

## 悪性骨腫瘍

### 疫学的事項

悪性骨腫瘍は比較的まれな腫瘍である。癌の骨転移や悪性リンパ腫や骨髄腫などの血液疾患を除いた原発性骨腫瘍は、米国では年間 2100 例の発生し、骨肉腫 40%、軟骨肉腫 20%、ユーイング肉腫 12%、その他、線維肉腫、悪性線維性組織球腫の順に発生している。日本では年間 400 から 500 例が新しく発生していると推測され、骨肉腫 40%、軟骨肉腫 15%、悪性線維性組織球腫、ユーイング肉腫約 5%の各組織亜型別頻度に差がある(表)。悪性骨腫瘍の発生は、四肢長幹骨発生が多いが、若年者の骨肉腫は、長管骨の骨幹端部から骨幹部に集中し、30-40 歳以降は脊椎骨盤を含め全身に広く発生する。悪性線維性組織球腫は骨肉腫と比較して脊椎骨盤に多く、発生年齢 40 歳以降に多い。また軟骨肉腫は、30-40 歳以降に集中し、股関節、骨盤、肩関節周囲に多く発生しやすいなど臨床的特徴がある。

骨肉腫、ユーイング肉腫は非常に進行が速く予後不良な小児、若年者の腫瘍であったが、化学療法、放射線療法と手術療法を組み合わせた集学的治療が治療戦略として開発され、現在 50-70%が根治可能となった疾患である。低悪性骨腫瘍や軟骨肉腫は、悪性度が低く外科的切除が基本的な治療のモダリティーで、完全切除ができると予後良好である。一方、高悪性骨腫瘍である骨原発悪性線維性組織球腫をはじめ脱分化軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫等は予後不良であるが、最近になって骨肉腫と同様な感受性を有するエビデンスが得られるようになった悪性骨腫瘍である。

### 骨原発悪性骨腫瘍

全国骨腫瘍患者登録一覧表(昭和 47-平成 5 年)総数

組織細分類	症例数	パーセント
軟骨肉腫	944	15.18
間葉性軟骨肉腫	12	0.19
脱分化型軟骨肉腫	22	0.35
骨肉腫	2664	42.83
傍骨性骨肉腫	94	1.51
骨膜性骨肉腫	17	0.27
線維肉腫	112	1.80
悪性線維性組織球腫	376	6.05
血管肉腫	51	0.82
骨髄腫	937	15.06
悪性リンパ腫	254	4.08
脊索腫	200	3.22
脂肪肉腫	21	0.34
神経肉腫	13	0.21
悪性巨細胞腫	83	1.33
ユーイング肉腫	398	6.40
悪性間葉腫	2	0.03
アダマンチノーマ	20	0.32
総数	6220	

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会編

### 悪性骨腫瘍に対する化学療法

現在、骨肉腫に対して単剤で 20%以上の奏効率が報告されている抗がん剤はメソトレキセート(超大量メソトレキセート療法)、ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドの 4 剤に過ぎない。歴史的には 1980 年代より、まずメソトレキセート、ドキソルビシンをもちいた補助化学療法が骨肉腫の治療に導入され、化学療法なしの時代の 5 年生存率 20%台から 5 年生存率 60%台へ治療成績の飛躍的な改善をみた(Cancer 35: 936-945, 1975)。次いでシスプラチンが導入され、治療成績は更に向上した(Cancer 49: 1221-1230, 1982, J Clin Oncol 10: 5-15, 1992)。1985 年、再発骨肉腫に対するイホスファミド(1

回投与量 1,800mg/m<sup>2</sup> x 5日間) の高い奏効率 (33%) が報告された (Cancer Treat Rep 69: 115-117, 1985)。以後、術前化学療法の組織学的壊死率の低い症例など、従来のメトトレキサート、ドキソルビシン、シスプラチンの3剤による化学療法では予後不良であった治療抵抗例を対象に、イホスファミドを加えた4剤による補助化学療法が試みられ、このような治療抵抗症例においてもイホスファミドの併用により70%前後の良好な5年生存率が得られることが示された(Ann Oncol 9: 893-899, 1998)。

骨悪性線維性組織球腫は、骨肉腫の約7分の1発生で、手術を中心に治療が行われてきた。手術療法単独治療では、5年生存率34-57%、10年生存率33-41%の報告であった(Cancer 39: 1508-1516, 1977, Cancer 54: 177-187, 1984.)。大量メトトレキサート療法、ドキソルビシン、シスプラチンなどの化学療法の骨悪性線維性組織球腫に対する奏効例が報告されたが、多くは数例の症例報告にとどまった(Radiology 142: 242-246, 1982, Cancer 51: 795-802, cancer 56:37-40, 1985)。1990年代になって骨肉腫に準じた補助化学療法で予後の改善する可能性が示されたが、いずれも20例以下の報告であった(Ann Oncol. 4: 409-15, 1993, J Chemother 9: 293-9, 1988)。1997年になって、50例前後の第2相臨床試験の術前術後補助化学療法が報告され、化学療法の有用性が示されつつある(Cancer 82: 993-994, 1998, Journal of Chemotherapy, 1997; 9: 293-9, J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。

その他の悪性骨腫瘍(脱分化軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、骨異常を基盤した2次発ガン性肉腫等)に対する化学療法の奏効性について、DOX/CDDP併用療法の奏効性についての報告もあるが、各組織型別の症例数の集積も少なく有用性については不明である(Proc Am Soc Clin Oncol 13: 473, 1994.)

## 5. 国内における本剤の使用状況について

### 公表論文等

- 1) 井須和男ほか. 骨肉腫補助化学療法における多剤併用療法の役割. 整形災害外科 43: 1067-1073, 2000
- 2) Uchida A. Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients. Cancer 79: 411-415, 1997.
- 3) Wada T et al. A preliminary report of neoadjuvant chemotherapy NSH-7 study in osteosarcoma: Preoperative salvage chemotherapy based on clinical tumor response and the use of granulocyte colony-stimulating factor. Oncology .53: 221-227, 1996.
- 4) 石井猛ほか. 骨肉腫に対する共同研究プロトコール (NECO93J) の結果. 第32回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会抄録: 日本整形外科学会雑誌, 73: s1128, 1999.
- 5) 井須和男ほか. 骨肉腫に対する Adjuvant chemotherapy の多施設共同研究による治療成績. 第32回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会抄録: 日本整形外科学会雑誌, 73: s1134, 1999.
- 6) 櫛田和義ほか. 骨悪性線維性組織球腫に対する化学療法の検討. 整形外科 45: 1238-1234, 1994.
- 7) 伊井定雄ほか. 高齢発症の高悪性度骨軟部腫瘍に対する化学療法の検討. 中部日本整形外科災害外科雑誌 45: 727-728, 2002

骨肉腫に対して、ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup> とシスプラチン 100-120mg/m<sup>2</sup> 併用療法が行なわれ、3年生存率 78.8% (NECO93J)、85.8% (NECO95) が達成され、欧米の成績と遜色ない結果が得られている(国内で行なわれた多施設研究 NECO93,95)。病理学的悪性度の高い骨悪性線維性組織球腫に対しても、骨肉腫にほぼ同じスケジュールで行なわれているのが現状である。

## 6. 本剤の安全性に関する評価

CDDP/DOX 併用療法

骨悪性線維性組織球腫は骨肉腫と比較して成人、高齢者の症例も多く含まれるので、シスプラチンとドキソルビシン併用時、8割の患者でWHOグレード3, 4の白血球減少が発生し、治療コンプラエンスも50%程度に低下することが観察されている (Journal of Chemotherapy, 1997; 9: 293-9, J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。また、CDDP/DOX 併用療法を組み込んだ骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫についての臨床研究で発生した死亡例をまとめてみると、骨肉腫を対象にしたEOIの2つの臨床研究で1例の骨髄抑制による死亡例 (大量MTX療法とDOX/CDDP併用後) (Lancet 350: 911-917, 1997.)、COSS82では、肺塞栓、DOXによる心筋障害による死亡例が各1例 (J Clin Oncol, 6: 329-337, 1988.)、イタリアのRizzoli研究所の臨床研究では5例の重篤なDOX心筋障害が報告されている (Cancer 72: 3227-38, 1993.)。骨悪性線維性組織球腫の2つの報告では、死亡症例の報告なく治療研究が行なわれている (Journal of Chemotherapy, 1997; 9: 293-9, J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。これらの研究の安全性の高さは、シスプラチンとドキソルビシンの併用療法によって発生する血液毒性、悪心嘔吐の対策、腎毒性庇護療法が十分に行なえた結果である。これらの報告と国内の治療現状をかながみて、年齢、患者、病状に合わせて投与量を調整し、GCSF、輸血、抗生物質の支持療法を熟知した腫瘍専門医が治療を行うのであれば安全に行える治療であり、安全性は担保できると判断した。

## 7. 本剤の投与量の妥当性について

骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫に対して、CDDP/DOX 併用療法が広く使用されている。米国では、CCG-782、SWOG-9139、T10、12 (Memorial Sloan-Kettering) などの代表的な治療研究では、CDDP120mg/m<sup>2</sup>とDOX60mg/m<sup>2</sup>併用、ドイツを中心にしたCOSSグループでも、COSS82ではCDDP120mg/m<sup>2</sup>とDOX60mg/m<sup>2</sup>用量が採用されていることが多い。しかし、COSS82では、治療研究中に血中クリアチニン上昇の症例が発生し、CDDP90mg/m<sup>2</sup>への減量が行なわれた (Winkler K, J Clin Oncol 6, 1988: 329-337)。また、COSS86では、CDDP150mg/m<sup>2</sup>の増量が検討されたが、治療研究初期の段階で、聴覚障害発生が30%となり、120mg/m<sup>2</sup> 4時間持続投与をシスプラチンの用量、投与方法を行なっている (Cancer 72: 3227-38, 1993)。国内でも、小児、若年者の骨肉腫に対して、シスプラチン120mg/m<sup>2</sup>とドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>の投与量で治療を行ったが (Neco93j, NECO95 日本整形外科学会雑誌 73号 1999: S1128, S1131)、シスプラチンないしDOX/CDDP併用による重篤な毒性の発生を認めていない。以上の報告から骨肉腫では、CDDP120mg/m<sup>2</sup>とDOX60mg/m<sup>2</sup>併用療法は小児、若年者に限るのであれば安全に投与できる用量と判断され、国内でも頻繁に使用されている用量である。

一方、ヨーロッパにおける国際多施設研究であるEOIは、CDDP100mg/m<sup>2</sup>とDOX75mg/m<sup>2</sup>による併用療法で、多剤併用化学療法との比較や強化治療との第2相、第3相ランダム化比較試験を骨肉腫と骨悪性線維性組織球腫を対象に行なってきた。骨肉腫に対する研究では骨髄抑制90%、血小板減少45%、感染12%、粘膜障害10%、嘔吐吐き気78%が毒性のプロファイルであり、死亡例も報告もなく、6クール行なえることを示した。しかし、若年者が多い骨肉腫での治療遂行率は80%に対して、患者年齢層が高い骨悪性線維性組織球腫では完遂率は約50%に低下することを報告している (J Clin Oncol 18, 2000: 4028-4037, J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。

シスプラチンの100mg/m<sup>2</sup>と120mg/m<sup>2</sup>についての比較試験が存在しないので、奏効率の向上効果については不明である。しかし、高齢者を含む骨悪性線維性組織球腫に対する治療研究の報告によると、副作用のプロファイルに大きな内容の変化は認められないものの、連続治療による血液毒性、治療後の骨髄回復の遷延が若年者より起こりやすいとの報告から、CDDP 100mg/m<sup>2</sup>/day 単独、またはCDDP100mg/m<sup>2</sup>/day、DOX60mg/m<sup>2</sup>併用である現状での用量が妥当と判断する。

国内でも、骨肉腫の治療を通して15年以上シスプラチンの使用実績を持つ。年齢、症状、病状で投与量を調節や、利尿方法、制吐剤、GCSFを併用する支援療法などの対応に熟知した腫瘍専門医であれば、安全に行なえる治療法と判断して問題ないと考えられ、安全性については十分に担保されていると判断した。

1. Bramwell VHC et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in resectable

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. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. *J Clin Oncol*, 18. 4028-4037, 2000.
4. 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.
5. Winkler K et al. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (Study COSS-86).
6. Bacci G et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 72: 3227-38, 1993.
7. 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.

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