

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法の進歩

陳 基明

I はじめに

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(Ewing sarcoma family of tumors: ESFT)は、主として小児や若年者の骨・軟部組織に発生する小円形細胞肉腫である。染色体分析や分子生物学の進歩によって、骨ユーイング肉腫、骨外性ユーイング肉腫、Primitive neuroectodermal tumor (PNET), Neuroepithelioma, Askin 腫瘍では、t(11;22)(q24;q12)による *EWS/FLI1* キメラ遺伝子などの共通の染色体転座を有することが明らかとなり¹⁾、これらは一連の疾患として、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) と呼ばれる。

ここでは、これまでの限局性、転移性 ESFT に対する化学療法の進歩を中心に現在の治療成績、さらに、今後、期待される新規薬剤について述べる。

II 症状・診断・病期・予後因子

初発症状は原発部位の腫脹と疼痛である。初期は、間欠的な疼痛で始まり、次第に持続的になる。間欠的疼痛時や腫瘍が触知しにくい腸骨部位などは、診断が遅れることがある。腫瘍が脊椎に発症すると、歩行障害や膀胱直腸障害が出現し、緊急椎弓切除や放射線照射が必要となる例もある。発症は10歳代が多いため、痛みがあっても運動中の骨折や成長時の痛みと間違えられることがある。転移例などで病期が進むと、微熱や食欲不振などの非特異的な症状が出現する。発症部位は、四肢41%、骨盤25%、肋骨12%、椎体8%、肩甲骨4%、頭蓋骨4%である。転移部位は、肺、骨、骨髄が多く、リンパ節、肝臓、中枢神経等は、ま

れである。

診断には、病理組織学診断に加え、*EWS-FLI1*, *EWS-ERG* などのキメラ遺伝子 (表1) が用いられ、75-95%の陽性率で診断に有用である。これらのキメラ遺伝子は、転写因子活性を有しており、腫瘍の発生や浸潤や転移に関与するものと考えられている²⁾。

病期分類は、主に限局性と転移性に分類される。限局例、転移例の頻度は、それぞれ75%、25%である。限局性：骨ユーイング腫瘍では、臨床的及び画像診断により、腫瘍が原発部位または、所属リンパ節を超えて広がっていない場合は、その腫瘍を限局性と定義する。しかし、隣接する軟部組織に浸潤している可能性はある。骨外性ユーイング腫瘍は横紋筋肉腫の病期分類を用いて次のように分類されている。グループI：組織学的全摘除、グループII：顕微鏡的腫瘍残存 (遺残)、グループIII：肉眼的腫瘍残存 (遺残)。転移性：臨床的及び画像診断により遠隔部に転移があるものを転移性と定義する。通常用いられている病期分類では、転移性または病期4またはグループIVにあたる。

予後不良因子は、発症部位が体幹部、骨盤、年齢が15歳以上、腫瘍量が200 ml以上、遠隔転移例、血清LDH値が高値、化学療法の反応性、診断時から2年以内の再発例などが挙げられる。

III 化学療法の位置づけ

本症は、全身性の疾患であり、診断時に遠隔転移の所見が明らかでなくても、微小転移があると考えるべきで、まず、全身化学療法により微小転移のコントロール、原発部位の腫瘍縮小を図り、外科切除及び放射線照射により局所コントロールを図ることである。

表1 ESFTにおける染色体転座とキメラ遺伝子

Translocation	Gene fusion	% of tumors with EWS gene rearrangement
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWS-FLI 1</i>	85
t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-ERG</i>	10
t(7;22)(p22;q12)	<i>EWS-ETV 1</i>	rare
t(17;22)(q12;q12)	<i>EWS-EIAF</i>	rare
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWS-FEV</i>	rare

全身化学療法が導入される以前までは、5年全生存率は10%以下であったが、1960年代にウィルムス腫瘍や横紋筋肉腫の予後が化学療法によって改善されるようになったことから、ESFTにも化学療法が行われるようになり予後の改善が認められてきた。

1973年に米国で初めてCCG(Children's Cancer Group)とPOG(Pediatric Oncology Group)による全国規模のプロトコルスタディ(Intergroup Ewing Sarcoma Study;IESS)が始められた。ヨーロッパでも1980年代初頭から多施設共同研究CESS(Cooperative Ewing's Sarcoma Study)が開始された。化学療法、外科療法、放射線療法などの集学的治療の進歩により欧米のESFTの治療成績は着実に向上し、現在、限局性では約60-70%の5年生存率を得られるレベルに達している。

IV 限局例に対する化学療法(表2)

現在、利用可能な薬剤の内、ESFTに対して有効性が高い薬剤は、doxorubicin(DXR), cyclophosphamide(CPA), vincristine(VCR), ifosfamide(IFM), etoposide(VP16), actinomycin D(ACT)の6剤である。cis-platinum(CDDP)やcarboplatin(CBDCA)などのプラチナ製剤は、ESFTに対しては有効性が低く、これらを使用することの有効性は証明されていない。

米国では、1960年代までは、局所に対する手術療法、放射線照射のみにより治療されていたが、90%以上は他部位に転移し死亡していた。1972年からIESS Iが開始され、限局例に対しVCR, ACT, CPA(VAC)とVAC+Whole lung irradiation

(WLI)とVAC, DXR(VACD)の比較試験³⁾が行われ、5年無病生存率(Event Free Survival, EFS)において、それぞれ24%, 44%, 60%とVACDの有効性が明らかとなり、DXRの有効性が証明された。さらにIESS IIでは、VACDのDXRを60 mg/m²と75 mg/m²と比較検討した結果、5年EFSは、それぞれ56%と73%で、DXRを増量することにより治療成績は改善し、DXRのdose intensityが証明された。

1988年12月から1992年11月までNCI(National Cancer Institute)ではNCIプロトコルINT-0091(CCG-7881/POG-8850)を前向き臨床研究⁴⁾として行った。これまでのVACD単独とVACDとIFM, VP-16(IE)を交互に行う治療を前方視的無作為比較試験として、非遠隔転移例398人、遠隔転移例120人に対して施行した。治療は、各コースを3週毎に行い、12週目に局所コントロールとして外科手術を行い、合計17コース、49週の治療である。尚、DXRの総投与量が375 mg/m²に達した時にDXRをACTに変更する。限局例では、VACD単独とVACD, IEの交互療法では、5年EFSが54%対69%(P=0.005)とVACD, IEの交互療法の有効性が証明された。

一方、欧州では、1981年からCESS-81が開始された。CESS-81ではVCR, ACT, CPA, DXR(VACD)レジメンで93例の限局性腫瘍に対して治療を行い、5年EFSは55%であった。腫瘍量が100 ml以上であれば、予後不良であることや化学療法による組織壊死率が予後に影響することが明らかとなった。CESS-86⁵⁾では、腫瘍量を100 ml以上または、体幹に発症した症例は

表2 限局性 ESFT に対する治療成績

研究名(文献)	患者数	治療レジメン	5年無病生存率(%)	評価
IESS 研究				
IESS- I (1973-1978) ³⁾	342	VAC	24	DOXは有効であった。 骨盤部位は予後不良 全肺照射の効果？
		VAC+WLI	44	
		VACD	60	
IESS- II (1978-1982)	214	VACD-HD	73	強力な化学療法は有効
		VACD-MD	56	
First POG-CCG(1988-1993)	NA	VACD	53	Ifosfamide と Etoposide の組み合わせは有効
		VACD+IE	68	
Second POG-CCG(1995-1998)	492	VDC+IE 48weeks	75	標準的治療群と治療期間短縮群とは有意差は認めず
		VDC+IE 30weeks	76	
INT-0091 ⁴⁾ (CCG-7881/POG-8850)	398	VACD	54	標準的治療群に Ifosfamide と Etoposide を加えることは有効
		VACD+IE	69	
St. Jude 研究				
ES-79(1978-1986)	52	VACD	82% < 8cm	腫瘍体積は予後因子となる
ES-87(1987-1991)	26	IEによる初期治療	臨床効果 96%あり	IEの組み合わせは非常に有効
EW92(1992-1996)	34	VCDIE×3 VCD/IE	78%	治療強化により腫瘍径 8 cm の大小は予後因子とはならない
CESS 研究				
CESS-81 (1981-1985)	93	VACA	腫瘍体積：80% < 100 ml 31% > 100 ml 残存腫瘍組織：79% < 10% 31% > 10%	腫瘍体積が 100 ml の大小と治療後組織奏効率が予後因子となる
CESS-86 ⁵⁾ (1986-1991)	301	SR:VACA	52%	高リスク患者に対し IFO に変更 腫瘍体積 200 ml 以上は予後不良 原発部位が最も重要な予後因子
		HR:VAIA	51% (10years)	
UKCCSG/MRC 研究 ET-1(1978-1986)	120	VACA	36%	大量アルキル化剤投与が重要である
			Extr. 52%	
			Axial 38%	
ET-2 ⁶⁾ (1987-1993)	201	VAIA	62%	大量アルキル化剤投与が重要である
			Extr. 73%	
			Axial 55%	
EICESS 研究				
EICESS-92 ⁷⁾ (1992-1999)	647	SR:VAIA/VACA	68%/67%	腫瘍体積 100 ml 以上と腫瘍組織反応性
		HR:VAIA/EVAIA	44%/52%	

DFS, disease free survival; VAC, Vincristine, ActinomycinD, cyclophosphamide; VACD, Vincristine, ActinomycinD, cyclophosphamide, doxorubicin; VCDIE, Vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, etoposide; ESFT, Ewing sarcoma family of tumors; WLI, whole lung irradiation; HD, high dose; MD, moderate dose; IFOS, ifosfamide; ETO, etoposide; IE, ifosfamide and etoposide; SR, standard risk; HR, high risk; VAID, Vincristine, ActinomycinD, ifosfamide, doxorubicin; EVAID, etoposide, Vincristine, ActinomycinD, ifosfamide, doxorubicin; NA, not available

「high risk (HR)」(n=241)とし、四肢発症例は「standard risk (SR)」(n=52)とリスクを分類した。SRの限局例にVACD療法、HRの限局例にVCR, ACT, IFM, DXR (VAID)療法を3週毎に12コースを施行した。SR-VACD療法では5年EFSが52%、HR-VAID療法では5年EFSが51%であった。治療中に死亡した症例は6人(2%)で、4人(1.3%)が二次がんを発症した。

1978年からUKCCSG/MRCでのET-1ではVACDによる治療を行い、原発部位での予後因子(四肢>体幹>骨盤)が明らかとなった。1987年からのET-2⁶⁾ではVAIDによる治療で5年EFSが改善した事により大量のアルキル化剤の投与の重要性が明らかとなった。

1992年からCESSとUKCCSG/MRC (United Kingdom Children Cancer Study Group/Medical

research council) との共同臨床研究 EICESS (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma)92 が開始され、最近成績が報告⁷⁾された。四肢原発で腫瘍量が 100 ml 以下を SR、体幹原発か腫瘍量が 100 ml 以上を HR としてリスク分類を行い、SR 群を VAIA と VACA とに振り分け、HR 群を VAIA と EVAIA とに振り分け、それぞれを比較検討した。SR の VAIA 群と VACA 群の 5 年無病生存率は 68% と 67% と有意差は無かったが、VACA 群に血液学的有害事象が多くみられた。限局例 HR 群での VAIA 群と EVAIA 群とを比較すると 5 年無病生存率は、それぞれ 44% と 52% であった。これにより限局例 HR 群で、VAIA 群に etoposide (VP16) 加えることにより生存率が上昇することが証明された。今後限局例 HR 群では、IFM と VP-16 を組み合わせた治療が推奨される。

これら欧米での臨床試験により限局性腫瘍に対する標準的化学療法は、VCR DXR, CPA, ACT, IFM, VP16 の 6 剤のなかで 4~6 剤を組み合わせた多剤併用化学療法が広く受け入れられ、これらの化学療法と適切な局所療法(手術療法, 放射線療法)により骨盤原発を除く限局例の約 60-70% が治癒に至るようになった。

最近、COG において G-CSF を併用することで治療間隔を短縮し治療成績を改善する臨床研究⁸⁾が行われた。587 人の限局例に対し G-CSF を併用し、治療間隔を 2 または 3 週で VCD-IE を行った。5 年無病生存率は 76vs65% ($p=0.026$) と治療間隔を 2 週に短縮した方が有意に治療成績は良く、米国では標準治療として行われるようになってきている。

V 転移例に対する化学療法 (表 3)

現時点での転移性腫瘍に対する満足すべき結果を得るような標準的治療は存在しない。これまでの米国での化学療法のための治療成績は、IESS I-II では、VACD 療法では 5 年 EFS が 30% と不良である³⁾。さらに前述の NCI protocol INT-0091⁴⁾の転移例の治療成績では、VACD 単独と VACD, IE の交互療法では、5 年 EFS は、両群

とも 22% と不良で IE を加えることの有用性は認められなかった。

欧州では、ET-1 では VACD では 5 年 EFS は 9%、ET-2 での VAID では 23% と十分な成績ではなかった。前述したが、EICESS92 臨床研究⁷⁾では、HR 群で、転移の有無で分類すると転移性群では、VAIA 群に etoposide (VP16) を加えたが、有効性は証明できなかった。

Meiser 等⁹⁾は、転移性 60 例に対し、標準的な VDC-IE 投与量に薬剤を増量し治療を行ったが、6 年無病生存率は 28%、7% に治療関連死を認め、9% に二次がんを発症した。投与量を増量することは、標準治療と比較し無効であったと報告している。

一方、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法も数々の施設、研究グループで報告されているが、EFS を改善するというエビデンスは、証明されていない。移植源の幹細胞には、自家骨髄や自家末梢血が用いられていることが多く、前処置には、melphalan (Mel), busulfan (Bu) や thiotepa などの大量アルキル化剤が使用されている。さらに全身放射線照射 (TBI) を併用している症例も散見される。

Meyers ら¹⁰⁾は、23 人の初診時、骨、骨髄に転移のある患者に大量の Mel, VP16, TBI の併用する研究を行った。最初に 5 コースの CPA, DXR, VCR と交互に行い末梢血幹細胞を採取し大量の Mel, VP16, TBI の併用する治療を行った。2 年無病生存率は 20% と低く、大量の Mel, VP16, TBI の効果は認められなかった。

Burdach ら¹¹⁾は、Meta EICESS 研究において Tandem Mel/VP16 (Tandem ME) と Hyper Mel/VP16/TBI (Hyper ME) を比較検討した。Hyper ME の初期治療として VAIA (VCR, DXR, IFM, ACT) 6 人、EVAIA (VP16, VCR, IFM, DXR, alternating with ACT) 10 人、IFM, VP16, CBDCA が 7 人、Tandem ME の初期治療として EVAIA が 19 人、IFM, VP16, CBDCA が 3 人、VIDE (VCR, DXR, IFM, VP16) 2 人に施行しそれぞれ Hyper ME, Tandem ME 自家幹細胞移植 (ASCT) を行った。5 年 EFS は、Hyper ME,

表3 造血幹細胞を併用した大量化学療法の治療成績

報告者(文献)	年	患者数	適応	移植時状況	移植前 化学療法	移植前処置	幹細胞種類	治療結果(%)
Landenstein et al	1995	63	High risk	CR1 (32) CR2(31)	CAV±DI	Variable	ABMT (45) APBSC (10) Both (6)	5y-DFS 21
EBMTR(1982-1992)								
Stewart et al	1996	13	Bulky Relapsed Metastatic	CR1 (3) PR1 (6), PD(1) PR(1), CR2(1)	CAVD±EICis	Mel±TBI	ABMT (9) ABSCT (1) Both (3)	5y-DFS 15
Atra et al	1997	18	Poor risk	Variable	Variable	Bu/Mel	ABMT (7) ASCT (7), Both(4)	3y-DFS 65
Paulussen et al	1998	36	Metastatic	CR (20) PR (13)	AVDI±E	Mel/E±Carbo ±TBI	ASCT(25), ABMT(5) AlloBMT (4)	4y-DES 23
EICESS(1990-95)								
Laws et al	1999	25	Multifocal Relapse	Variable	Variable	Mel/E+TBI ±IL2	ABMT (2) ASCT (23)	
Hawkins et al	2000	16	Recurrent(14) Metastatic (2)	CR1 (2) CR2(10), CR3(1) PD (2), PR (1)	Variable	Bu/Mel/TT+SCT(7) Bu/Mel/TT+SCT +TBI+SCT(9)/Sib	ASCT (14) AlloSCT (1) BMT (1)	
Myers et al ¹⁰⁾ CCG	2001	32	Bone or BM metastasis	CR VGPR	CAV/IE	Mel/E+TBI	ASCT	2y-DES 24
Schleimacher et al	2003	172	Nonmetastatic	NS	CAVD	NA	ABMT or ASCT (metastatic patient only)	
Burdach et al ¹¹⁾	2003	54	Multi focal	NA	Variable	Mel/E + TBI Mel/E × 2	ABMT ASCT	
Oberlin et al ¹²⁾	2006	75	Metastatic	NA	CAIE	Bu/Mel	APBSCT (58), ABMT (13) APBSCT + ABMT (4)	5y-DEF 47
Gardner et al ¹³⁾	2008	116	Nonmetastatic(27) Metastatic (55) Recurrent(27)	CR (57) PR (49) SD (8) PD (2)	Variable	C/E + TBI Mel/E + TBI Bu/Mel, Bu/C	APBSCT (84), ABMT (26)	5y-DEF 49(N-meta) 5y-DEF 34(Meta) 5y-DEF 14(Recu)
Rosenthal et al ¹⁴⁾	2008	20	Metastatic Recurrent	CR (4) PR (15) PD (1)	Variable	1st:Bu/Mel, Mel/Carb 2nd:Bu/Mel, C/E/Cabo	APBSCTPD (1)	3y-DFS 47

A, doxorubicin; ABMT, autologous bone marrow transplant; APBSCT, autologous peripheral blood stem cell; ASCT, autologous stem cell transplant; Bu, busulfan; C, cyclophosphamide; Cis, Cisplatin; Carbo, carboplatin; D, dactinomycin; E, etoposide; I, ifosfamide; Mel, melphalan; NA, not applicable; NS, not specified; TBI, total body irradiation; TT, thiotepe; V, vincristin; VGPR, very good partial remission

Tandem ME では、それぞれ 22%と 29%で有意な差を認めず、ASCT の有効性は証明できなかった。

最近、Oberlin ら¹²⁾ は、75 例の転移例に対し移植前処置に大量 Bu に Mel を併用した ASCT の成績を報告した。5 年無病生存率(EFS)は 47%であった。肺のみ転移の 44 例は 52%、骨のみ転移の 22 例は 36%であった。骨髄転移のあった 23 例のうち生存例は 1 例のみであった。予後因子を多変量解析すると、年齢が 15 歳以上、診断時の発熱、骨髄転移が予後不良因子であった。このこ

とから、肺のみ、骨のみの転移であれば、大量化学療法は有効と考えられると報告している。

Gardner ら¹³⁾ は、ファーストラインとして ASCT を受けた 80 例、再発後、受けた 36 例に関して多施設での後方視的解析を報告している。ASCT の前処置は、TBI に CPM+etoposide を加えるか、etoposide と Mel を加えた治療を行っている。ASCT の限局例で、ファーストラインで ASCT を受けた例の 5 年 EFS は、49%、転移例では 34%であった。診断時、限局例で、その後、再発した例の 5 年 EFS は、14%と非常に不

良であった。この研究では、これまでの移植を用いない化学療法の成績と大きな違いはない結果であったと報告している。

Rosenthal ら¹⁴⁾は、20例の転移例または再発例に Tandem ASCT を13例、1回みの ASCT は7例であった。1回目の ASCT の前処置は、BU/Mel が11例、Mel/CBDCA が9例、2回目の前処置は、Mel/CBDCA/CY または、Etoposide などであった。治療関連死は、2回目 ASCT 中に1人であった。治療成績は、1年の OS は、60%、3年の OS は、45%であった。Burdach 等¹¹⁾も報告しているが、集積症例数が少なく、評価は難しいが、比較的安全に Tandem ASCT を行うことが、可能であった。

このように、一部の報告では、ASCT を併用し比較的良い成績が得られているが、ほとんどの報告は、2~5年 EFS は20~30%程度で、未だに予後は不良である。

一方、このような難治性 ESFT に対し Allo SCT 例も報告されており、一時的に腫瘍の縮小を認めたことが報告^{15,16)}されている。細胞障害性 T 細胞による graft vs. tumor effect が考えられ、今後、新たな SCT の選択肢として症例の集積が望まれる。

VI 再発例に対する化学療法

再発をきたした症例の予後は不良である。Rodriguez-Glindo ら¹⁷⁾は、再発例で、診断後2年以降の再発例の5年全生存率は35%であるが、2年以内の再発は5%と非常に予後は不良となる。肺の再発は、全肺照射を追加することで予後の改善が図れる。Shankar ら¹⁸⁾は、治療後の寛解状態が長期間であれば予後は比較的良いが、治療中の再発は、非常に予後は不良とあると報告している。

再発例に対しての確立された治療法は存在していない。これまで行われてきた治療法が選択され、再発部位に対して、放射線治療や外科治療が行われている。一部、治療に反応する群も存在するが、前述したように予後は不良である。しかし、Kung ら¹⁹⁾、Winkle ら²⁰⁾は、症例数は少ないが

IFM, CBDCA, VP-16 (ICE 療法) を難治性、再発性小児固形腫瘍に行い有効と報告している。Baker ら²¹⁾は、再発後の化学療法に関しては、VDC-IE, VACIM, VDC-A, VDC-A-M (V : VCR, D : DXR, C : CPM, I : IFM, E : VP-16, A : ACT, M : methotrexate) が選択され、化学療法の反応性が良好であった27例中13例に造血幹細胞移植を施行している。この27例の分析では、造血幹細胞移植を施行した13例と施行しなかった14例を比較すると、5年の PFS (Progression free survival) は、それぞれ、61%と21% (P=0.018)、OS (Over all survival) は77%と21% (P=0.018) とも有意差を認めている。この結果から再発例でも、その後の化学療法に反応性が良い症例では、造血幹細胞移植を施行する事の有効性を報告している。

VII 新規抗がん剤

これまで述べてきた有効な薬剤以外の新規開発薬剤を用いた臨床研究が行われている。

(a) CPM と Topotecan (TOPO)

アルキル化剤の CPM とトポイソメラーゼ1阻害剤の Topotecan を併用した臨床研究^{22,23)}が行われている。これらの臨床研究では、TOPO 単剤では、効果が少ないが CPM と TOPO の併用療法は効果を認めており、COG²⁴⁾では、限局例にこれまでの標準治療に TOPO を組み入れた Phase III 臨床研究が予定されている。

(b) Temozolomide と irinotecan

Irinotecan は、トポイソメラーゼ1阻害剤として、様々な成人、小児の固形腫瘍に対して用いられている。Temozolomide は、アルキル化剤で irinotecan の効果を増強²⁵⁾することが知られている。Phase I 臨床研究²⁶⁾では、再発例7例のうち1例が CR、1例が PR に至った。最近の Review²⁷⁾では、再発14例の内、1例が CR、3例が PR、3例が minorR に至ったと報告している。現在、Phase II 臨床研究が行われており、さらに、肺転移を認める症例に対し aerosolised lip-

osomal camptothecin (L9-NC) に Temozolomide を併用した Phase I / II 臨床試験²⁸⁾ (NCT 00492141) が行われており期待される。

(c) Gemcitabine (G) と Docetaxel (D)

Gemcitabine と Docetaxel は、それぞれ単剤で骨腫瘍や、軟部腫瘍に対してのセカンドライン治療として用いられている。この2剤の併用時には、gemcitabine は、ヌクレオチドを枯渇させ、DNA の合成阻害を起こし、docetaxel は、細胞分裂に関与する微小管のはたらきを阻害して、がん細胞をアポトーシスに導く作用²⁹⁾がある。最近、The Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration (SARC) から gemcitabine の単剤投与より G/D の併用療法が生存率の改善に効果があったことが報告³⁰⁾されている。

(d) Trabectedine

Trabectedine は、ホヤ由来のテトラヒドロキノリンアルカロイドで、DNA の小さな溝に選択的に結合し、細胞周期の G2-M を遮断することで効果を発揮する³¹⁾。これまで、メラノーマ、肺の非小細胞癌や卵巣癌に効果が認められていたが、軟部肉腫に対しての効果も報告された。Phase II 研究では、4 例の再発 ES/PNET で 1 例、PR が得られたと報告³²⁾されている。

VIII 分子標的薬剤

(a) Insulin-Like Growth Factor (IGF) 阻害剤

IGF、とくに IGF- I は、ES/PNET、乳がん、大腸癌等を含む様々な腫瘍に対する増殖の関与している因子であることが報告³³⁾されている。IGF- I が、IGF- I receptor (IGF-IR) に結合すると、Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) が活性化され、細胞増殖、自動再生やアポトーシスの抑制が起こる。*In-vitro* において ESFT に発現している IGF-IR に対するモノクローナル抗体を用いた治療が研究されている。ADW742 は、低分子蛋白の IGF-IR 阻害剤として作用し、さらに、DOX や VCR や imatinib と併用すると効果が増強することが報告³⁴⁾されている。

(b) Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition

mTOR は、マクロライド系抗生物質ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たしている。mTOR は、PI3K-AKT により情報伝達の中心的役割を果たす。ES/PNET では、rapamycin を用いた mTOR 阻害作用は、*EWS-FLII* の発現量を減少させ、G1 細胞周期を停止させ、細胞増殖を抑制することが認められたと報告されている³⁵⁾。mTOR 阻害薬がシクロスポリン、タクロリムスに続く第3の免疫抑制剤として米国で用いられており、最近は、このように抗腫瘍薬としての作用が明らかとなり臨床試験が海外で行われている。

(c) Fenretinide (FRN)

レチノイドは、ビタミン A の誘導体で、細胞の増殖分化に重要な役割をしている。ヌードマウスにおいて ESFT 細胞株に FRN を投与することにより腫瘍増殖が抑制されたことを報告³⁶⁾された。Phase I 研究が高リスクの小児及び若年成人固形腫瘍患者に行われ、安全性が報告³⁷⁾され、高リスク ES/PNET 患者に対し、病状の進行を抑える作用がある事が報告³⁸⁾された。英国では、Phase II が予定されている。

(d) Bisphosphonate (BPs)

骨代謝作動薬である Bisphosphonate (BPs) は、乳がん、乳がん、前立腺がんなどの骨転移などに効果を認めている。最近、ES/PNET 細胞株³⁹⁾で、BPs の直接の抗腫瘍効果や細胞障害性が報告され、BPs と DOX の併用効果も報告⁴⁰⁾されている。BPs の新しい Zoledronic acid は、ES/PNET の増殖を抑えるだけでなくアポトーシスに誘導したり腫瘍細胞を溶解したりすることも報告⁴¹⁾されており、今後の研究に期待したい。

(e) 免疫療法

腫瘍特異的抗原や腫瘍関連抗原は、特別な免疫学的応答を引き起こすが、それに続く強力な化学

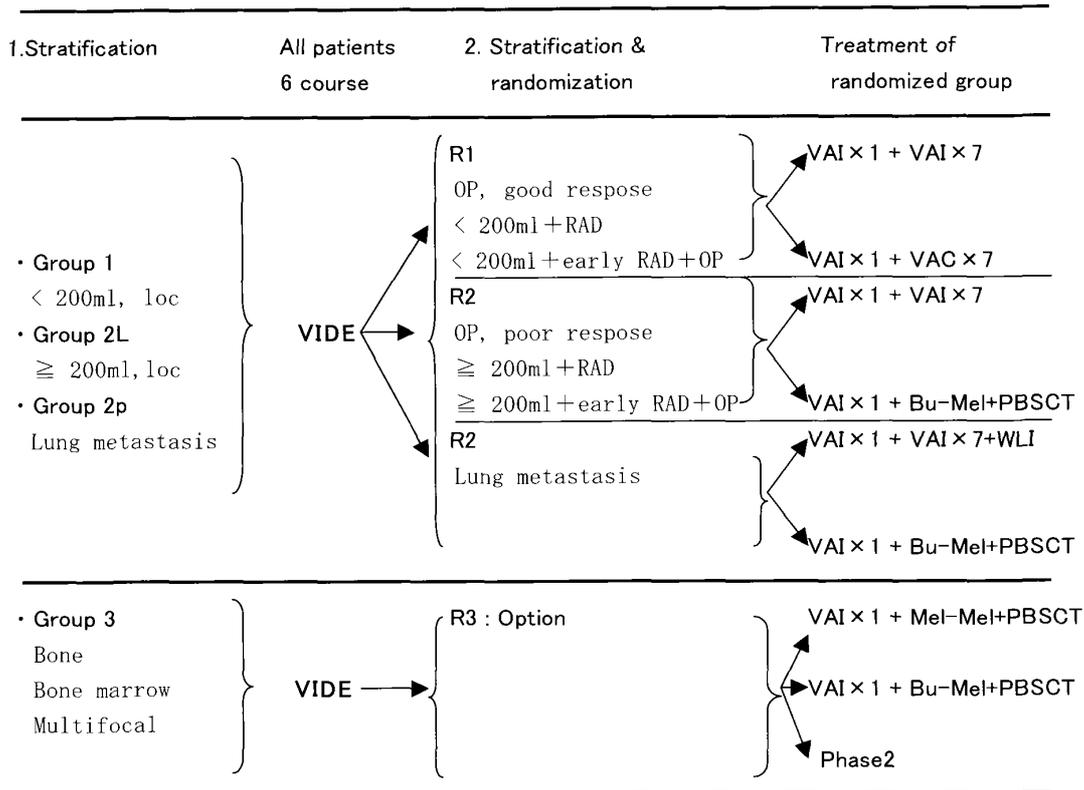


図1 Euro-E.W.I.N.G. 99 臨床試験

VIDE (Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicin, Etoposide), VAI (Vincristine, Actinomycin D, Ifosfamide), VAC (Vincristine, actinomycin D, Cyclophosphamide), WLI (Whole Lung Irradiation), Bu (Busulfan), Mel (Melphalan), OP; Surgery, RAD; Radiation

療法による免疫抑制等が問題となる。腫瘍ワクチンは、Tリンパ球の細胞障害性のコントロールを行い、樹状細胞は、細胞障害性T細胞を活性化し、いくつかの固形腫瘍において効果的な免疫応答を得ると言われている。最近、マウスモデルにおいてES/PNETに対し、樹状細胞が細胞障害性T細胞を活性化し、効果を認めたという報告⁴²⁾がされた。また、再発または、転移性ES/PNET(10例の横紋筋肉腫、胞巣型を含む)の30例に対し腫瘍特異的ペプチドを用いた樹状細胞の治療研究⁴³⁾を行った。5年の全生存率は43%と良好で、毒性も最小限であった。このように治療成績が良かったのは、症例の選択による可能性もあるが、今後、期待できる治療法の一つである。

IX 今後の展望

本邦では、2004年12月から日本ユーイング肉

腫研究グループ(JESS: Japan Ewing Sarcoma Study Group)による施設限定の「限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法の第II相臨床試験」が開始され、2008年5月末に予定登録数に達し終了した。限局例に対しVDC-IE (VCR, DXR, CPM-IFM, VP-16)療法を施行した前方視的研究である。また、現在、2001年から米国、欧州との大規模共同臨床研究EURO-E.W.I.N.G. 92⁴⁴⁾(図1)が、限局例、転移例を含めた1200例を目標に行われている。多剤併用化学療法としてVIDE (VCR, IFM, DXR, VP-16)を6コース施行後、リスクにより治療法を層別化し、さらに2つの治療アームに分け造血幹細胞移植を含めたrandomizationが行われている。

これら2つの臨床研究の結果が期待され、今後、さらに新規薬剤、分子標的治療法を含めた限局例、転移例に対する治療戦略の開発が望まれる。

文 献

- 1) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al: The Ewing family of tumors: A subgroup Of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331 : 294-299, 1994
- 2) Zoubek A, Ladenstein R, Winhager R et al: Predictive potential of testing for bone marrow involvement in Ewing tumor patients by RT-PCR: a preliminary evaluation. *Int J* 79 : 56-60, 1998
- 3) Burgert EO Jr, Nesbit NE, Garnsey LA, et al: Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IEES-II. *J Clin Oncol* 8 : 1514-1524, 1990
- 4) Grier H, Krailo M, Tarbell N, et al: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Eng J Med* 348 : 694-701, 2003
- 5) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al: Localized Ewing tumor of bones: Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol* 19 : 1818-1829, 2001
- 6) Craft AW, Cotterill S, Bullimore JA, et al: Long-term results from the first UKCCSG Ewing's tumor study (ET-1). *Eur J Cancer* 33 : 1061-1069, 1997
- 7) Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al: Results of the EICES-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 26 : 4385-4393, 2008
- 8) Womer RB, West DC, Krailo MD, et al: For the Children's Oncology Group AEWS0031 Committee. Randomized comparison of every-two-week v every-3-week Chemotherapy in Ewing Sarcoma Family Tumor (ESFT) (abstract 10504). *J Clin Oncol*; 26(Supple), 2008
- 9) Miser JS, Goldsby R, Chen S, et al: Treatment of metastatic Ewing sarcoma/ primitive neuroectodermal tumor of bone: Evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy - a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 49 : 894-900, 2007
- 10) Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al: High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 19 : 2812-2820, 2001.
- 11) Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws H. J, et al: High dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *J Clin Oncol* 21 : 3072-3078, 2003
- 12) Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al: Impact of High-Dose Busulfan Plus Melphalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumors: A Study by the Societe Franc, aise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 24 : 3997-4002, 2006
- 13) Gardner SL, Carreras J, Boudreau C, et al: Myeloablative therapy with autologous stem cell rescue for patients with Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 41 : 867-872, 2008
- 14) Rosenthal J, Bolotin E, Shakhnovits M, et al: High-dose therapy with hematopoietic stem cell rescue in patients with poor prognosis Ewing family tumors. *Bone Marrow Transplant* 42 : 311-318, 2008
- 15) Koscielniak E, Gross-Wieltsch U, Treuner J, et al: Graft-Versus-Ewing Sarcoma Effect and Long-Term Remission Induced by Haploidentical Stem-Cell Transplantation in a Patient With Relapse of Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 23 : 242-244, 2005
- 16) Lucas KG, Schwartz C, Kaplan J.: Allogeneic stem cell transplantation in a patient with relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr blood Cancer* 51 : 142-144, 2008
- 17) Rodriguez-Glindo C, Billups CA, Kun LE, et al: Survival after recurrence of Ewing Tumors -The St. Jude Children's Research Hospital Experience. 1979-1999. *Cancer* 94 : 561-568, 2002
- 18) Shankar AG, Ashley S, Craft AW, et al: Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr oncol.* 40 : 141-147, 2003
- 19) Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al: Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recur-

- rent malignant solid tumor of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I / II study. *J pediatr Hematol Oncol*, 17 : 265-269, 1995
- 20) Winkle PV, Angiolillo A, Krailo M, et al: Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The children's Cancer Group (CCG) Experience. *Pediatr Blood Cancer*, 44 : 338-347, 2005
- 21) Baker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, et al: Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J. Clin. Oncol*, 23 : 4354-4362, 2005
- 22) Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, et al: Intensive Therapy With Growth Factor Support for Patients With Ewing Tumor Metastatic at Diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457-A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 24 : 152-159, 2006
- 23) Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*, 47 : 795-800, 2006
- 24) National Cancer Institute, US national Institute Health, Phase III randomized study of doxorubicin hydrochloride, cyclophosphamide, vincristin, etoposide, and ifosfamide with versus without topotecan hydrochloride in patients with newly diagnosis localized ewing's sarcoma. Available from: URL: http://www.cancer.gov/clinical_trials/cog-AEWS0531.
- 25) Houghton PJ, Stewart CF, Cheshire PJ et al: Antitumor activity of temozolomide combined with irinotecan is partly independent of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair phenotypes in xenograft models. *Clin Cancer Res* 6 : 4110-4118, 2000
- 26) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al: Phase I Trial of Temozolomide and Protracted Irinotecan in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 10 : 840-848, 2004
- 27) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al: Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 48 : 132-139, 2007
- 28) Aerosol L9-NC and Temozolomide in Ewing's Sarcoma (2005-0889). National Cancer Institute, US National Institute of Health, Available from: URL: http://www.cancer.gov/clinical_trials.
- 29) Nabid F, Willert K, Patel SR, et al: Combination of Gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 113 : 419-25, 2008
- 30) Maki RG, Wathen K, Patel SR, et al: Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *J Clin Oncol* 25 : 2755-2763, 2007
- 31) Lau L, Supoko JG, Blaney S, et al: For the Children's Oncology Group. A phase I and pharmacokinetics study of Ecteinascidin-743 (Yondelis) in children with Refractory solid tumors. A Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 11 : 672-677, 2005
- 32) Royle R, Seddon B, McTiernan A: Experience of the use of Trabectedin (ET-743, Yondelis) in 21 patients with pre-treated advanced sarcoma from single center. *Clin Oncol* 19 : 572-576, 2007
- 33) Sachdev D, Yee D.: Disrupting insulin-like growth factor signalling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther*. 6 : 1-12, 2007
- 34) Martins AS, Mackintosh C, Martin DH, et al: Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway Inhibition by ADW742, Alone or in Combination with Imatinib, Doxorubicin, or Vincristine, Is a Novel Therapeutic Approach in Ewing Tumor. *Clin Cancer Res* 12 : 3532-3540, 2008
- 35) Mateo-Lozano S1,2, Tirado OM, I Notario V.: Rapamycin induces the fusion-type independent downregulation of the EWS/FLI-1 proteins and inhibits Ewing's sarcoma cell proliferation. *Oncogene* 22 : 9282-9287, 2003
- 36) Myatt S, Redfern C, S Burchill S.: p38MAPK-Dependent Sensitivity of Ewing's Sarcoma Family of Tumors to Fenretinide-Induced Cell Death. *Clin Cancer Res* 11 : 3136-3148, 2005
- 37) Garaventa A, Luksch R, Piccolo M, et al.: Phase I Trial and Pharmacokinetics of Fenretinide in Children with Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 9 : 2032-2039, 2003

- 38) Villablanca JG, Krailo MD, Ames MM, et al: Phase I Trial of Oral Fenretinide in Children With High-Risk Solid Tumors: A Report From the Children's Oncology Group (CCG 09709). *J Clin Oncol* 24 : 3423-3430, 2006
- 39) Sonneman J, Eckervogt V, Truckenbrod B, et al: The Bisphosphonate pamidronate is a potent inhibitor of Ewing's sarcoma cell growth in vitro. *Anticancer Drugs* 14 : 767-771, 2003
- 40) Kubo T, Shimose S, Matsuo T, et al: Efficacy of a nitrogen-containing bisphosphonate, minodronate, in conjunction with a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor or doxorubicin against malignant bone tumor cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 62 : 111-116, 2008
- 41) Zhou Z, Guan H, Duan X, et al: Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing sarcoma. *Cancer* 104 : 1713-1720, 2005
- 42) Guo W, Guo Y, Tang S, et al: Dendritic Cell-Ewing's Sarcoma Cell Hybrids Enhance Antitumor Immunity. *Clin Orthop Rel Res* 466 : 2176-2183, 2008
- 43) Mackall CL, Rhee EH, Read EJ, et al: A pilot Study of Consolidative Immunotherapy in Patients with High-Risk Pediatric Sarcomas. *Clin Cancer Res* 14 : 4850-4858, 2008
- 44) Juergens C, Weston C, Lewis I, et al: Safety assessment of intensive induction with Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicin, and Etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing Tumors in the EURO-E. W. I. N. G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*, 47 : 22-29, 2006