI. Cancer Gov. Osteosarcoma/Malignant fibrous histiocytoma of bone (PDQ):Treatment.

<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/osteosarcoma/healthprofessional>.)

骨肉腫と骨悪性線維性組織球腫は、同様な薬剤感受性有する疾患で、大量 MTX 療法、CDDP、DOX、IFO の併用化学療法と手術併用療法をガイドラインで推奨している。

⑤ 総評

骨肉腫に対する化学療法として、大量メトトレキサート療法とドキソルビシンを中心にした化学療法と比較して、シスプラチン、ドキソルビシン併用化学療法は同等の奏効性を有しており (J Clin Oncol 10: 1579-1591, 1992.、Lancet 350: 911-917, 1997.、J Clin Oncol, 6: 329-337, 1988.)、骨肉腫治療研究の随伴研究として行なわれた骨悪性線維性組織球腫に対する第 2 相臨床試験の結果から、骨肉腫以外の高悪性骨腫瘍、特に骨悪性線維性組織球腫に対する補助化学療法として有用性が確認される (Journal of Chemotherapy, 1997; 9: 293-9.、J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。シスプラチン単剤、シスプラチンとドキソルビシンとの併用療法は、小児、若年者、成人の広い年齢層の悪性骨腫瘍患者に対して唯一有効な化学療法として、国内外で汎用され、毒性に対する集積は十分であり、化学療法に熟知した腫瘍専門医であれば、本剤、本剤と DOX 併用療法で発生する骨髄抑制、および、悪心・嘔吐、腎毒性を予防、コントロールすることに熟練しており安全性は担保できると考えられる。しかるに、悪性骨腫瘍に対する本剤の有用性、安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。

3. 裏付けとなるデータについて

臨床試験の試験成績に関する資料

骨肉腫：

1) Bramwell VHC et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in reoperable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 10: 1579-1591, 1992.

イギリス、北欧、フランスを中心に設立された European osteosarcoma group (EOI) で初めて計画された多施設共同研究で、1983 から 1986 年に小児、若年者発生の局所限局骨肉腫 307 例を集積して行なわれた。ドキシソルピシン $75\text{mg}/\text{m}^2$ ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 3 日間)、シスプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ ($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 4 時間持続点滴投与、1 日) を 3 週間間隔で投与する併用療法 (以下 DOX/CDDP 併用療法と略記) をコントロール群として、DOX/CDDP 併用療法と MTX 大量とロイコボリン救済療法 (MTX $8\text{g}/\text{m}^2$ 、6 時間持続点滴投与、1 日) とを交互に投与する 3 剤併用群とを比較した無作為比較試験である。

適格症例 198 例を、術前、術後に 6 回の DOX/CDDP 併用療法 (治療期間 121 日) を行なう群 99 例と、MTX 大量療法と DOX/CDDP 併用療法交互投与の 3 剤併用による治療 (治療期間 121 日) 群 99 例がランダム化割り付けされた。本試験の評価項目は、無病生存率、生存率、術前治療の奏効率 (臨床学的、組織学的奏効率) であった。

治療完遂率は、DOX/CDDP 併用群 71% (72/99) と 3 剤併用群 84% (85/99)、薬剤総投与量でも、DOX/CDDP 併用群で平均総投与率 (投与量/予定投与量) は DOX 79%、CDDP 82%、3 剤併用群で大量 MTX 療法 93%、DOX、CDDP 共に 88% で、DOX/CDDP 併用群に、骨髄抑制のための減量、遅延が発生し、コントロール群の治療強度低下が観察された。

しかし、5 年無病生存率で DOX/CDDP 併用群 57%、MTX 大量療法追加併用群 41% で有意な改善がみられた ($p=0.05$)。生命予後でも DOX/CDDP 群が勝る傾向があったが、有意な差ではなかった。 (64% vs. 50%, $P=0.1$)。179 例で組織学的奏功性の検討が行なわれたが、奏効率 DOX/CDDP 群 41%、MTX/DOX/CDDP 併用群 22% と奏効率は CDDP/DOX 群が勝っていた ($P=0.1$)。

毒性のプロファイルで、肝障害が大量 MTX 療法後、神経毒性が DOX/CDDP 併用群に多い傾向があったが、その他の毒性は DOX/CDDP 併用、MTX/CDDP/DOX 3 剤併用群で差を認めなかった。WHO Grade 3, 4 の毒性発生頻度は、消化器症状 72% vs. 64%、口腔粘膜 15% vs. 11%、下痢 4% vs. 4%、脱毛 80% vs. 70%、感染 14% vs. 10%、白血球減少 82% vs. 71%、血小板減少 52% vs. 42%、手術方法は患肢温存または切断が選択されたが、患肢温存手術で 30%、切断術で 10% の合併症が発生し、化学療法群別による手術合併症発生頻度についての差はなかった。

2) Souhami R et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 350: 911-917, 1997.

EOI による 2 番目の比較試験で、DOX/CDDP 併用療法 (DOX $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 3 日間) と CDDP ($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 4 時間持続点滴投与、1 日) を 21 日間隔で投与する治療群をコントロール群として、大量 MTX ($8\text{g}/\text{m}^2$, 12 歳以下では $12\text{g}/\text{m}^2$ 6 時間点滴) とロイコボリン救済療法、DOX/CDDP 併用療法、BCD 療法 (プレオマイシン $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, サイクロホスファミド $600\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ div, アクチノマイシン D $0.6\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 2 日間) を行なう多剤併用強化補助化学療法の有用性を、無病再発率、生存率、術前治療の組織学的奏効性を評価項目にしたランダム化比較研究であった。1986 年から 1991 年にかけて 40 歳以下の骨肉腫約 407 例の登録があり、適格症例 391 例でランダム化割り付けが行なわれ、DOX/CDDP 併用群 199 例と多剤併用群 192 例で治療が行なわれた。

治療の内容は、コントロール群では DOX/CDDP 併用療法 (DOX $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 3 日間、CDDP $100\text{mg}/\text{m}^2$ 24 時間持続点滴投与、1 日) を、術前 3 クール、術後 3 クール行ない、予定治療期間 17 週。一方、多剤併用のスケジュールは、術前に 4 回の大量 MTX 療法と DOX ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 3 日間) を行い、術後に BCD 療法、大量 MTX 療法 4 クール、DOX ($25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 3 日間)、更に 20 週以降 DOX/CDDP ((DOX $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ iv, 3 日間と CDDP $120\text{mg}/\text{m}^2$ 24 時間持続点滴投与、1 日) 併用療法を 6 回、BCD 療法 3 回の 3 週間ごとの多剤併用による術後補助療法が投与され、予定治療期間 44 週。

治療終了後 4.5 年から 5.6 年間経過観察した結果は、プロトコールの治療完遂率は、DOX/CDDP 併用群 83.8%、多剤併用群 37.5% で、多剤併用群で多くの治療不完全例が発生した。治療中断理由は、DOX/CDDP 併用群で、病状進行 14 例、毒性 10 例、拒否 3 例、術後合併症 2 例、治療逸脱 2 例、経過中断 1 例、一方多剤併用群では、手術までの導入時期に中断脱落例は 25 例と少なかったもの (病状進行 10 例、毒性 5 例、拒否 3 例、治療逸脱 6 例、経過中断 1 例)、治療後半である術後補助療法中に 95 例の脱落例が観察された (病状進行 22 例、毒性 30 例、拒否 24 例、術後合併症 3 例、治療逸脱 14 例、経過中

断2例)。毒性のプロファイルには、多剤併用群で肝障害が高く発生し、治療後半で WHO grade 3, 4 の毒性発生率が上昇し、治療継続による骨髄抑制の高度化が観察された (DOX/CDDP 併用群と多剤併用群の WHO grade 3, 4 毒性頻度は、それぞれ白血球減少 75%、73%、血小板減少 46%、28%、消化器症状 74%、66%、粘膜障害 20%、16%、脱毛 86%、90%、感染 21%、18%、肝障害 1%、12%)。切除標本で行なわれた組織学的奏効性の検討でも、90%以上の壊死となる組織学的著効例の割合は、DOX/CDDP 群 29.9%、多剤併用群 28.7%、無病生存率 3 年 47%、5 年 43.7%、3 年生存率 65%、5 年生存率 55.2%で、組織学的奏効性、無病生存率、生存率いずれの評価項目でも DOX/CDDP 併用群に対する多剤強化併用療法群の優位性は確認できなかった。予後因子に関する多変量解析の結果では、術前治療の奏効性のみが予後因子として抽出され、著効例では、DOX/CDDP 併用群、多剤併用群それぞれ 68% vs. 80%の 5 年生存率であった。無効例ではそれぞれ 45% vs. 40%で、各群で差を見られなかった。1980 年代後半に最も有効とされた Rosen らの T10 プロトコール (Cancer 49: 1221-1230, 1982) に類似した多剤併用療法と DOX/CDDP 併用療法は、ほぼ同等の治療成績であることを示した。

3) Winkler K et al. Winkler K et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. J Clin Oncol, 6: 329-337, 1988.

ドイツ、オーストリア 54 施設で行なわれた MTX 大量療法と BCD (ブレオマイシン、サイクロホスファミド、アクチノマイシン D) 療法との交互療法 (以下 BCD 群と略記) と、MTX 大量療法、DOX/CDDP 併用療法の交互療法 (以下、コントロール群) とを比較したランダム化第 3 相比較試験で、術前治療有効群の治療期間の短縮、組織学的無効例に対して術後薬剤変更による救済効果について検討した研究である (COS82)。1982 年 5 月から 1984 年 9 月まで、125 例が適格例として、BCD 療法群 59 例、DOX/CDDP 併用群 61 例が割り付けられて、治療が行なわれた。

BCD 群は、BCD 療法 (ブレオマイシン 15mg/m²/day iv、サイクロホスファミド 600mg/m²/day div、アクチノマイシン D 0.6mg/m²/day iv 併用療法 2 日間投与) と大量 MTX 療法 (12gr/m² 4 時間点滴投与) とロイコボリン救済療法を 2 週連続投与を行う治療を、術前治療として 2 回行う治療スケジュールであった。一方、コントロール群は、DOX/CDDP 併用療法と MTX 大量療法 (12gr/m² 4 時間点滴投与を 2 週連続投与) を交互に投与する治療を術前に 2 回行なう術前補助療法であった。DOX/CDDP 併用療法はドキシソルピシン 30mg/m² iv 2 日間静脈投与、シスプラチン 120mg/m² 4 時間点滴投与で計画されたが、中間解析の結果、血中クリアチニンが上昇例の頻度が高く、1983 年 8 月より CDDP90mg/m²に減量の変更が行なわれた。

切除標本の組織学的評価を行い、組織学的著効例 (90%以上の壊死率) では術前治療と同じ治療を繰り返し、無効例 (90%未満の壊死率) では、薬剤変更を行い、BCD 群では術後に DOX/CDDP 併用を 6 クール、DOX/CDDP 併用群では、術後に BCD 療法と CDDP/IFO 併用 (20mg/m²、2g/m²を 5 日連続投与) を交互に 3 回行なう補助療法が追加された。

18 ヶ月から 52 ヶ月の経過観察された結果で、3 年無病生存率は、BCD 併用群 49%、DOX/CDDP 併用群 68%と BCD 群の成績が劣っていた (p<0.1)。術前奏効率も BCD 療法併用群が 26%、DOX/CDDP 併用群 60%で BCD 群が劣っていた (p<0.001)。術前治療の奏効性が、奏効例の 3 年無病生存率 77%、無効例の 3 年無病生存率 44%と予後に反映したことが BCD 群の成績不良の原因と結論した。

毒性は、致死感染症が 2 例に発生し、大量 MTX 療法後 1 例、CDDP/IFO 併用療法後 1 例であった。1071 回の化学療法を集計して、毒性のために 7 日以上治療開始が遅延した治療回数は 11.5%。治療遅延の原因は、骨髄抑制が 60%、血清クリアチニン上昇が 4 例、ビリルビン上昇 2 例、MTX 排泄遅延が 3 例、感染症 3 例、粘膜障害 7 例、その他 16 例であった。薬剤別の毒性発生頻度の解析では、大量 MTX 療法後 7% (495 回中)、DOX/CDDP10%(356 回)、BCD19%(190 回)、CDDP/IFO47% (30 回) であった。注目される点は、CDDP が 120mg/m²で開始された DOX/CDDP 併用で 1.5mg/dL 以上の血清クリアチニン上昇が、28 例中 67 回の CDDP/DOX 併用療法後 7 回で観察され、CDDP 用量が 90mg/m²に減量する計画変更が行なわれ、その後行なわれた減量群 23 例では血中クリアチニン上昇は発生せず、安全に治療が行なわれた。

4) Bacci G et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Cancer 72: 3227-38, 1993.

イタリアの Bologna, Rizzoli 研究所で行なわれた単施設研究であるが、MTX 大量 (8g/m²/day 6 時間点滴静脈投与) とロイコボリン救済療法後、CDDP (120mg/m²/day、72 時間動注療法)、DOX (60mg/m²/day 8 時間持続静脈で投与する治療を術前に 2 回行ない、切除標本による組織学的奏効性判定を行なう。90%

以上の壊死が確認された組織学的著効例では、DOX90mg/m²(45mg/m²/day² 静脈投与 2日間)、大量MTX (12g/m²/day 6時間点滴静脈投与)とロイコボリン救援療法、CDDP(120mg/m²/day⁷² 時間持続静脈投与 1日)を6週間で投与するレジメンで21週間行ない、90%以下の壊死率となった組織学的無効例では、IFO(2gr/m²/day 90分点滴投与を5日間)、CDDP (120mg/m² 72時間持続点滴投与)とVP16 (120mg/m²/day 1時間持続点滴投与、3日間)併用治療を追加する30週間の術後補助化学療法を計画した。

1986年から1989年にかけて、164例が登録され、平均4.5年経過観察を行なった結果で、組織学的奏効率は、71.3%で、著効群の5年無病生存率70.0%、無効群の5年無病生存率57.4%(p<0.08)、全体の5年無病生存率66.4%で、治療奏効性が予後に関与する結果であった。5年生存率は71%で、治療スケジュール違反20例を除いた解析では5年無病生存率71.2%、5年生存率75.6%とさらに高い結果となった。

毒性：5例の高度心毒性が発生して、2例に死亡、1例心臓移植、2例は腫瘍死。非血液毒性は、肺結核2例、MTX大量療法後の腹水1例、MTX排泄遅延4例、また2例の著効例にリンパ急性白血病発生が観察された。1768回の化学療法で、WHO grade4の骨髄抑制246回(13.9%)、発熱を併発し入院した49例、細菌血症4例、感染症を原因とする死亡症例はないとの報告であった。

骨悪性線維性組織球腫：

5) Picci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma localized in the extremities: Analogies and difference between the tumors. *Journal of Chemotherapy*, 1997; 9: 293-9.

骨肉腫に対しての化学療法として、イタリアのBologna, Rizzoli研究所で1983年から1994年に行なわれた3本の単施設研究に並行して、骨悪性線維性組織球腫(以下骨MFHと略記)に対しても同じ併用療法レジメンでの治療成績の報告である。骨MFH51例、骨肉腫390例の原発限局症例に対して同じ術前術後補助化学療法と手術による併用治療が行なわれた治療成績を報告し、奏効性、毒性について骨肉腫の治療成績とを比較検討した論文である。

術前治療は、レジメンIOR/OS1(1983年3月から1986年9月)大量MTX療法(7.5g/m²/day 6時間点滴静脈投与)とロイコボリン救援療法後、CDDP(120mg/m²/day、72時間動注療法)を2クール投与する8週間の治療、レジメンIOR/OS2(1986年9月から1990年9月)では大量MTX療法(8g/m²/day 6時間点滴静脈投与)とロイコボリン救援療法、DOX(60mg/m²/day 8時間持続静脈で投与)を追加して9週間の治療、レジメンIOR/OS3(1992年10月から94年10月)では、大量MTX療法(12g/m²/day 6時間点滴静脈投与)とロイコボリン救援療法の増量が行なわれ、CDDP(120mg/m²、72時間動注療法)、DOX(60mg/m²/day 8時間持続静脈で投与)併用にIFO6g/m²(3g/m²/day 2日間)を6週、9週目に追加して、術前治療期間11週の治療であった。

切除標本による組織学的奏効性判定を行なって、レジメンIOR/OS1では、組織学的奏効評価で90%以上壊死を認めた組織学的著効例は、DOXを加えた3剤併用の術後補助療法を22週。90%未満の組織学的無効例では、薬剤を変更してDOX90mg/m²(45mg/m²/day 2日間)とBCD療法(BLEO 15mg/m²/day、CPM 600mg/m²/day、ACT-D 0.6mg/m²/day 併用、2日間)の併用を5回繰り返す術後化学療法を行った。レジメンIOR/OS2では、組織学的著効例は、DOX90mg/m²(45mg/m²/day 2日間)、大量MTX(12g/m²/day 6時間点滴静脈投与)とロイコボリン救援療法後、CDDP120mg/m²(72時間持続静脈投与)を6週間で投与し、この治療を繰り返して21週間。組織学的無効例では、薬剤変更を行ないIFO(2gr/m²/day、90分点滴投与で5日間)、CDDP(120mg/m² 72時間持続点滴投与)とVP16(120mg/m² 1時間持続点滴投与を3日間)併用治療等を追加する30週間の術後補助化学療法、レジメンIOR/OS3では薬剤変更行なわずすべての症例でDOX90mg/m²、大量MTX療法(12g/m²)、CDDP(120mg/m²)、IFO(2g/m²/day、5日間)の連続投与を43週間行なう術後化学療法計画で治療された。

51例の原発限局、骨MFH例に術前術後化学療法として、組織学的奏効率27%、7年無病生存で67%の成績で、化学療法の有効性を確認している。血液毒性の発生が高くWHO Grade4白血球減少30%、感染症13.9%が発生し、同時期、同じ治療計画で行なわれた骨肉腫群が80%の完遂率であったのに比較して、高齢者が多い骨悪性線維性組織球腫群では治療完遂率は低く51%であり、Grade4血液毒性の頻度は骨MFH群30%、骨肉腫19%と高齢者が多く含まれる骨MFH群において毒性頻度が高かった(P<0.0001)ことを報告している。この研究では、骨MFH治療群に死亡例は、発生しなかった。

6) Bramwell, et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: European osteosarcoma intergroup study. *J Clin Oncol*. 17, 3260-9, 1999

European Osteosarcoma Intergroup Studyが行なった原発局在の骨悪性線維性組織球腫42例と再発転

移症例 11 例に対して DOX/CDDP 併用療法(DOX 25mg/m²/day iv, 3 日間と CDDP 100mg/m²/day 4 時間持続点滴投与、1 日)を 21 日間隔で 6 回行なう化学療法の有用性を検討した第 2 相臨床試験の報告である。

生検で診断され、四肢発生で切除可能な症例または再発進行症例で CT にて評価病巣を有する症例、65 歳以下、白血球 (4000/mm³ 以上)、血小板 (10 万/mm³ 以上)、正常な腎肝機能、放射線、化学療法、手術未治療、PS 0, 1 (WHO 基準) と良好な全身状態を有することの適格条件とした。

化学療法レジメンは EOI 研究が行なった骨肉腫に対する 2 本の臨床研究に準じて DOX/CDDP 併用療法 (DOX 25mg/m²/day iv, 3 日間と CDDP 100mg/m²/day 24 時間持続点滴投与、1 日)を 3 週間ごとに 6 回投与する方法が行なわれた。 WHO grade 3 血液毒性の発生時、投与量を 15%減量、grade 4 と感染症発症した場合次の投与量を DOX と CDDP 共に 30%減量、grade 3,4 の粘膜障害で DOX を 20%減量する投与量調整が行なわれ、白血球 3000/mm³、血小板 15 万/mm³ 以上に血液毒性の回復が治療を再開基準として、3 週間以上血液毒性が遷延すると治療中止とされた。腫瘍の奏効性を主要評価項目として、切除症例では組織学的奏効性、無増悪期間、すべての症例での生存期間と毒性を副次的評価項目として、骨悪性線維性組織球腫に対する CDDP/DOX 併用療法の有用性と毒性が検討された。

1988 年 4 月から 1996 年 10 月まで 108 例が登録され、病理中央診断で、15 例 (骨肉腫、軟部肉腫、軟骨肉腫、癌骨転移) と中央診断未提出 2 例が除外され、38 例の紡錘形細胞肉腫、53 例の骨悪性線維性組織球腫と診断された症例に対して CDDP/DOX 併用療法が行なわれたが、この論文は、骨線維性組織球腫 53 例に限っての報告である。

局所限局例 41 例、6 回の化学療法が完遂された症例は 23 例 (56%)、病状進行 3 例、毒性と治療拒否 13 例、その他の理由 2 例で治療中止が発生した。臨床奏効率 50% (完全寛解 10%、部分寛解 40%)、不変 20%、進行 12.5%、評価不能 17.5%で、組織学的奏効率 (壊死率 90%以上の著効例) 40%であった。5.2 年の経過観察が行われ、5 年無病生存率 56%、5 年全生存率 59%の成績が得られ、組織学的著効例 16 例の 5 年無病生存率 76%、5 年生存率 65%、組織学的無効例 22 例の 5 年無病生存率 37%、5 年生存率 43%であった。再発進行症例 11 例 (肺転移 8 例、局所再発例 2 例、リンパ節転移 1 例) では、5 例で治療が完遂され、病状進行を理由に進行 4 例、不変 2 例が治療中断された。転移 9 例の奏効性は完全寛解 1 例、部分寛解 4 例、不変 3 例、1 例が進行した。切除可能な 5 例では完全切除が行なわれ、11 例中増悪例 9 例、5 年全生存率は 35% (4/11 例) の成績であった。

Grade 3, 4 (WHO) の白血球減少 82%、顆粒球減少 65%、血小板減少 46%、感染症 19%と血液毒性が高く、非血液毒性では、口腔粘膜障害 grade 3 15%と多く発生した。腎機能障害は 12%、grade 3 の腎毒性は 2%の発生率で CDDP による腎障害は十分に予防できていた。毒性による死亡例はなかった。治療完遂率は 56%で骨肉腫治療群に比較して低かったが、骨悪性線維性組織球腫の年齢層が高く、血液毒性による減量と治療遷延が原因であった。シスプラチンとドキソルビシン併用療法は、骨肉腫と同様に骨原発悪性線維性組織球腫に対する奏効性を持つことを報告している。

4. 本療法の位置づけについて

他剤、他の組み合わせとの比較等について