

## ◆腹壁傍直筋切開と側腹壁斜切開(骨盤後方皮膚切開への延長)(図1 c)

腸骨前面から後腹膜へと巨大化した腫瘍で、腸骨合併切除に際して利用する。単径部から腹直筋外側に沿って、腫瘍の中央から頭側部レベルまで延長し、脊椎前方アプローチに利用する腹壁斜切開を追加する。骨盤、後腹膜にある腫瘍の全景を展開できて、腫瘍の側方、後方の処理も可能となり、骨盤とくに腸骨の合併切除が必要な場合、頭部凸のカーブをつくり、腰椎横突起先端に沿って仙腸関節、仙骨までの皮切を延長すると骨盤の処理も可能となる。基本体位は、側臥位であるが、骨盤内の処理を行うときは、ほぼ仰臥位にもなるので、患側下半身、下肢全体の消毒を行って、手術の最中に骨盤を腹臥位まで傾けられるようにしておく。

## ◆側腹壁斜切開と背部正中切開(図1 d)

脊椎合併切除を行うとき利用する。腰椎前方固定と同様なアプローチで、後腹膜、腰椎前面、腰筋の処理を行い、背部へ延長した皮切で腰方形筋の切除、腰椎の横突起、椎弓の展開を行う。腫瘍が、椎体に浸潤し、神経孔に浸潤しているときは、椎体半側切除、脊椎インストルメントを設置することが必要で、背部正中切開を延長して、片側椎弓切除、ペディクルスクリュー、ラミナフックが設置できる準備を行う。

## 手術手技

## ◆適応

骨盤内、後腹膜腫瘍の外科的切除で予後改善が望める条件は、低悪性軟部腫瘍であれば完全切除が行える症例、高悪性度軟部腫瘍では補助療法が著効し、腫瘍周辺の微小転移がコントロールできた症例で、根治を目標に手術可能となった症例である。血管、腸骨ともに合併切除が行われる症例は、高度な術後合併症、患肢機能障害のために患肢温存の適応はない。

## ◆外腸骨動静脈合併切除

腸腰筋に発生した軟部腫瘍が、外腸骨動静脈を巻き込み浸潤した症例で、動脈、静脈合併切除し、人工血管で再建を行う手技である。

皮切は、傍腹直筋側腹壁切開(図2)で、腫瘍の頭側、末梢まで十分に展開する。さら

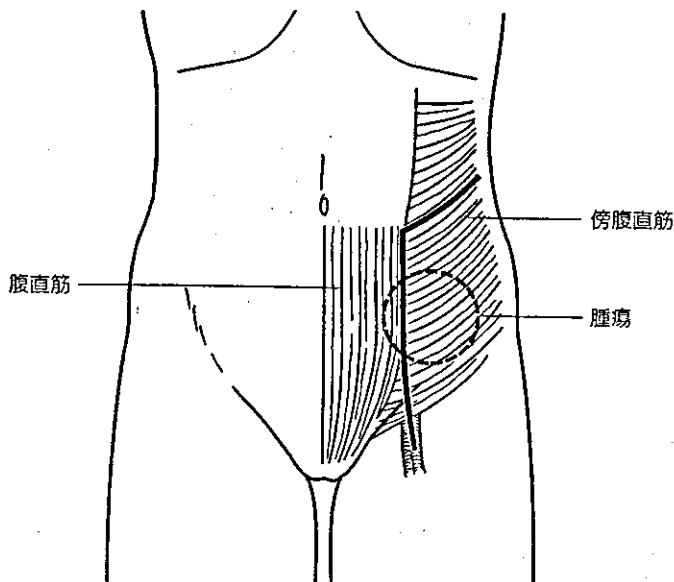


図2 外腸骨動静脈合併切除の皮切

に外側からの処理が必要な場合は、斜切開を追加する。

骨盤、後腹膜を腹膜外に展開し、尿管を確保して腫瘍の全体を展開する(図3 a)。動脈を腫瘍から離れた部位で剥離、確保し、内腸骨動脈を切離、処理して切除の準備をする(図3 b)。近位部は、腸筋と後腹膜脂肪組織、遠位部は腸腰筋、恥骨筋、内転筋、股関節前方の組織と一緒に脂肪組織を含めて単径部の腫瘍を切除する(図3 c)。遠位と近位より腫瘍を持ち上げるようにしながら、腸骨前面から骨膜下に剥離を行って、広範切除を終了する。単径部の広範な皮膚欠損、皮弁血行不全、大きな死腔発生の可能性があれば、積極的に有茎、血管柄付き筋皮弁追加を計画すべきである。人工血管や静脈移植の術後合併症を低下させ、リンパ浮腫、局所の滲出液貯留の軽減、腹斜筋、単径靭帯の補強再建に、有茎、血管柄付き筋皮弁は有用で不可欠である(図3 d)。

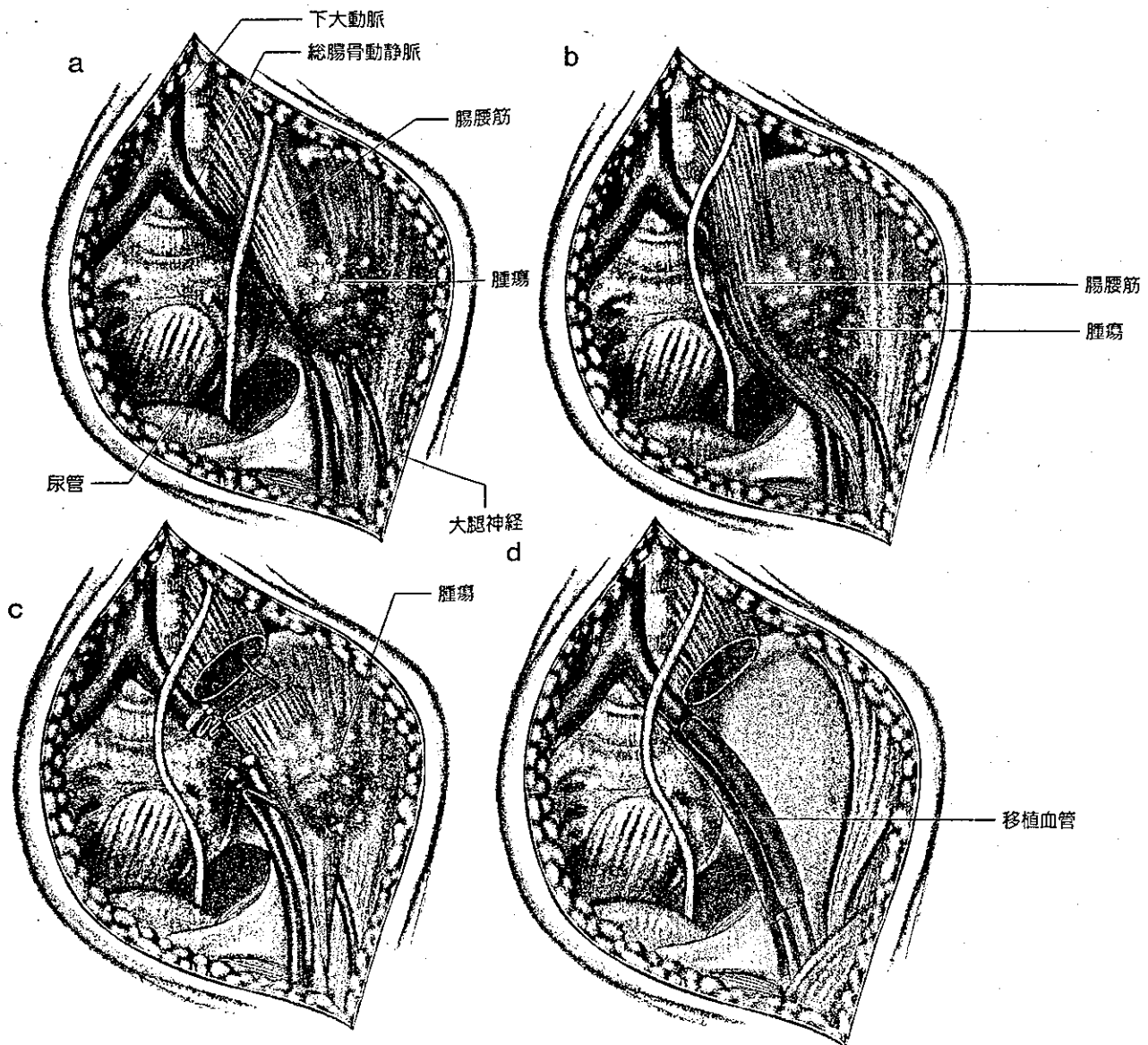


図3 外腸骨動脈周囲と単径部に発生した腫瘍の切除

傍直筋切開を加え、腫瘍近位部で斜切開を追加すると、腫瘍の側方からの展開、後面の処理が行いやすい。

a: 傍腹直筋皮切から単径部への皮切で展開し、尿管を確認する。

b: 尿管を確保し、内側によけ、腸腰筋前面、腫瘍前面を展開。腫瘍近位で、腰筋と後腹膜脂肪組織を横切する。

c: 内腸骨動脈を剥離、結紮、切離。総腸骨動脈を確保して、腫瘍近位部と一緒に切離。末梢では、単径部の大腸動脈を確保し、必要ならば単径部の皮膚、脂肪組織と一緒に切除する。

d: 人工血管、静脈移植により再建。単径部は筋皮弁で再建。単径靭帯も再建する。

術後は、2週間患部を安静とし、下肢の血行のモニターを十分に行い、閉塞狭窄や静脈血栓による肺梗塞発生など酸素飽和濃度モニターにも注意し、異常を確認したら直ちに対応を行う必要がある。さらに、術後1カ月は静脈閉塞の可能性があるため、注意が必要である。

#### ◆腸骨合併の切除の実際

傍腹直筋外側皮切と斜切開、骨盤後方へ延長した切開を加える(図4)。

後腹膜に進入し、腸間膜と結腸を一緒に剥離、展開する(図5 a)。腫瘍内側を走行する総腸骨動静脈、遠位の外側腸骨動静脈を剥離、確保して、腫瘍により内側に圧迫、偏位した内外腸骨動静脈分岐部を展開する(図5 b)。内腸骨動静脈は腫瘍の後面に回り込みながら深部に走行するが、内腸骨動脈本幹は剥離を続けることで、鉗子をかける余裕ができ、切離、二重結紮を行う(図5 c)。静脈は、腫瘍の増大のために最大限に引き伸ばされた状態で、内腸骨静脈を結紮できないこともある(図5 d)。結紮できたと思っても、血管壁が薄く静脈壁が裂けたり、広がった静脈管腔を結紮しえないときもあり、血管壁を針付き糸で処理するのも1つの方法である(図5 e)。

外腸骨動静脈は、腫瘍壁内側によって圧迫、扁平化しているが、腸腰筋が存在し、剥離が可能であることが多い。腫瘍近位部は、腰筋、後腹膜脂肪組織、腰方形筋で、遠位部は、股関節前方で腸腰筋を横切して、腸骨の前方の処理が終了する(図6 a)。

腸骨合併切除のために後面を展開して、大殿筋を仙骨、仙骨腸骨関節より剥離すると、大坐骨孔が展開でき(図6 b)、中・小殿筋に分布する上殿動静脈、神経を露出する(図7 a)。まず、上殿筋動脈、次に数本の静脈を処理して、深部の内腸骨動静脈を剥離し、できたら中枢側を結紮、切離すると突然の大量出血を予防できる。視野が狭く、展開不十分な場合は、梨状筋を横切すると、坐骨神経、S1、S2神経と上殿動静脈基部、内腸骨動静脈の関係がより明瞭となる。

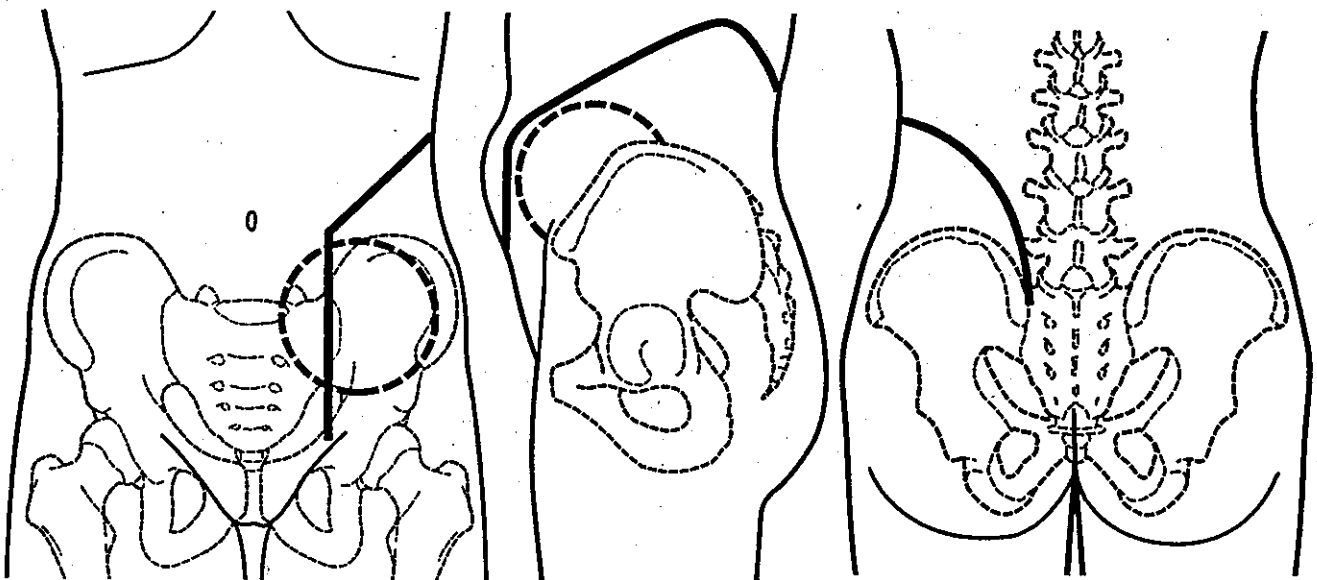


図4 腸骨合併切除の皮切

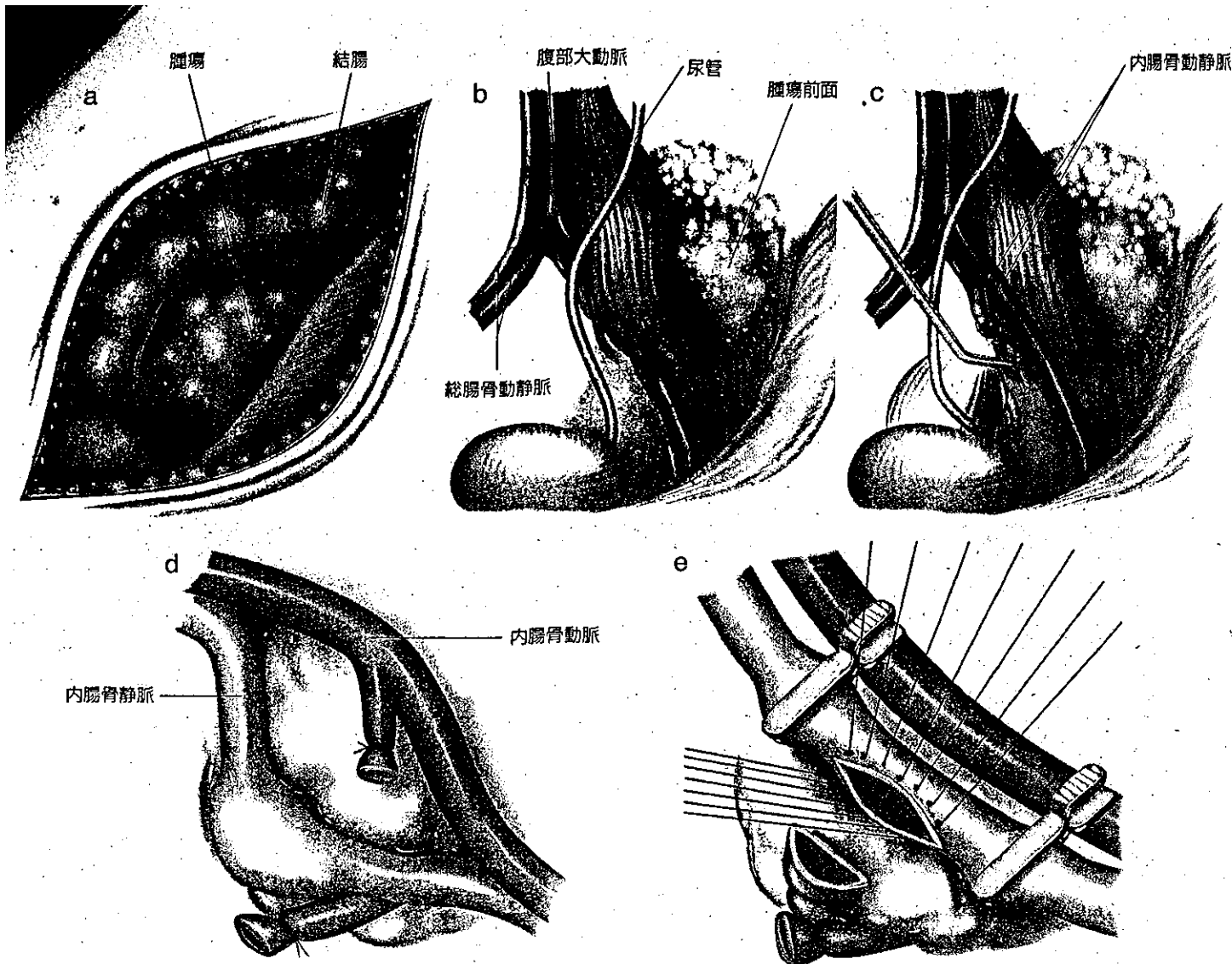


図5 腸骨合併切除における血管の処理

- a: 腹膜、結腸を展開し、後腹膜脂肪層で、一気に剥離する。
- b: 腫瘍前面、尿管を確認し、腹部大動脈から総腸骨動静脈まで展開する。
- c: 内側から、腸骨動静脈を展開、剥離する。内腸骨動脈を二重結紮、1本は、針付き糸で結紮すると、確実である。
- d: 内腸骨動脈を剥離して、動脈直下の内腸骨静脈が確認できる。
- e: 内腸骨静脈の切離に際して、拡張、伸展され、結紮できないときは、血管壁を縫合する。

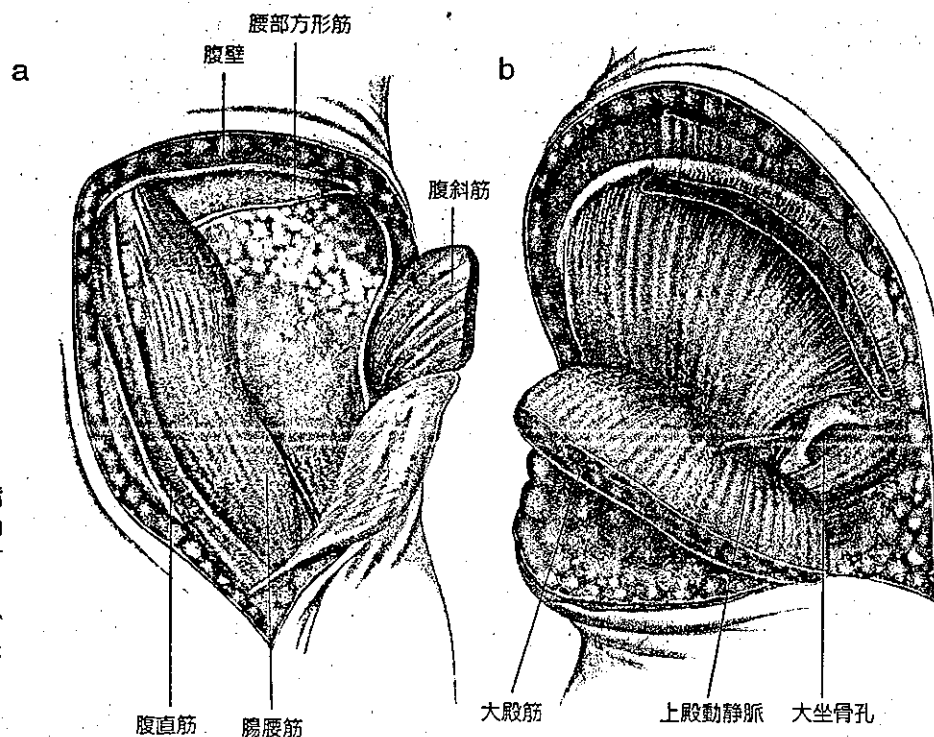


図6 腸骨合併切除の展開

- a: 腫瘍前面と頭側を剥離、後腹膜の脂肪組織、腰筋を横切(内側より外腸骨動静脈を剥離し、血管の可動性を確保)する。
- b: 後方の処理。大殿筋を腸骨、仙骨から切離して、展開。中殿筋、大坐骨孔を確認後、上殿動静脈を剥離、結紮する。

中殿筋、小殿筋付着部の筋層で処理しながら、腸骨、仙骨を露出する(図7 a,b)。仙骨と神経叢の間隙の骨切りの間隙をつくる(図7 c)が、目標は、第5腰椎横突起と仙骨上縁の間隙から、S1, S2神経を結ぶラインを目安に、後方から仙腸関節面と平行に、線鋸、ノミで骨切りを行う(図7 d)。T-sawは、神経を損傷することが少なく安全な道具であるが、骨が硬い場合、線鋸は頻繁に破損するので、ノミを追加して骨切りを完成す

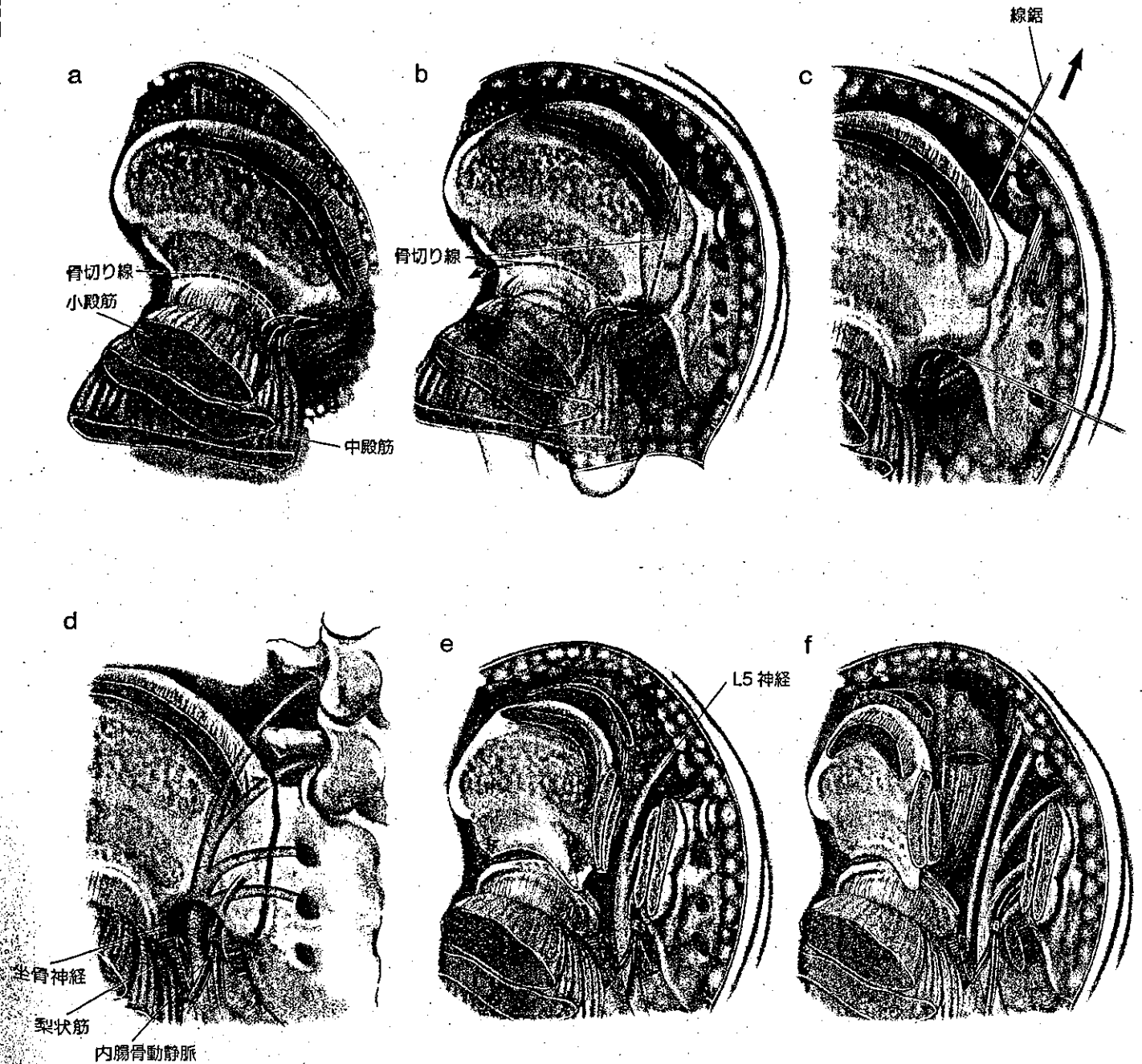


図7 腸骨前面から後腹膜に大きく発育した腫瘍の切除(腸骨合併切除)

a: 中・小殿筋を剥離。上殿動静脈の処理を行い、できれば殿筋への枝を温存する。

b: 仙腸関節と腸骨骨切り線を確認する。

c: 仙腸関節の骨切り。動静脈と仙骨の間を鈍的に剥離する。

d: 梨状筋を横切して、坐骨神経を剥離、確認しながら展開して、上殿動静脈をS1, S2神経の間を深くへ剥離すると、内腸骨動静脈の本幹が確認される。できたら結紮処理すると、以後の突然の出血を防止できる。

e: まず、腸骨臼蓋部を骨切りする。仙腸関節を線鋸、ノミで骨切りする。L5神経を目標に骨切りして、押し広げるように開くと神経が確認できる。

f: 神経への血管、組織、腫瘍内後面の組織を剥離、切離、結紮。腫瘍が切除できる。

る。図7 d,eのごとく、腸骨遠位部骨切りと仙腸骨骨切りが終了する。腸骨と腫瘍は移動性を獲得するので、後方より仙腸関節を開きながら、骨盤腔へ押し出すように回旋させると、坐骨神経、神経根の全景を展開でき、神経根に伴走する動静脈の枝を結紮しながら、神経の剝離、腫瘍内後方面の処理が完了する(図7 f)。再建の前に、十分な止血を行うが、骨切り周囲、内腸骨動静脈周囲、静脈叢からの出血が多く丹念な止血、結紮が必要である。針付き糸で周囲の組織と一緒に縫い縮めるのも有用である。

仙骨と腸骨との間隙を橋渡し骨移植として血管柄付き腓骨を用いるが、満足な内固定方法がない。現在のところ、脊椎後方固定システムを利用した内固定を行って、早期離床を図っている。傍骨性軟骨肉腫の症例でも、まったく同じ切除方法で処理、血管柄付き腓骨移植、TSRH インストルメントで再建した(図8)。

#### ◆後腹膜腫瘍で脊椎合併切除

結腸、腎臓などの複数臓器に浸潤なく、辺縁手術で対応可能な低悪性軟部腫瘍や術前補助療法が著効した症例で、脊椎管内浸潤を認めない状況で切除は可能である。脊椎合併切除を行う場合、腰椎は、体幹支持組織でもあり、切除後に高度変形を起こしてしまうので

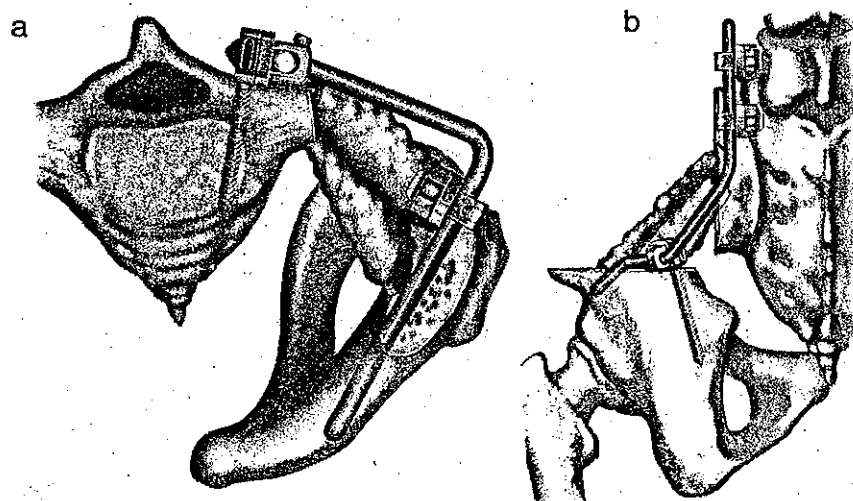


図8 腸骨切除後血管柄付き腓骨移植  
a: 前面, b: 後面。

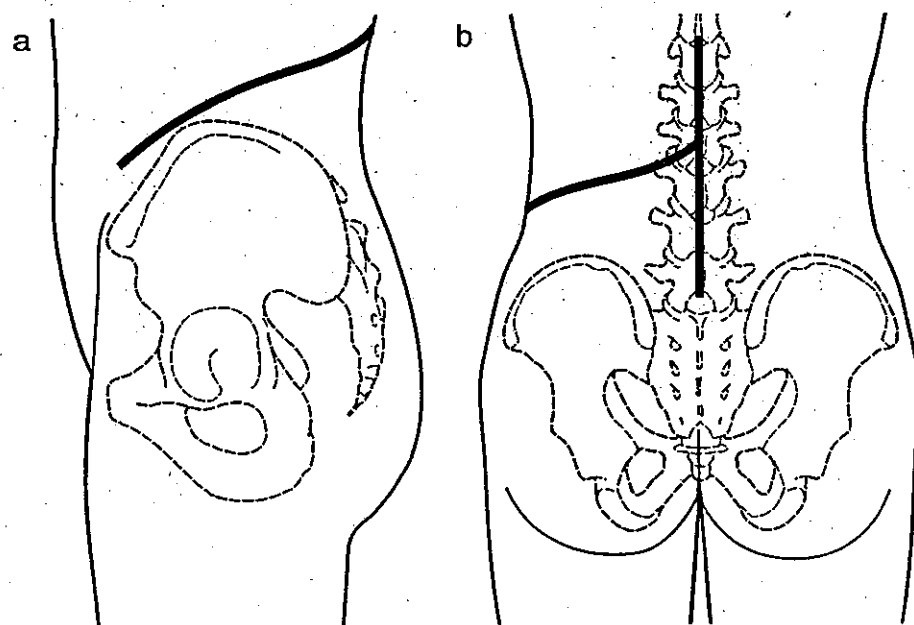


図9 後腹膜腫瘍の切除の皮切  
a: 腹斜切開, b: 背部正中切開。

必ず予防の目的で、脊椎固定、インストルメントを併用した再建を行うべきである。また、神経合併切除による機能障害の可能性、大出血などの術中の危険性が増大するので十分なインフォームド・コンセントが必要となる。

側腹壁斜切開(図9 a)で、腫瘍前面、側面を展開、後方処理のために背部正中切開を追加する(図9 b)。腫瘍全体が展開できるように、斜切開の角度を変更したり、肋骨の切除を追加して十分に展開する。背部では腫瘍が脊椎に接したレベルに皮切の交点を合わせるデザインとなる。

前方は、尿管を確保しながら、腫瘍前面を展開する(図10)。大血管を剝離して、腫瘍の上縁、下縁で脂肪組織、腰筋を切離し、神経を切断して前方の処理が終了する。

後方では、腰部方形筋を展開、横突起、椎弓を展開して、椎弓切除を行う(図11 a)。

側方から、腰部方形筋を切離して、脊椎半側切断の準備を進める。切除予定レベルで関

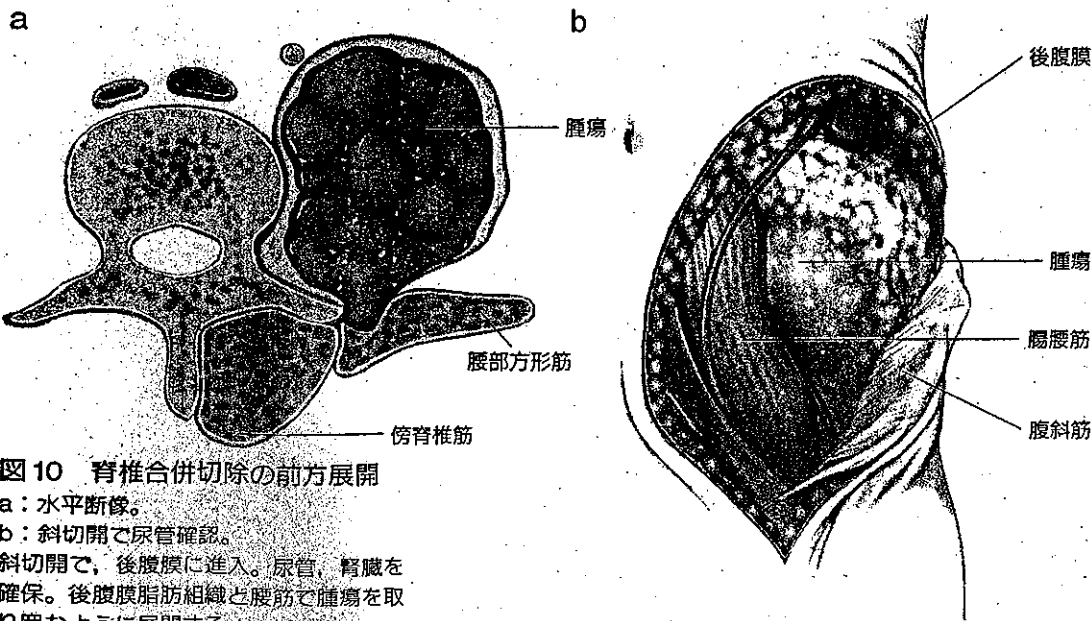


図10 脊椎合併切除の前方展開

a: 水平断像。

b: 斜切開で尿管確認。

斜切開で、後腹膜に進入。尿管、腎臓を確保。後腹膜脂肪組織と腰筋で腫瘍を取り囲むように展開する。

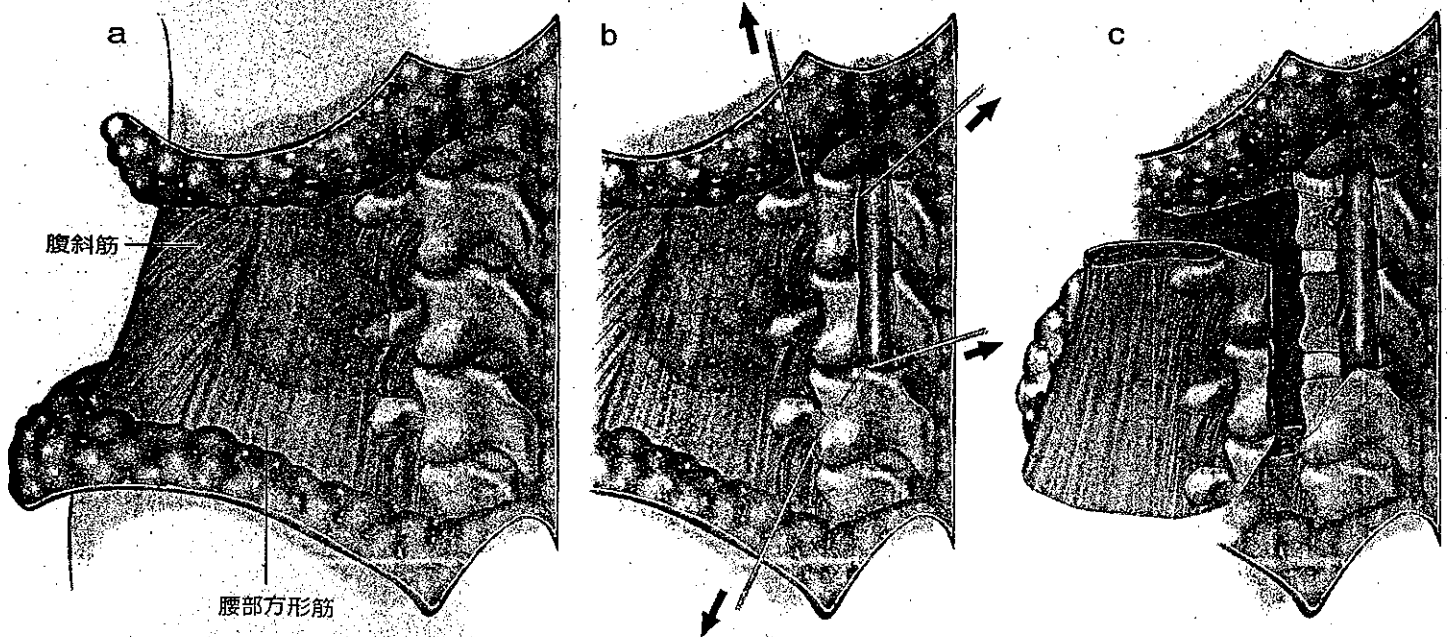


図11 脊椎合併切除の後方展開

a: 腰部方形筋と、脊椎後側面に骨膜下に剝離(関節周囲の静脈叢と椎間孔の静脈を切離する)。

b: 腰部方形筋を外側から横切る。椎弓切除し、椎間孔と椎弓切除した窓を通して、線鋸を通して、関節突起を切断する。

c: 神経根を切断して、椎体後面からノミにて、椎体側面を切断する。前方の軟部組織、前縦靭帯を損傷しないようにする。



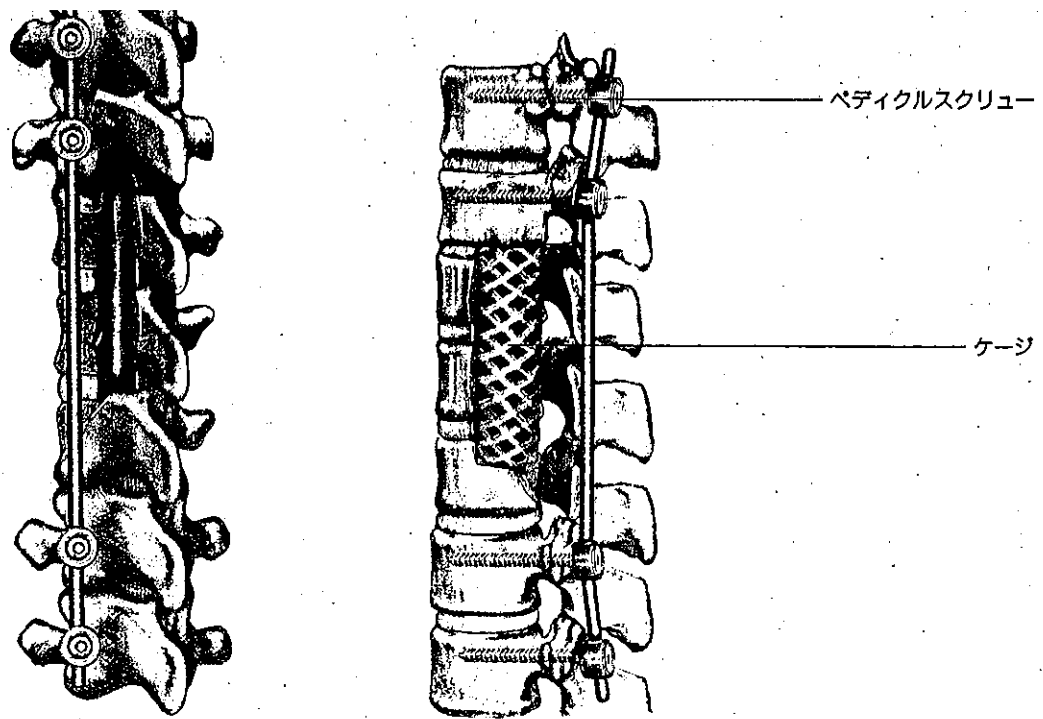


図12 椎体の再建(後方固定と前方固定の併用)

節突起を骨切りし(図11 b), 神経根と静脈を結紮, 切離して, 後方から椎体をそぎ落とすようにようにして腫瘍切除が終了する(図11 c)。

ポイントは, 椎体の骨切りをしながら, 腫瘍側を前方腹腔側に押し広げて椎体骨切り部を広げていくことである。椎体の前面は, 前縦靭帯をノミで傷つけないように骨切りすると, 安全である。十分に骨組織を処理し, 腫瘍が容易に可動できるようになった段階で, 椎体軟部組織を鋭的に切離すように心がける。決して無理な力を加えて, 大血管分枝血管を引き抜き, 大血管を損傷しないように注意すべきである。再建は, 側方から, CDシステム, メタルケージ人工椎体で行っているが, 片側の再建で十分であり, 側臥位のみで手術を行っている(図12)。広範な筋肉の切除や, 部分麻痺の発生のため, 感染や創不全などの術後合併症が起こりやすく, 疼痛も高度である。内部組織が安定する6~8週間以降, 疼痛も軽減して, 体動リハビリ開始となる。

一般に, 骨盤内腫瘍で血管再建が必要な症例で, 平均出血量1,000~2,500ml, 手術時間6時間, 骨盤合併切除や後腹膜脊椎合併切除は, 手術時間も最低12時間必要で, 3,000~6,000ml程度出血を認め, 輸血の準備が必要である。しかし, 腫瘍や静脈叢, 骨から大量出血することもあり, 慎重な準備と手術中の輸血追加が必要となる。

## 治療成績と考察

体幹部, 腹壁などの体幹部発生腫瘍成績は, 保存療法では2年生存率22%, 手術療法単独で34%(10例)ときわめて予後不良であった。放射線化学療法を術前に行い切除を行った症例16例では, 再発例が少なくなり, 90%以上の成績を達成できるようになった(図13)。多くの症例が経過不十分であるが, 10年経過した傍脊椎発生の軟部MFHを経験するようになった。予後不良因子は, 骨盤周辺発生, 悪性度, 年齢であり, 高悪性, 巨大腫瘍症例では, 補助療法による導入治療と確実な切除が大きなポイントとなり, 症例の集積が不可欠である。

放射線治療の分野では, 重粒子照射治療で低悪性軟部腫瘍にも長期コントロールされることが明らかになりつつあり, 今後, 化学療法が奏効しないなか, 低悪性腫瘍を打開する研究を続ける必要がある。



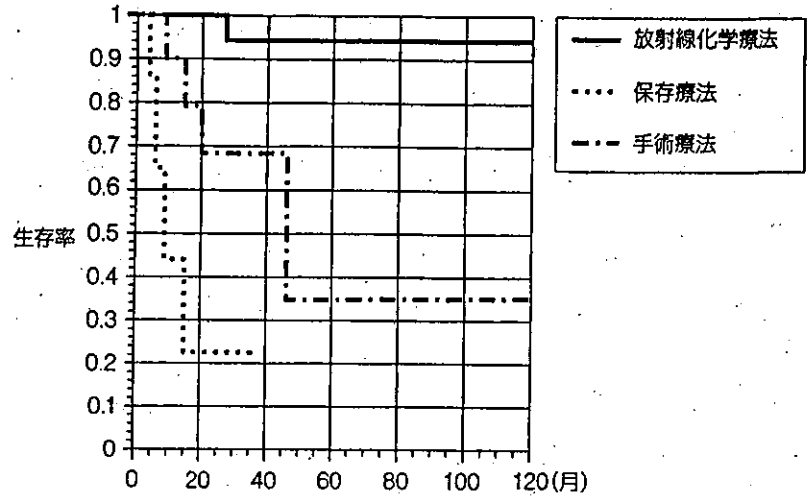


図13 体幹、骨盤発生(治療別効果)

症例提示

図14に代表的症例を提示する。

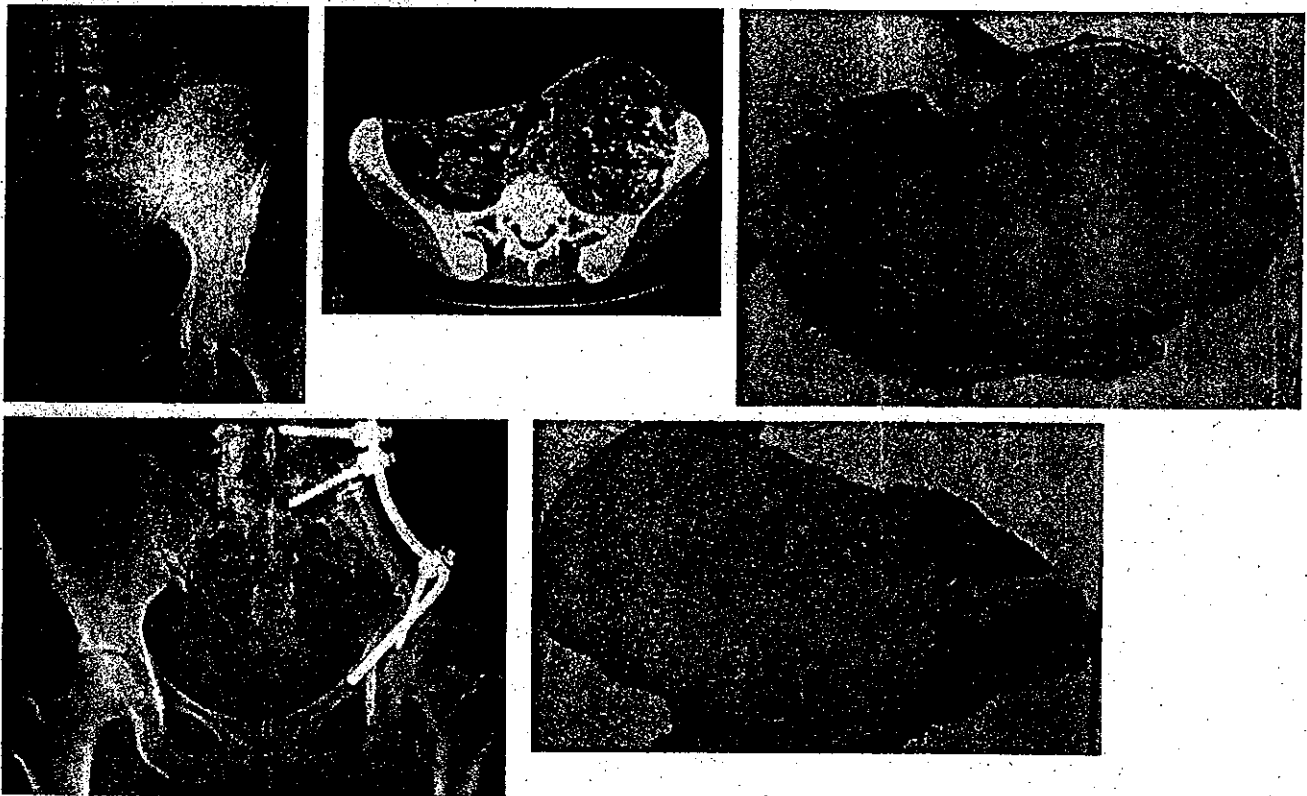


図14 腸骨前面から後腹膜に大きく発育した腫瘍の切除(腸骨合併切除)  
 傍骨性の軟骨肉腫例。腸骨合併切除し、TSRHによるインストルメントで固定、血管柄付き腓骨移植を行って、骨盤輪を再建した。

●文献

- 1) Lawrence W Jr, et al: Adult soft tissue sarcomas: a pattern of care survey of the American College of Surgeons. Ann Surg, 205: 349, 1987.
- 2) Karakousis CP, et al: Retroperitoneal sarcomas and their managemnets patient survival. Arch Surg, 130: 1104, 1995.
- 3) Storm FK, Mahvi DM: Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Ann Surg, 214: 2-10, 1991.
- 4) McGrath PC, et al: Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. Ann Surg, 200: 200-204, 1984.
- 5) Glenn J, et al: Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of retorperitoneum. Surgery, 97: 316-325, 1985.
- 6) 中馬広一: 悪性軟部腫瘍に対する補助療法について. 骨・関節・靭帯, 12: 1441-1449, 1999.

別刷

# 癌と化学療法

VOL.31(2004)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製



## 進行再発骨軟部肉腫に対する化学療法の実況

中馬 広一\*

(*Jpn J Cancer Chemother* 31(9):1331-1339, September, 2004)

Current Strategy of Chemotherapy for Refractory Bone and Soft Tissue Sarcomas: Hirokazu Chuman (Division of Orthopedics, National Cancer Center)

### Summary

Pulmonary metastases have been curative in some patients of osteosarcoma with aggressive surgical excision and intensive chemotherapy. But several retrospective studies and randomized II studies did not prove survival advantages of advanced cases with bone and soft tissue sarcoma.

In treatment for refractory and advanced osteosarcoma after conventional treatments, clinical phase II trials showed 20~30% response ratio of high-dose ifosfamide and etoposide combination or carboplatin combination. In soft tissue sarcomas, high-dose ifosfamide and doxorubicin have over 50% response rate to advanced soft tissue sarcoma and total surgical excision of residual lung metastases prolong the survival. But new drugs active to refractory sarcoma had not reported in a recent decade.

**Key words:** Pulmonary metastatectomy, Chemotherapy, Refractory advanced case, Bone sarcoma, Soft tissue sarcoma, Address request for reprints to: Dr. Hirokazu Chuman, Division of Orthopedics, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

**要旨** 再発進行性骨肉腫、悪性軟部腫瘍の予後は極めて不良で、一次化学療法、肺転移切除が積極的に試みられているが、大きなブレイクスルーとなっていない。

骨肉腫においては高用量 ifosfamide (IFM), etoposide (ETP) に併用、carboplatin (CBDCA) 併用が検討されているが第II相試験の報告ばかりで、再発例での有用性については不明である。悪性軟部腫瘍に対して、高用量 IFM と doxorubicin (DXR) 併用療法が G-CSF を併用して 50%以上の奏効率を上げ、著効例で長期生存例も観察されるようになっている。最近 10 年間、新規薬剤として臨床効果が証明されたものはないのが現状である。最近 10 年の情報をまとめて今後の問題点を検証する。

### I. 肺転移切除の意義

#### 1. 骨肉腫

骨肉腫患者の 80% に肺転移が発生して、Marcove は徹底的に肺転移を切除して 5 年生存率 30% を報告してバイオニオ的研究となった。最近、強力な化学療法により肺外転移の頻度が上昇する傾向がある。しかし、今でも肺転移出現が治療終焉の原因として 40~50% を占め、大きな予後転帰である。

化学療法より肺転移切除が肺転移出現後の成績向上に貢献しているとの研究がある。内容は 174 例の肺転移症例についての後ろ向き研究で、肺転移完全切除例 1982~1988 年は 55%、1970~1981 年は 17% と割合が増

え、肺転移切除後の 5 年生存率は 1981 年以前は 28%、1982 年以降では 47% と成績の向上があり、肺転移完全切除に相関していた<sup>1)</sup>。International Registry of Lung Metastases の集計で、734 例骨肉腫肺転移の予後は 5 年生存率 33%、10 年生存率 27%、中間生存期間は 40 か月で、肺転移切除で肺転移症例でも根治し得る症例があることを示している<sup>2)</sup>。

初診時すでに肺転移を起している骨肉腫患者は約 15% である。初診時肺転移症例に対する肺転移切除の意義も変わらない。International Registry of Lung metastases analysis の 108 例骨肉腫初診時肺転移例 5 年生存率は 38% であり、治療、経過観察中に発生した肺転移症例の成績に遜色ない結果であった<sup>2)</sup>。

骨肉腫の肺転移切除後の予後因子として、①治療開始後2年以降の再発、②完全切除、③4個以下の肺転移数、④片側肺に限局、四つの因子があげられる。急激に増大、転移数の増加にある急速進行例は手術適応とならないので、経過観察により転移の増大速度、新転移出現の有無を観察することを強調している論文もある<sup>8-9)</sup>。手術の適応については施設により大きな開きがあるものの、ヘリカルCTの導入で検査での予測転移数と手術時の転移数の違いは30%以内となり、胸腔鏡による低侵襲性手術の導入で肺転移手術に関する技術は進歩し、複数回の肺転移切除も可能となった。しかし、いまだ死亡原因の半数は肺転移である。

## 2. 悪性軟部腫瘍

悪性軟部腫瘍が再発転移例を起こす症例の半数以上が肺転移である。1995年のFrostのレビューによると、1978~1994年までに12報告の697例をまとめて5年を超える報告は少なく、5年以降でも生存曲線の低下は急激で、7年を超える症例は認めなかった。初回肺転移切除15~35%の5年生存率、再切除(約25%)で12~52%の生存率を示した<sup>6)</sup>。

International Registry of Lung metastases analysesによる938例悪性軟部腫瘍の予後解析の結果では5年生存率30%、10年生存率22%、生存期間中間値27か月<sup>2)</sup>、EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group 255例のmeta-analysisの結果によると、5年生存率は無病生存率35%、全生存率38%であった<sup>7)</sup>。未治療群と化学療法、放射線療法との比較試験はないものの2年生存例が皆無であることから、3年以上の生存症例が観察され肺切除は有用であると考えられている。

予後不良因子として、①不完全切除、②40日以内の腫瘍倍化時間、③4個以上の転移数、④無病期間12か月以内、その他、悪性度Grade III、局所再発、肺門リンパ節腫大、肺外転移の関与が報告されている<sup>7)</sup>。

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)、Scandinavian Sarcoma Group (SSG)の共同試験として、肺転移切除術に化学療法補助療法の有効性を検証する比較試験が現在進行中であり、DXR/IFM併用療法を術前3クール、術後2クール行う研究で、再発性悪性軟部肉腫に対する化学療法の有用性が検証されている。

## 3. 再発骨肉腫に対する二次的化学療法

化学療法によるメリットについての比較研究が行われたことはない。SSGによる後ろ向き研究で、二次的化学療法の有用性を示した研究が1報あるのみである<sup>6)</sup>。

骨肉腫は診断直後から様々な強力な化学療法が行わ

れ、一次的化学療法として標準治療が定まっていない。当然、再発骨肉腫に対する有効な二次的薬剤に関する研究は系統的に行われる環境にないのが現状である。1990年代は、一次治療で投与されていない薬剤または用量増加可能な治療として高用量IFM単独、高用量IFMとETP併用療法、IFMとCBDCA併用、末梢幹細胞移植併用したCBCDAとETPの大量化学療法が検討されたが、再発進行症例に対するブレイクスルーは得られていない。

POGは転移性骨肉腫に対する第II相臨床試験で、IFM 2.4 g/m<sup>2</sup>/day 5日連続投与と単独による化学療法で奏効率30%、6週間の治療中に進行した症例30%を認めることを示した<sup>9)</sup>。

再発骨肉腫に対して5日投与でETP 100 mg/m<sup>2</sup>/day、IFM 1.8 g/m<sup>2</sup>/dayを投与して33%の奏効率という臨床結果<sup>10)</sup>と、POGが行ったETPとIFMの増量試験を行った第I相臨床試験における50%奏効率と最大耐用量の結果に基づいて<sup>11)</sup>、ETP 100 mg/m<sup>2</sup>/day、IFM 3.5 g/m<sup>2</sup>/day 5日連続投与の化学療法で、初診時進行症例を対象とした研究が行われた(POG 9450)。30歳以下の評価可能病変を有する新規診断された転移を有する骨肉腫、腎臓肝臓機能、骨髄機能が正常でPSが良好な症例を適格条件として、43例がエントリーされた。適格症例41例中28例は肺転移、12例骨転移、1例に肝臓肺転移を有していた。組織学的奏効率65%、画像奏効率52%、2年PFSは43%、16例に病状増悪なく、11例では無病、5例は不変であった<sup>12)</sup>。

Italian Sarcoma groupはCE(cyclophosphamide)(CPA) 4 g/m<sup>2</sup>、ETP 200 mg/m<sup>2</sup>/day 3 days)のハーベストと末梢幹細胞採取、ETP 1,800 mg/m<sup>2</sup>/4 days 持続静脈投与、4日目にCBDCA 1,500 mg/m<sup>2</sup> 48時間後末梢幹細胞移植の大量化学療法を4~6週後に2度目の治療を行うスケジュールを30か月以内の再発性骨肉腫32例に対して行い、化学療法前後に手術の完全切除を目標とする治療コンセプトを検討した。治療終了後、完全寛解25例、6例再燃生存、1例が治療関連死であった。ハーベスト後、11例が完全寛解、8例が有効、不変13例、大量療法後、15例完全寛解、3例有効、8例不変、5例進行、治療関連死1例であった。化学療法による奏効率は5例進行、5例有効、4例で著効となった。治療に抵抗して進行した症例は6例、2~15か月以後の再発21例で、85%が再発進行し、3年無病生存12%、全生存率20%の結果であった<sup>13)</sup>。

ST Judo Children's Research Hospitalが行った初診時進行例に対する治療研究でIFM 1.6 g/m<sup>2</sup>/day 5回投与2回の化学療法の奏効率30%、治療中進行30%の治療

結果を示した (OS 86)。

初診時進行骨肉腫 69 例, 初回治療として CBDCA 560 mg/m<sup>2</sup>, IFM 2.65 g/m<sup>2</sup> 日連続投与を 3 回行った window therapy で 67.7% の臨床奏効率, 31/55 組織学的奏効率, 6 週での進行症例 9.0% (OS 86, 47 例での進行症例 31.9%), 9 週での進行症例 24.2% (OS 86, 4.4%), 3 年生存率 76.4% (OS 86 83.8%) と治療途中の進行を低下させる効果が 2 剤併用で認められた<sup>14)</sup>。

高用量 IFM/ETP, IFM/CBDCA 併用, CBDCA/ETP 末梢幹細胞移植で再発骨肉腫で 30~50%, 初診時進行症例で 60% 程度の奏効性することが示された。しかも, 初回治療で強力に治療された骨肉腫症例が 24~30 か月以内に再発進行した急速増悪症例で高用量 IFM, ETP, CBDCA などの併用療法が奏効することもある。しかし, 短期再発が多く, 2 年無病生存率は肺転移切除を行っても 10% 程度である。有効な薬剤をすべて投与された治療終了後の再発例に対して, 治療方法がないのが現状である。

#### 4. 骨肉腫進行再発に対する化学療法と手術による転移切除の実際

①初回時進行症例の治療—通常の化学療法, または強化治療に関する window therapy

②治療中の進行症例に対する救済療法—IFM 単独では不十分で, ETP, CBDCA との併用

③治療終了後, 2 年以内の再発進行—IFM 単独では不十分で, ETP, CBDCA の併用による奏効性が 30% 程度期待されるが, 短期に抵抗, 再発する症例が多い。新規治療法の第 II 相臨床試験を試みるか緩和治療が早急に必要となる予後不良群である。

④治療終了後, 2 年以降の再発進行—単発肺転移, 晩期再発が多く, 切除可能である。転移切除前後の化学療法の必要性和有用性については否定的であるが, 無作為比較試験による検証が必要である。

#### 5. 骨悪性線維性組織球腫

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 1983~1994 年に行われた 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) 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 MFH 51 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われた治療成績を報告し, 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 grade 4 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, grade 4 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<sup>15)</sup>。

European Osteosarcoma Intergroup Study が行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 DXR/CDDP 併用療法 (DXR 25 mg/m<sup>2</sup>/day iv, 3 日間と CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>/day 4 時間持続点滴投与, 1 日) を 21 日間隔で 6 回行う化学療法の有用性を検討した第 II 相臨床試験で, 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/DXR 併用療法が行われたが, 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<sup>16)</sup>。

cisplatin (CDDP) と DXR 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もつことを報告している。

## II. 再発悪性軟部腫瘍の全身治療

病理学的悪性度の高い症例, 巨大腫瘍となった腫瘍 (Stage IIIb, AJCC 6 th ed) の生命予後は 50% 以下で遠隔転移の存在, 微小転移の存在が推測される。また, 発症時遠隔転移症例 (Stage IV) は悪性軟部腫瘍の 15~25% の発生割合で, 再発遠隔転移症例とともに根治は望めない。悪性軟部腫瘍が再発進行する様式は, 局所再発と血行性転移, 特に肺転移が極めて多いのが特徴で, 肺転移再発が 70% を占める。再発症例の治療は, 肺転移治

療と局所再発治療が主な問題となる。局所再発に対しては再切除、放射線療法、切断術など局所完全制御が長期生存につながる。肺転移に対しては化学療法、肺転移病巣切除が行われてきたが、緩和療法に比較して生命予後改善につながるエビデンスがないのが現状である。しかし、化学療法が奏効し肺転移完全切除できた症例で、長期生存症例も観察される。

### 1. 化学療法についての臨床研究の概要

高悪性軟部腫瘍に対する再発進行症例の化学療法は、第II相試験、無作為比較第II相比較試験として欧米のEORTCやSWOG, ECOG, SSG, 婦人科系の肉腫はGOGを中心に多施設研究が1980年代後半から積極的に行われてきた。悪性軟部腫瘍でも同様な戦略で1970年代後半からDXRを中心に補助化学療法、1980年代後半からDXRをコントロール群とした進行再発例に対する化学療法有用性を証明する目的で多くの無作為比較試験が行われてきた。

外科的切除の適応は、原発巣がコントロールされ肺転移数が少なく切除可能な症例に限定される。高悪性度、両側肺多発、肺外転移症例は肺転移切除の適応から除外され、化学療法の臨床試験が試みられる。悪性軟部腫瘍では著効率は10%以下であるが、高い奏効性が確認される著効例では長期生存が観察されることから、高い臨床、組織学的奏効性がみられる強力な化学療法開発を目標に研究が進んできた。DXR, 高用量IFM併用, G-CSF併用下のIFM/DXR併用療法へと研究され、高用量IFMとDXR併用で50%を超える奏効率が再発進行悪性軟部腫瘍全般に報告されるようになった。1990年代、悪性軟部腫瘍に活性が認められた新規薬剤としてDXR, docetaxel/gemcitabine併用が平滑筋肉腫を中心にした一部の軟部腫瘍に、CPT-11は小児癌に対して奏効性が一部確認された。しかし、その後の第II, III相試験の結果、各薬剤単剤で有効性は一部の悪性軟部腫瘍組織型に限られ、期待外れであった。DXR単独, IFM併用が進行再発軟部肉腫の一次的薬剤として推奨される状況である。悪性軟部腫瘍でもc-kitやEGFなどの増殖因子発現が確認され、Glivec (Abl kinase inhibitors, STI 571: imatinib)の悪性軟部腫瘍に対する奏効性を検討する臨床研究が進行、計画中だが、悪性軟部腫瘍全体の奏効性、有用性については不明である。

### 2. 無作為比較試験の結果と進行再発悪性軟部腫瘍に対する化学療法の標準治療

ヨーロッパと米国での再発進行悪性軟部腫瘍に対する標準治療についての考え方が異なり、米国はDXRまたはIFM, DTICの併用であるAD療法, MAID療法を推奨しているが、ヨーロッパではDXR単独75 mg/m<sup>2</sup>が標

準治療と考えている。

EORTCは臨床病期IIIおよびIV期の悪性軟部腫瘍に対して、CPA, vincristine, IFM, dacarbazine (DTIC)との併用とDXR単剤との6本の第III相無作為比較臨床研究を行っている。結論としてDXRが最も活性がある薬剤であり、通常用量では併用による効果増強効果は認められず、75~90 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) 単独療法が成人悪性軟部腫瘍再発進行例の標準治療としている<sup>17)</sup>。

進行再発悪性軟部腫瘍 (未治療例) に対して、IntergroupはDXR (1回投与量20 mg/m<sup>2</sup> × 3日間), DTIC (3日間持続投与1,000 mg/m<sup>2</sup>) 170例, DXR (1回投与量20 mg/m<sup>2</sup> × 3日間) とDTIC (3日間持続投与1,000 mg/m<sup>2</sup>), IFM (1回投与量2.5 g/m<sup>2</sup>/day × 3日間) 併用療法169例における第II相比較試験を行った<sup>18)</sup>。DXR単独群奏効率17%に対して併用療法群の奏効率32%, 無増悪期間はそれぞれ4か月と6か月で有意差を認めた (p < 0.002) が、奏効性の低い消化器発生平滑筋肉腫や肝臓転移症例が4割程度含まれていたことも原因となって、生存期間は11.9か月と13.3か月と有意差を認めなかった (p = 0.04)。低奏効性の平滑筋肉腫や肝臓転移を除くと奏効性向上、無増悪期間の延長が得られたと推測している。BordenらによるECOGの臨床試験, DXR 70 mg/m<sup>2</sup> (対表面積) 単独群93例とDTIC 1,250 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) 併用群95例との無作為比較試験<sup>19)</sup>との結果を合わせて、高悪性軟部腫瘍再発進行症例に対するガイドラインで標準治療はDXR/DTICまたはDXR/DTIC/IFM (MAID) を採用している。

### 3. 無作為比較試験で明らかになった事実

高感受性を示す組織型が確認された。滑膜肉腫などの紡錘形腫瘍の再発転移に対して、高用量IFM (14~18 g/m<sup>2</sup>) やIFM/DXR併用療法で50~60%の奏効率が報告されている。脂肪肉腫に関する感受性も比較的高い奏効性を示した。脂肪肉腫は病理学的に悪性度診断に幅があること、分類、病理学者での診断に食い違いがあることを考慮すると、奏効が報告された組織型は国内での分類でいう円形細胞/粘液型脂肪肉腫, 多形型脂肪肉腫に相当する組織型になる。

組織型、平滑筋肉腫、特に腹腔内に発生した平滑筋肉腫、子宮原発平滑筋肉腫の薬剤奏効性が低く、腹腔内の平滑筋肉腫、子宮原発平滑筋肉腫は10%前後の奏効率である。最近になって、高用量IFM/DXR併用療法で四肢発生平滑筋肉腫では奏効例がみられるようになった。多くの多施設臨床研究は半数近くの平滑筋肉腫症例を含み、奏効率20~30%と低値である。臨床研究内の組織型の割合に注意して検討する必要がある。

末梢神経原性肉腫、悪性線維性組織球腫に対する奏効

表1 DXRと多剤併用療法の比較試験

報告者	Group	併用薬剤	投与量/体表面積	症例数	奏効率	予後
Gottlieb (1972)	SWOG	DXR, DTIC	60/1,250	85	42%	
Omura (1983)	GOG	DXR	60	80	16%	7.7 m
		DXR/DTIC	60/1,250	60	24%	7.3 m
Borden (1987)	ECOG	DXR	70	93	19%	8 m
		DXR/DTIC	60/1,250	95	30%	8 m
Borden (1990)	ECOG	DXR	70	148	17%	9.4 m
		DXR/Vindesine	70/3	143	18%	9.9 m
Zalupski (1991)	SWOG	DXR iv		118	17%	
		div		118	17%	
Bernjamin (1976)	SWOG	Cyvadic vs	500/1.5/50/1,250	178	46%	13 m
		Cyvadact	500/1.5/50/0.9	175	39%	10 m
Baker (1987)	SWOG	AD	60/1,250	104	33%	9.2 m
		CYADIC	60/1,250/500	112	34%	10.5 m
		DXR/DT/Act	60/1,250/1.2	119	25%	
Pinedo (1984)	EORTC	CYVADIC	500/1.5/50/1,250	125	38%	10.8 m
		VCR/CY-DXR/DTIC		121	14%	11.2 m
Schoenfeld (1982)	ECOG	DXR	70	57	29%	9.2 m
		DXR/VCR/CY	50/1.4/750	62	19%	10.2 m
		DACT/VCR/CY	0.4/1.4/750	57		
Bramwell (1993)	EORTC	IFO	5 g	68	18%	ns
		CY	1.5 g	67	8%	
Antman (1993)	Intergroup	DXR/DICC	60/500	186	17%	13.3 m
		DXR/IFM/DTIC	60/6/500/7.5	188	32%	11.9 m
Santoro (1995)	EORTC	DXR	7.5	240	24%	12 m
		DXR/IFM	50/5 g	231	27%	12.8 m
		CYVADIC	600/1.2/60/500	135	28%	
Edmonson (1993)	ECOG	DXR/IFM	60/7.5	90	20%	9 m
		MMC/DXR/CODP	8/40/60	88	34%	12 m
				84	32%	
Tursz (1996)	EORTC	DXR/IFM	50/5 g	134	20%	ns
		DXR/IFM	75/5 g	128	21%	

性については、臨床研究ごとに評価が分かっている。薬剤による感受性の差、病理診断亜分類の違いなどの原因が想像されるが、今後の研究課題である。

#### 4. 悪性軟部腫瘍に奏効する薬剤と治療方法について

##### 1) DXR単剤と併用療法

DXR単剤の再発進行性高悪性軟部腫瘍に対する化学療法は用量反応性相関が観察され、単剤投与では60~75 mg/m<sup>2</sup>の投与が必要と考えられる。単剤投与の第II相試験を集積した奏効率は26%と報告されている<sup>20)</sup>。1980年代から、欧米の多施設大規模無作為比較臨床試験でDXR単剤増量、多剤併用による奏効率、無病状再燃期間の延長、予後改善効果が検討されたが、単剤75 mg/m<sup>2</sup>またはDTIC 1,250 mg/m<sup>2</sup>とIFM 7.5 g/m<sup>2</sup>との併用療法で奏効率向上、無再発期間の延長効果が得られることが確認されている。しかし、生命予後改善効果は得られない。表1にDXRを中心にした併用療法について、奏効率と生存期間を主評価項目にして行われた無作為比較試験をまとめた。IFMとDTICとの併用療法で奏効率向上傾向を認め、抗腫瘍効果増強が確認されたが、予後、無増

悪期間の延長を認めた治療法は今までに報告がない。さらに併用療法についてのmeta-analysisの結果では、奏効率についてのodds ratio 0.78 (0.6~1.05, p=0.10)、予後についてのodds ratio 0.84 (0.67~1.06, p=0.13)で、奏効率、予後改善効果ともにDXR単剤と比較して有用性は認められていない(level 1 evidence)。DXR単剤療法か、奏効性の高さでDXRとIFM併用が基本薬剤であると考えられる<sup>21)</sup>。

##### 2) 高用量IFM

CPAとの比較試験においてIFMの奏効性が優ることが示され<sup>22)</sup>、5 g/m<sup>2</sup>から10 g/m<sup>2</sup>への増量による効果が検討されてきた。平均的な奏効率は20~30%であった。一部、再発性滑膜肉腫症例に対する高用量IFM療法が高い奏効率を示した報告もあった<sup>23)</sup>が、さらにIFM 12~16 g/m<sup>2</sup>増量試験第I/II相試験が行われ、悪性軟部腫瘍全般に対する化学療法奏効率が約40%<sup>24-30)</sup>であることが確認され、持続投与より連日分割静脈投与で奏効性が増すことが明らかとなった<sup>26)</sup>。



表 2 IFM 大量療法

報告者	グループ	薬剤	投与量	症例数	奏効率	
Elias (1985)	DFCI	IFM	8~16 g/m <sup>2</sup>	29	36%	Phase I-II
Nielson (2002)	EORTC	IFM	12 g/m <sup>2</sup>	124	16%	Phase II
Le Cesne (1995)	EORTC	IFM	12 g/m <sup>2</sup>	40	33%	Phase II
Patel SR (1997)	MDA	IFM	14 g/m <sup>2</sup> 1日2回投与	37	19%	Phase II
Patel SR (1997)	MDA	IFM	14 g/m <sup>2</sup> 静脈投与	12	45%	Phase II
Rosen (1994)		IFM	14~18 g/m <sup>2</sup> 持続投与	13	100%	Phase II
Buesa (1998)	GEIS	IFM	14 g/m <sup>2</sup>	45	37.7%	Phase II
Schutte (1995)	EORTC	IFM	12.5~15 g/m <sup>2</sup>	20	50%	Phase I-II
Toma (1995)	Genoa	IFM	9~16 g/m <sup>2</sup>	32		Phase I-II
Palumbo R (1997)	Genoa	IFM	14 g/m <sup>2</sup> (3.5 g/m <sup>2</sup> 持続投与)	38	40%	Phase II

DFCI: Dana-Farber Cancer Institute, MDA: MD Anderson

表 3 IFM 大量 DXR 併用療法第II相試験

報告者	Group	薬剤	投与量	症例数	奏効率
Schutte (1990)	EORTC	IFM/DXR	5 g/50 mg	203	35%
Loehrer (1989)	ECOG	IFM/DXR	5 g/60 mg	42	36%
Stewart (1993)	EORTC	IFM/DXR	5 g/75 mg	111	45%
Chevallier (1993)	EORTC	IFM/EPI	5 g/100~130 mg	30	48%
Cherveau (1999)	EORTC	IFM/DXR	6 g/60 mg	40	28%
Baristal (2000)		IFM/DXR	7.5 g/60 mg	40	37.5%
Weh (1990)	Germany	IFM/DXR	10 g/60 mg	45	43.0%
Frustaci S (1999)		IFM/DXR/G-CSF	9~10.5 g/120 mg	31	28%
Patel (1998)	MDA	IFM/DXR/G-CSF	75 mg vs 90 mg/10 g	33	66%
De Pas (1998)	Swiss	IFM/DXR/G-CSF	60 mg/12.5 g	23	50%
Reicherdt (1998)	Germany	IFM/DXR/G-CSF	90 mg/12.5 g	46	52%
Palumbo (1999)	GENOVA	IFM/EPI/G-CSF	110 mg/10 g	39	59%
Leyvarz (1998)		IFM/DXR/G-CSF	10~12 g/ 50~90 mg	33	55%
Bokeneyer (1997)		IFM/DXR/PBSCT	14 g/75 mg	18	50%

3) 高用量 IFM と DXR 併用療法, G-CSF 併用, 大量 IFM, DXR または EPI 併用療法の臨床研究 (第II相試験)

G-CSF 併用強化療法: IFM 併用時の DXR 50 mg と 75 mg/m<sup>2</sup> との比較試験では, DXR 増量を行っても有意な予後の改善につながっていない。その他の IFM/DXR 併用療法強化についての第 I/II 相試験で, DXR 90 mg/m<sup>2</sup> または EPI 120 mg/m<sup>2</sup> と IFM 10~12.5 mg/m<sup>2</sup> までの増量が G-CSF 併用で可能であることが明らかになり, DLF は骨髄抑制であることを示した。奏効率 50% 以上と多くの論文で奏効率の向上が報告されるようになった。また, 無再発期間の延長が得られたものの, 生命予後改善まで得られていない<sup>27-40)</sup>。現在, 進行中または計画中の無作為比較試験は, 高用量 IFM/DXR 併用療法を中心に行われていて, この結果で IFM, DXR の有用性, 意義が明瞭になることが期待される。

#### 4) IFM, ETP 併用療法

SSG は IFM 4.5 g/m<sup>2</sup> と ETP 600 mg/m<sup>2</sup> 持続投与を行い, 92 例中 42%<sup>41)</sup>, Yalcin らも IFM 10 g/m<sup>2</sup>/day 5

days, ETP 120 mg/m<sup>2</sup>/day 3 day による化学療法を行って 40% の奏効率を示している。ETP 単独の奏効率は 5% 前後で, IFM に ETP を追加した相加効果の可能性を示している<sup>42)</sup>。DXR/IFM 併用と比較して毒性が軽く, 特に消化器症状, 粘膜障害の頻度が低いことから, 温熱, 放射線療法との併用療法の報告, ヨーロッパでの大規模な第II相試験が進行中であるが, IFM 単独をコントロールした比較試験を計画する必要がある<sup>43,44)</sup>。

#### 5) Docetaxel

Van Bokkel は, 100 mg/m<sup>2</sup> の docetaxel を 39 例の悪性軟部腫瘍に投与して, 58% の奏効率を示し極めて注目を浴びた。しかし, 軟部肉腫に対する単剤第II相試験で 17%<sup>45)</sup>, GOG の子宮原発平滑筋肉腫に対する第II相試験で 6% の奏効率であり<sup>46)</sup>, Verweij J らが報告した DXR をコントロールにした無作為第II相試験で 0% vs 30% でほとんど成人悪性軟部腫瘍に対する奏効性は確認できない状況である<sup>47,48)</sup>。gemcitabine 単剤の第II相試験で 56 例 (17 例消化器平滑筋肉腫, 39 例のその他軟部肉腫), 18% の奏効率, 平均奏効期間 3.5 か月と gemcitabine の

奏効性が初めて報告されている。消化器原発平滑筋肉腫17例で0%で奏効性はない。

子宮は平滑筋肉腫が好発する。GOG, ECOG, EORTCを中心に行われた第II相試験の結果, IFM (response rate 17%), ETP (11%), DXR (25%), hydroxyurea, dacarbazine, etoposide (18%), DXR/IFM (30%)と標準治療となり得る化学療法はない。gemcitabine 900 mg/m<sup>2</sup>を1, 8日目に30ないし90分投与, docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>を8日目に1時間点滴静脈投与をDXR±IFM治療例(47%)を含む34例に1クール以上投与された。3例の著効, 15例有効で奏効率53% (95% CI, 35% to 70%), 無病増悪期間は5.6か月, 6か月無増悪率47%, 平均生存期間17.9か月, 1年生存率は66%であった<sup>49)</sup>。高い奏効率と6か月無生存率が47%であった。EORTCによる一次化学療法の第III相試験結果を集計した531例での3か月無増悪率, 平滑筋肉腫58%の成績と遜色ない成績が報告され注目される。

#### 6) CDDP

CDDP単剤による奏効性に関する第II相試験の結果(表3)では0~15%と奏効率は低く, 悪性軟部腫瘍の化学療法には応用されてこなかった。現在, 3本の比較試験が報告されていて, DXRとの相乗効果が示して, 今後の再検討の必要である。

#### 7) CDDP/MMC/DXR 併用療法

178例の3群の比較試験は, DXR単独20%に対してCDDP併用(CDDP/DXR/MMT)で32%の奏効率を認め, 再燃までの期間も3か月ほど延長していた<sup>50)</sup>。

106例の比較試験はEPI 180 mg/m<sup>2</sup>とCDDP 120 mg/m<sup>2</sup>併用群は, 大量EPI群の単独療法の奏効率29%に比較して, 奏効率54%と有意な奏効性が確認された。3年後の生存率にも有意な差を認めた<sup>51)</sup>。次に行われた比較第II相試験でCDDP 120 mg/m<sup>2</sup>と併用したEPIを150 mg/m<sup>2</sup>から180 mg/m<sup>2</sup>に増量することで30~53%へと奏効性が高まり, 予後も3か月延長することが示された<sup>52)</sup>。

IFMとの併用で44%, 骨髄移植併用支援による超大量療法で極めて高い奏効性が確認され, CDDP併用による悪性軟部腫瘍に対する抗腫瘍効果, 相加効果が報告されている。

#### 8) Imatinib, gefitinib (ZD 1839)

胃小腸原発間質肉腫(gastrointestinal stromal sarcoma: GIST)は以前, 消化器原発平滑筋肉腫と診断されていた腫瘍で, 消化器Cajal細胞由来中胚葉腫瘍と考えられ, c-kitの発現が特異的な腫瘍と理解されている。慢性骨髄性白血病の治療薬として確認されたimatinibは, BCR-ABL, KIT, PDGERチロシンキナーゼを選択的に

抑制することが確認され, Blankeら<sup>54)</sup>は19例の有効例(54%)(400 mgまたは600 mgの比較試験), Van Oosteromら<sup>55)</sup>によるヨーロッパでの第II相試験で4例有効, 8例不変(15例治療)とGISTに対する有用性が確認された。2000年からIntergroup S 0033は, 400 mgと800 mg/dayの第III相試験が進行中であり, 国内でもGISTに対しての緊急第II相試験が行われ, GISTに対する適応が承認された。悪性軟部腫瘍でもc-kit陽性腫瘍全般に対する有用性が検討中であり注目されている。

epithelial growth factor-receptor family (EGFR)阻害剤, Herceptin, gefitinibが乳癌, 非小細胞肺癌に承認され, 国内でも治療導入され, 化学療法との併用が積極的に検討されている。悪性軟部腫瘍でもEGFRの発現が証明されていて, 今後の検討, 展開が期待される。

### 文 献

- 1) Pastorino U, Gaparini M, Young RC, et al: The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 9: 1357-1362, 1991.
- 2) Friedel G: Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases—the International Registry of Lung Metastases. *Zentralblatt für Chirurgie* 124: 96-103, 1999.
- 3) Meyer WH, Schell MJ, Kumar APM, et al: Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. An analysis of prognostic indications of survival. *Cancer* 59: 374-379, 1987.
- 4) Belli L, Scholl S, Livartowski MA, et al: Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. A retrospective analysis of 44 patients. *Cancer* 63: 2546-2550, 1989.
- 5) Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al: Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 12: 1849-1858, 1994.
- 6) Frost DB: Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? *J Surg Oncol* 59: 110-115, 1995.
- 7) Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al: Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer* 77: 675-82, 1996.
- 8) Saeter G, Hopie J, Sternwig AE, et al: Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 75: 1084-1094, 1995.
- 9) Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al: Treatment of osteosarcoma with ifosfamid: Comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated—A Pediatric Oncology Group trial. *Med Pediatr Oncol* 24: 87-92, 1995.
- 10) Miser J, Kinsella T, Triche T, et al: Treatment of recurrent sarcomas in children and young adults: The use of multimodality approach including ifosfamide and etoposide. *Proc ASCO* 7(abstr 999): 258, 1988.
- 11) Goorin AM, Cantor A and Link MP: A phase I trial of etoposide and escalating doses of ifosfamide plus G-CSF in recurrent pediatric sarcomas. *Proc ASCO* 13: 425, 8 abst 1458, 1994.

- 12) Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, *et al*: Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 20: 426-433, 2002.
- 13) Fagioli F, Tienghi AA, Ferrari S, *et al*: High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: An Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol* 20: 2150-2156, 2002.
- 14) Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, *et al*: Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: Results of the St. Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. *J Clin Oncol* 19: 171-182, 2001.
- 15) Picci G, Ferraris S, Bertoni F, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma localized in the extremities: Analogies and difference between the tumors. *J Chemother* 9: 293-299, 1997.
- 16) Bramwell VHC, Steward WP, Nooij M, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: European osteosarcoma intergroup study. *J Clin Oncol* 17: 3260-3269, 1999.
- 17) Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, *et al*: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17(1): 150-157, 1999.
- 18) Borden EC, Amato D, Rosenbaum C, *et al*: Randomized comparison of three adriamycin regimens for treatment of metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 5: 840-850, 1987.
- 19) Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, *et al*: An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcoma. *J Clin Oncol* 11: 1276-1285, 1993.
- 20) Demetri GD and Elias AD: Results of single agents and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. Sarcomas Pt. II. *Hematol Oncol Clin North Am* 9: 765-785, 1995.
- 21) Bramwell VHC, <http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines/sar>, 2000
- 22) Bramwell V, Mouridsen HT, Santoro A, *et al*: Cyclophosphamide vs ifosfamide and mesna: Final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcoma. *Eur J Clin Oncol* 7: 126-131, 1989.
- 23) Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, *et al*: Synovial sarcoma: Uniform response of metastatic disease to high dose ifosfamide. *Cancer* 73: 2506-2511, 1994.
- 24) Elias AD: High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: Dose response and survival. *Semin Oncol* 25: 19-23, 1998.
- 25) Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, *et al*: High dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 13: 1600-1608, 1995.
- 26) Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, *et al*: High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 15: 2378-2384, 1997.
- 27) Schutte J, Kellner S and Seeber S: Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: experience at the West German Tumor Center, Essen. *Cancer Chemother Pharmacol* 31: s 194, 1993.
- 28) Demetri GD: High-dose ifosfamide in the treatment of sarcomas of soft tissues and bone. *Semin Oncol* 23: 22-26, 1996.
- 29) Chrustman KI, Casper ES and Schwartz GK: High-intensity scheduling of ifosfamide in adult patients with soft tissue sarcoma. *Proc ASCO* 12(abstr 1642): 470, 1993.
- 30) Tursz T: High dose ifosfamide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 23: 34-39, 1996.
- 31) Steward WP, Verweij J, Somers R, *et al*: The use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with combination chemotherapy in the treatment of advanced adult soft-tissue sarcomas: early results from the EORTC Soft-Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 31 (Suppl 2): S 241-244, 1993.
- 32) Le Cesne A, Judson I, Crowther D, *et al*: Randomised phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas; a trial of the European Organization for research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14: 2676-2684, 2000.
- 33) Chevreau C, Bui BN, Chevallier B, *et al*: Phase I-II trial of intensification of the MAID regimen with support of lenograstim (rHuG-CSF) in patients with advanced soft-tissue sarcoma (STS). *Am J Clin Oncol* 22(3): 267-272, 1999.
- 34) Barista I, Tekuzman G, Yalcin S, *et al*: Treatment of advanced soft tissue sarcomas with ifosfamide and doxorubicin combination chemotherapy. *J Surg Oncol* 73(1): 12-16, 2000.
- 35) Frustaci S, Buonadonna A, Galligioni E, *et al*: Increasing 4'-epidoxorubicin and fixed ifosfamide doses plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a pilot study. *J Clin Oncol* 15(4): 1418-1426, 1997.
- 36) Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, *et al*: Dose intensive therapy dose improve response rate—update results of studies of adriamycin and ifosfamide with growth factors in patients with untreated soft tissue sarcomas. *Proc ASCO* 16(abstr 1794), 1997.
- 37) Palumbo R, Neumaier C, Cosso M, *et al*: Dose-intensive first line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 35(1): 66-72, 1999.
- 38) Reichardt P, Tilgner J and Hohenberger P: Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 16: 1438-1443, 1998.
- 39) Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T, *et al*: for the Swiss Group for Clinical Research (SAKK). Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. *Ann Oncol* 14: 877-884, 1998.
- 40) Bokermeyer C, Franke A, Hartman J, *et al*: A phase I/II study of sequential, dose escalated, high-dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 80: 1221-1227, 1997.
- 41) Yalcin S, Gullu IH, Barista I, *et al*: Treatment of advanced refractory sarcomas with ifosfamide and

- etoposide combination chemotherapy. *Cancer Invest* 16: 297-302, 1998.
- 42) Saeter G, Talle K and Solheim O: Treatment of advanced high-grade soft-tissue sarcoma with ifosfamide and continuous etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 36: 172-175, 1995.
  - 43) Crawley Chr, Judson JR, Verrill M, et al: A phase I - II study of a 72-hour continuous infusion of etoposide in advanced soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 1: 149-154, 1997.
  - 44) Verweij J: High-dose ifosfamide for soft tissue sarcomas: set the scene, or senescence? *Ann Oncol* 9: 807-809, 1998.
  - 45) van Hoesel QGCM, Verweij J, Catimel G, et al: Phase study with docetaxel in advanced soft tissue sarcomas of the adult: EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 5: 539-542, 1994.
  - 46) Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al: Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the EORTC Soft Tissue & Bone Sarcoma group. *J Clin Oncol* 18(10): 2081-2086, 2002.
  - 47) Verweij J: Docetaxel: an interesting new drug for the treatment of head and neck cancers and soft tissue sarcomas. *Anticancer Drugs* 6(Suppl 4): 19-24, 1995.
  - 48) Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimento AG, et al: Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 19(6): 574-576, 1996.
  - 49) Patel SF, Gandhi V, Jenkins J, et al: Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 19: 3483-3489, 2001.
  - 50) Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al: Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 11(7): 1269-1275, 1993.
  - 51) Jelic S, Kovcin V, Milanovic N, et al: Randomized study of high-dose epirubicin versus high-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 33: 220-225, 1997.
  - 52) Jelic S: *Int J Clin Pharmacol Res* 19: 1129-1138, 1999.
  - 53) Budd GT, Metch B, Weiss SA, et al: Phase II trial of ifosfamide and cisplatin in the treatment of metastatic sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 31(Suppl 2): S 213-216, 1993.
  - 54) Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al: Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, ST 1571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing C-KIT (CD 117). *Proc ASCO* 20: 1a, 2001.
  - 55) Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al: STI 751, an active drug in metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST), an EORTC phase I study. *Proc ASCO* 20: 1a, 2001.

# がん骨転移の疫学

*Epidemiology of bone metastasis*

川井 章 <i>Akira Kawai</i>	中馬 広一 <i>Hirokazu Chuman</i>	伊藤 康正 <i>Yasumasa Ito</i>
山口 洋 <i>Umio Yamaguchi</i>	森本 裕樹 <i>Yuki Morimoto</i>	別府 保男 <i>Yasuo Beppu</i>

「骨・関節・靭帯」第17巻第4号 別刷

(2004年4月)

アークメディア