

原 著

当院にて7年間に経験した思春期・若年成人発症横紋筋肉腫20例

渡辺 温子¹⁾²⁾, 細野 亜古¹⁾, 河本 博¹⁾³⁾, 辻 尚子¹⁾, 牧本 敦¹⁾

要 旨

思春期・若年成人横紋筋肉腫(RMS)20例(15-39歳)について, 臨床的特徴および集学的治療の有効性と安全性を後方視的に考察した. 小児期発症のRMSに比し, 予後不良因子が多く, 全生存割合は55%(観察期間8-62か月)であった. 小児領域で標準的に用いられる初期化学療法に対し, 88%で一時奏効を得たが7例が早期に再発した. 小児型レジメンの有効性が示唆されつつも, 注意深い観察と更なる治療開発が望まれる.

Key words: 横紋筋肉腫, 思春期・若年成人, 生存割合, 大量化学療法, 同種ミニ移植

はじめに

横紋筋肉腫は小児期において最も発生頻度の高い悪性軟部腫瘍とされ, 小児軟部肉腫の約半数を占める. しかしながら, その発生は頭頸部, 泌尿生殖器, 四肢体幹など, 多岐に渡るため, 様々な診療科にて治療を受けることも多く, その全貌を把握することは困難である.

米国では1972年にIntergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)が設立され, 治療開発が行われてきた. 横紋筋肉腫の約70%は10歳以下の小児に発症するが, 15歳以上での発症も約20%を占めている¹⁻⁶⁾. 思春期以降ではその生物学的特性や発症部位などから予後不良因子を持つものが多く⁷⁾, 発症時にはすでに進行している場合も少なくない.

本邦における年間発症数は50-100人といわれているが, 正確な数字はいまだ把握されていない⁸⁾. 2000年に日本横紋筋肉腫研究グループ(Japan Rhabdomyosarcoma Study Group: JRSG)が発

足し, 18歳以下の症例の蓄積と臨床試験が進められている. しかしながら18歳以上の症例は含まれておらず, 過去にも成人横紋筋肉腫のまとまった報告はない.

今回, 国立がんセンター中央病院において, 過去7年間に治療を行った20例の思春期・若年成人発症横紋筋肉腫を検討したので報告する.

目 的

思春期・若年成人横紋筋肉腫は稀少疾患のなかの稀少な集団であり, 単一施設で20例という症例数は貴重と考える. 本稿では, その臨床的特徴を把握し小児と同様の集学的治療の有効性について検討した.

対象および方法

1999年7月から2005年5月までに国立がんセンター中央病院小児科にて治療した思春期・若年成人発症の横紋筋肉腫を対象とし, 診療録をもととした後方視的研究を行った. 年齢は15歳以上40歳未満, 確定診断は腫瘍組織生検または摘出術を施行し, 各施設病理または当院病理部にて診断した. キメラ遺伝子に関する検討は行っていない. 他院にて1期手術または3コース以内の化学

1) 国立がんセンター中央病院小児科

2) 埼玉医科大学国際医療センター
包括的がんセンター小児腫瘍科

3) 東京都立駒込病院小児科

療法を施行した後、当院に転院した症例も含めた。

現在、思春期・若年成人に適正化した標準レジメンは存在していない。IRSGに従って層別化し、小児領域での標準的な化学療法、放射線療法、および手術可能例に対しては1期または2期手術を施行した^{4, 5)}。

観察期間は確定診断日より2006年6月30日とした。

診断から治療終了まで、または再発・再増大までに行われた化学療法の内容を調査した。

初期化学療法の治療効果は、腫瘍が残存しているグループIII/IVを対象に、治療開始から15週までの腫瘍縮小効果を判定した。

腫瘍縮小効果の判定はResponse Evaluation Criteria In Solid Tumor (RECIST)に従い、完全奏効(complete response: CR):すべての標的病変の消失、部分奏効(partial response: PR):30%以上の腫瘍縮小、進行(progressive disease: PD):20%以上の腫瘍の増大または新病変の出現、安定(stable disease: SD):CR, PR および PDに含まれないもの、とした。

有害事象はNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver.2.0に従い評価した。

手術は1期または2期手術の有無を調査した。進行期であるグループIII/IVにおいて、2期手術

表1 当院で経験した20症例のまとめ

症例	年齢・性別	原発巣	組織型	ステージ	グループ	1期手術	PDまでの化学療法	放射線療法	初期治療反応性	2期手術	再発・再増大	転帰
1	21M	手	A	4	IV		VAC	+	PR	全摘出	なし	生存
2	26M	副鼻腔	E	3	III		VAC	+	CR		あり	死亡
3	18F	胸壁	A	4	IV		VAC	+	PR	全摘出	なし	生存
4	22M	頬骨	A	1	II	全摘出	VAC	+	CR		なし	生存
5	27M	副鼻腔	A	3	III		VAC	+	PR		あり	有病生存
6	18M	鼻腔	A	3	III		VAC	+	CR		あり	死亡
7	30F	副鼻腔	A	4	IV		VAC	+	PR		なし	生存
8	19M	手	A	4	IV		VAC	+	SD	部分摘出	再増大	死亡
9	16M	咽頭	E	3	III		VAC	+	PR	全摘出	なし	生存
10	21F	頬部	A	4	IV		VAC	+	PR		なし	生存
11	39M	下肢	E	2	III		VAC	-	PR	全摘出	なし	生存
12	15M	上咽頭	A	3	III		VAC, VAI	+	SD	全摘出	なし	生存
13	20M	上腕	A	4	IV		VAC, VIE	+	PR		再増大	死亡
14	18F	眼窩	E	1	III		VAC, VC, VA	+	PR	全摘出	なし	生存
15	19F	鼻腔	A	1	II	全摘出	VAC	+	PR		なし	生存
16	26M	精巣	E	1	I	摘出	VAC+CDDP+ADR	+	CR		あり	死亡
17	15F	上腕	A	4	IV		VAC+THP	+	PR		あり	死亡
18	28F	頬部	A	4	IV		VAC+THP	+	PR		再増大	死亡
19	20F	手	A	4	IV		VDC, VAI	-	PR		再増大	死亡
20	19M	前立腺	E	2	I	全摘出	施行されず	+	CR		あり	死亡

A: 胞巣型

E: 胎児型

VAC: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide

VAI: vincristine, actinomycin D, ifosfamide

VIE: vincristine, ifosfamide, etoposide

VC: vincristine, cyclophosphamide

VA: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide

CDDP: cisplatinium

ADR: adriamycin

THP: THP-adriamycin

VDC: vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide

CR: complete response

PR: partial response

SD: stable disease

PD: progressive disease

の有無による生存率を検討した。

放射線治療の有無を調査した。その部位、時期、線量は症例により様々であったため、今回は検討していない。

2001年以前は再発またはステージIVの症例に対し、探索的治療として、自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation) を併用した大量化学療法 (high dose chemotherapy) または、非骨髄破壊的同種造血幹細胞移植 (同種ミニ移植: allogenic non-myceloabrative stem cell transplantation) を6例に対し試行した。同種ミニ移植はHLA一致同胞ドナーに限った。大量化学療法および同種ミニ移植は、探索的治療であることを説明した上で文書による同意を得て施行した。

結 果

対象患者数は20人 (男性12人, 女性8人), 発症時年齢は15-39歳 (中央値20歳) であった。

表2 患者背景

患者数	20	
年齢	15-39歳 (中央値20歳)	
性別	男性	12
	女性	8
組織型	胎児型	6
	胞巣型	14
原発巣	眼窩	1
	頭頸部	3
	傍髄膜	7
	泌尿生殖器 (膀胱/精巣)	1
	泌尿生殖器 (その他)	1
	体幹	1
	四肢	6
ステージ	1	4
	2	2
	3	5
	4	9
グループ	I	2
	II	2
	III	7
	IV	9

表4 2期手術の有無によるグループIII/IVの生存数の比較

	切除可能例 (7)	切除不能例 (9)	合計 (16)
生存	6	3	9
死亡	1	6	7

組織型は胎児型6例, 胞巣型14例, 原発巣は傍髄膜, 四肢原発が目立った。進行期であるステージ3/4が60%以上, グループIII/IVが70%以上を占めた。観察期間は8-62か月 (中央値16.5か月), 全生存割合は55% (11例/20例) であった。20例とも現在治療は終了している (表1, 2)。

診断から治療終了または再発・再増大までに行われた化学療法は, Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamide (VAC) 療法が12例, VAC療法に他の抗がん剤を加えたレジメンが3例, VACとその他のレジメン (vincristine, actinomycin D, ifosfamide (VAI), vincristine, ifosfamide, etoposide (VIE), Vincristine, Cyclophosphamide (VC), Vincristine, Actinomycin D (VA)) を交替療法で行った例が3例, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide (VDC) + VAI 療法が1例, 施行されなかった例が1例であった (表1)。症例16, 20を除く18例では診断後より継続的な化学療法が行われた。2002年以降の入院11例ではVAC療法に統一された。

化学療法の奏効を評価するため, 1期手術の適応がなかったグループIII/IV 16例 (グループIII: 7例, グループIV: 9例) に注目し, 初期治療に対する効果を検討した。治療開始後15週までの初期治療として, 化学療法単独例が3例, 化学療法および放射線療法を施行された例が13例であった。CRもしくはPRを得た例は14例 (CR 2例, PR 12例) で, 初期治療の奏効割合は88%であった (表3)。

2期手術の有無によるグループIII/IVの生存

表3 グループIII/IVの初期治療に対する治療効果

対象患者数	16
CR	2
PR	12
SD	2
PD	0

数を比較した。2期手術により主要病変が完全切除または部分切除が可能だった症例(切除可能例)は7例であり、86%(6例/7例)が生存しているのに対し、切除不能例の生存割合は33%(3例/9例)であった(表4)。生存3例のうち1例は再発し現在有病生存中である。

一時奏功を得た後再発・再増大を認めた症例を検討した。症例16および20はグループ1であり、他院にて診断され1期手術を施行された。症例16は術後化学療法を1コース(VAC+cisplatin+adriamycin)のみを施行され、その後6か月で肺転移をきたした。症例20は術後化学療法は行われず、1か月後に局所再発した。いずれも再発後

当院へ転院し集学的治療を施行したが、一時奏功を得たものの再増悪し死亡した。

グループIII/IVかつ初期治療に対してCRまたはPRに達した14例のうち、7例が再発・再増大をきたした。症例5は治療終了6か月後の膵転移であり有病生存中、症例2, 6, 13, 17, 18, 19はいずれも治療中の増悪であり、全例死亡した(表5)。

4例に対し大量化学療法および同種ミニ移植、2例に大量化学療法を施行した(表6)。奏効した例はなく、全例死亡した。

VAC療法を施行した12例について有害事象を検討した(表7)。全例で血液毒性を認めたが、致命的な感染症はなく、1例で難治性サイトメガロ

表5 一時奏功後に再発・再増大をきたした症例

症例	年齢・性別	ステージ	グループ	初期治療に対する反応	再発/転移	増悪した時期	転帰
16	26M	1	I	CR	肺転移	摘出後6ヶ月	死亡
20	19M	2	I	CR	局所再発	摘出後2ヶ月	死亡
2	26M	3	III	CR	髄膜播種	治療中	死亡
5	27M	3	III	PR	膵転移	治療終了6ヶ月	有病生存
6	19M	3	III	CR	脳転移	治療中	死亡
13	20F	4	IV	PR	局所増大	治療中	死亡
17	15F	4	IV	PR	肺転移	治療終了後12ヶ月	死亡
18	28F	4	IV	PR	局所増大	治療中	死亡
19	20F	4	IV	PR	局所増大	治療中	死亡

表6 大量化学療法および同種ミニ移植を施行した6例

症例	病期	HDCX	HDCXの前処置	効果	ミニ移植	移植前処置	効果	転帰
16	再発	1回	TT+L-PAM	SD	+	Flu+BU	SD	死亡
20	再発	2回	TT+VP16 TT+VP16	PD	+	Flu+BU	SD	死亡
13	ステージ4	2回	TT+VP16 TT+L-PAM	PD	+	Flu+BU+ATG	PD	死亡
17	ステージ4	2回	TT+L-PAM TT+L-PAM	SD	+	Flu+BU+ATG	SD	死亡
18	ステージ4	2回	TT+VP16 MEC	PD				死亡
19	ステージ4	2回	TT+L-PAM TT+L-PAM	PD				死亡

HDCX：大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植

ミニ移植：非骨髄破壊的同種幹細胞移植

TT：tiotepa

L-PAM：melphalan

VP16：etoposide

MEC：Melphalan, etoposide, carboplatin

Flu：fludarbin

BU：buslfan

ATG：anti-thymocyte globulin

ウィルス網膜炎をきたした。末梢神経障害はグレード 1-2 が 2 例, グレード 3 を 3 例に認めた。

考 察

IRSG が設立されてから, IRS-I では 55% であった 5 年生存率が, IRS-II では 63%, IRS-III, IV では 70% 以上と, 横紋筋肉腫の成績は飛躍的に向上した^{1-3, 9-10)}。しかし, 予後不良因子を複数持つハイリスクグループの治療成績は 30% 以下とほとんど変わっておらず, 新規薬剤を含めた治療がすすめられている^{1-3, 10, 11)}。

思春期・若年成人発症の横紋筋肉腫は, 予後不良因子である傍髄膜・四肢原発, 胞巣型が多く, 発症時すでに進行している症例が目立った。本研究では, 観察期間は 8-62 か月と短いものの, 全生存割合は 55%, 早期治療の奏効割合は 88% に達した。進行期であるグループ III/IV においても 16 例中 9 例が生存していることから, VAC などの強力な化学療法を含んだ小児型の集学的治療レジメンは思春期・若年成人横紋筋肉腫に対しても有効性が期待できると考えられる。

横紋筋肉腫は化学療法, 放射線療法に高感受性である一方, 早期に血行性転移を起こし, 局所再発も多いことから, 原発巣の全摘が可能な低リスク群であっても術後化学療法を繰り返し行うのが標準である。今回の我々の検討では, グループ I であったにもかかわらず, 術後化学療法を 1 コースのみしか行われなかった例と, 施行されなかった例が早期に再発し, 死亡した。術後化学療法が不十分であったことが再発の原因であった可能性

が考えられた。この 2 例を除くほかのグループ I/II の症例は全例生存しており, 術後化学療法は必須であると考えられた。

腫瘍摘出術による局所コントロールの重要性は認知されているが, 頭頸部や四肢の腫瘍では, 機能的, 美容的に全摘術が困難であることも多い。また, ステージ 4 では手術適応なしと判断され, 術前化学療法により転移巣が消失していても手術を施行しない例が少なくない。今回の検討ではグループ III/IV において 2 期手術の有無による生存数の割合を比較すると, 手術可能例では 86% と不能例の 33% に比し高い。後方視的検討であるため, バイアスは十分に考慮しなければならないが, 症例 1, 3 のように, ステージ 4 であっても化学療法後に転移巣が消失したため原発巣の全摘術を施行できた症例が現在も生存していることから, 積極的な 2 期手術により生存期間の延長が期待できる可能性も示唆された。当院ではできるかぎり積極的に, 根治を目指した手術を行っている。

横紋筋肉腫はその多彩な初発症状のため, 様々な科で診断・治療されており, 適切な治療を受けていないことが珍しくない。また, グループ III/IV の 16 例中 14 例が初期治療にて奏効を得ていたが, 7 例に局所再発または遠隔転移を認めた。治療奏効例であっても注意深い観察が必要である。適切な集学的治療により, 進行期の症例であっても長期生存を得られる例が認められることから, 本疾患は経験豊富な施設で治療されるべきと考える。

ステージ 4 の長期生存は 20% 以下と低く, 再発例ではさらに低い¹⁾。治療成績向上のため, 1990

表 7 VAC 療法によるグレード 3 以上の有害事象

対象患者数		12 人	
血液毒性:	白血球減少	グレード 3	3 人
		グレード 4	9 人
	好中球減少	グレード 4	12 人
		貧血	グレード 3
	血小板減少	グレード 4	4 人
		グレード 3	1 人
神経毒性:	末梢神経障害	グレード 3	3 人
		グレード 4	10 人
感染症:	サイトメガロウィルス網膜炎	グレード 3	1 人

年代後半より大量化学療法や同種移植が各施設で行われてきたが、いずれも有効性は乏しいとされた¹²⁻¹⁴⁾。当院においても1990年代後半から2001年まで、同種ミニ移植を4例に対し施行したが全例死亡した。以降RMSに対する同種ミニ移植は行っていない。

15歳以上発症の横紋筋肉腫は全体の20%を占めるにもかかわらず、特性の解析や臨床試験は行われていない。我々の経験から小児と同様の集学的治療が有効であるという印象である。しかし、vincristineによるグレード3の末梢神経障害を3例に認めた。小児に多いVeno Occlusive Disease (VOD)や腎障害は認めず、小児と異なる頻度や程度で有害事象が出現する可能性が考えられた。そのため、この年代に特化した治療開発が望まれる。

結 語

当院において最近7年間に経験した思春期・若年成人発症横紋筋肉腫20例に対し、小児と同様の集学的治療を行った。全生存割合は55%、初期治療の奏効率は88%であり、小児型の治療が有効であることが示唆された。有害事象の頻度と重症度は小児と異なるため、前方視的な臨床試験によりレジメンの適正化が望まれる。

文 献

- 1) Wexler LH, et al: Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. Principles and practice of pediatric oncology, fifth edition, Pizzo PA, et al, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006, pp971-1001
- 2) Maurer HM, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer, 71: 1904-1922, 1993
- 3) Crist W, et al: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol, 13: 610-630, 1995
- 4) Baker KS, et al: Benefit on intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol, 18: 2427-2434, 2000
- 5) Crist WM, et al: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol, 19: 3091-3102, 2001
- 6) Punyko JA, et al: Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma. Cancer, 103: 1475-1483, 2005
- 7) Joshi D, et al: Age is independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of Children's Oncology Group. Pediatr Blood cancer, 42: 64-73, 2004
- 8) 森川康英, 他: 横紋筋肉腫の疫学. 小児外科, 35: 8-12, 2003
- 9) Maurer HM, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. Cancer, 61: 209-220, 1988
- 10) Raney RB, et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-V. J Pediatr Hematol Oncol, 23: 215-220, 2001
- 11) Breneman JC, et al: Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma- A report from The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Clin Oncol, 21: 78-84, 2003
- 12) Horowitz ME, et al: Total-body irradiation and autologous bone marrow transplant in the treatment of high risk Ewing's sarcoma and rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol, 11: 1911-1918, 1993
- 13) Koscielniak E, et al: Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German / Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant, 19: 227-231, 1997
- 14) Boulad F, et al: High-dose induction chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extraosseous Ewing's sarcoma and undifferentiated sarcoma. J Clin Oncol, 16: 1697-1706, 1998

Treatment outcome and toxicity of adolescents and young adults patients with rhabdomyosarcoma treated in the National Cancer Center, Japan

Atsuko WATANABE ¹⁾²⁾, Ako HOSONO ¹⁾, Hiroshi KAWAMOTO ¹⁾
Naoko TSUJI ¹⁾, Atsushi MAKIMOTO ¹⁾

1) *Division of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital*

2) *Department of Pediatric Oncology / Hematology, Comprehensive Cancer Center, International Medical Center, Saitama Medical University*

Purpose: The optimal treatment methods for adolescent and young adult (AYA) rhabdomyosarcoma (RMS) have not yet been established, even though approximately 20% of the patients with AYA RMS are over 15 years of age.

Methods: We reviewed medical records of 20 patients with RMS over 15 years of age who were treated in the National Cancer Center Hospital from July 1999 to May 2005.

Results: The patients median age was 20 years, with a range of 15 to 39 years. Eighteen patients had at least one of the adverse factors such as unfavorable prognostic origin, alveolar histology, advanced stage and/or unresectable tumors. The overall survival rate was 55% (11/20) with a median follow-up time of 16.5 months (8-62 months). In patient group III/IV, the initial response rate was 88% (14/20); however, 7 had a relapse of the disease. The survival rate of patients with unresectable tumor (n=9) was only 33%, while that for patients who underwent total or partial resection of the primary tumor (n=7) it was 86%. All 4 patients who underwent allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation died. Peripheral neuropathy over grade 3 was present in 3 of 12 patients who received Vincristine, Actinomycin D, and Cyclophosphamide (VAC) regimen. One was complicated with Cytomegaloviral retinitis at the 8th course of chemotherapy.

Conclusion: The conventional multimodal therapy for children may be feasible and effectively used for AYA patients. Tumor resection is an important factor for the local control of the lesion. Because of a high rate of tumor relapse and regrowth, patients should be followed up carefully. Prospective trials are necessary to adjust the dosage and timing for such a multimodal therapy.

Key words : rhabdomyosarcoma, adolescents and young adults (AYA), overall survival, high dose chemotherapy, allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation