

## 抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性骨腫瘍）

### 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	悪性骨腫瘍
予定用法・用量	<p>1) 単独療法: シスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/day 3週ごと、G法で点滴投与 ドキソルビシン 20mg/m<sup>2</sup>/day 静脈または点滴注射 3日間連続投与 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 悪性骨腫瘍には、G法を選択する。 G法: シスプラチンとして 100mg/m<sup>2</sup>(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

<p>無作為化比較試験等の公表論文</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>4) Bacci G et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Cancer 72: 3227-38, 1993.</li> <li>5) Picci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and</li> </ol>
--

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

#### 教科書

Oxford textbook of Oncology 2<sup>nd</sup> Ed, (Edited by Souhami RL, Tannock L, Hohenberger P and Horiot J-C), pp, 2002, Oxford University Press

Treatment of Cancer 4<sup>th</sup> ed., (Edited by Price P, and Sikora K), pp851-868, 2002, Arnold, 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%を超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 4<sup>th</sup> ed. P866, Oxford textbook of Oncology 2<sup>nd</sup> 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 4<sup>th</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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、予後への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ている。

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、骨肉腫に準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.

#### 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。

#### 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と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相臨床試験の結果においても、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医師であれば、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。ドキシソルビシン  $75\text{mg}/\text{m}^2$  ( $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$  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援療法 (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 DOX79%、CDDP82%、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/DOX3 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%と手術術式による合併症発生頻度に差があったが、化学療法群別の手術合併症発生頻度については差を認めなかった。

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)とロイコボリン救援療法、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 25mg/m<sup>2</sup>/day iv、3 日間、CDDP 100mg/m<sup>2</sup> 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(25mg/m<sup>2</sup>/day iv、3 日間)を行い、術後に BCD 療法、大量 MTX 療法 4 クール、DOX(25mg/m<sup>2</sup>/day iv、3 日間)、更に 20 週以降 DOX/CDDP(DOX 25mg/m<sup>2</sup>/day iv、3 日間と CDDP 120mg/m<sup>2</sup> 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、多剤併用群において治療不完全例が多数発生した。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有効例の割合は、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%であり、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 (プレオマイシン、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(COSS82)。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(プレオマイシン 15mg/m<sup>2</sup>/day iv、サイクロホスファミド 600mg/m<sup>2</sup>/day div、アクチノマイシン D 0.6mg/m<sup>2</sup>/day iv 併用療法 2 日間投与)と大量 MTX 療法(12gr/m<sup>2</sup> 4 時間点滴投与)とロイコボリン救援療法を 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> iv 2 日間静脈投与、シスプラチン 120mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、2 g/m<sup>2</sup>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、致命的感染症が 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 日以上治療開始が遷延した治療回数は 11.5%。治療遷延の原因は、骨髄抑制が 60%、血清クリアチン上昇が 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/CDDP 10% (356 回)、BCD 19% (190 回)、CDDP/IFO 47% (30 回) であった。注目される点は、CDDP が 120mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/day 6 時間点滴静脈投与) とロイコボリン救援療法後、CDDP (120mg/m<sup>2</sup>/day、72 時間動注療法)、DOX (60mg/m<sup>2</sup>/day 8 時間持続静脈で投与する治療を術前に 2 回行い、切除標本による組織学的奏効性判定を行う。90%以上の壊死が確認された組織学的著効例では、DOX 90mg/m<sup>2</sup> (45mg/m<sup>2</sup>/day 2 静脈投与 2 日間)、大量 MTX (12g/m<sup>2</sup>/day 6 時間点滴静脈投与) とロイコボリン救援療法、CDDP (120mg/m<sup>2</sup>/day 72 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 週間行い、90%以下の壊死率となった組織学的無効例では、IFO (2gr/m<sup>2</sup>/day 90 分点滴投与を 5 日間)、CDDP (120mg/m<sup>2</sup> 72 時間持続点滴投与) と VP16 (120mg/m<sup>2</sup>/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 grade 4 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 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/m<sup>2</sup>/day 6 時間点滴静脈投与) とロイコボリン救援療法後、CDDP (120mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/day 6 時間点滴静脈投与) とロイコボリン救援療法、DOX (60mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>、72 時間動注療法)、DOX (60mg/m<sup>2</sup>/day 8 時間持続静脈で投与) 併用に IFO 6g/m<sup>2</sup> (3g/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>(45mg/m<sup>2</sup>/day 2 日間)と BCD 療法 (BLEO 15mg/m<sup>2</sup>/day、CPM 600mg/m<sup>2</sup>/day、ACT-D 0.6mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>(45mg/m<sup>2</sup>/day 2 日間)、大量 MTX (12g/m<sup>2</sup>/day 6 時間点滴静脈投与)とロイコポリン救援療法後、CDDP120mg/m<sup>2</sup> (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 (2g/m<sup>2</sup>/day、90 分点滴投与で 5 日間)、CDDP (120mg/m<sup>2</sup> 72 時間持続点滴投与) と VP16 (120mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>、大量 MTX 療法 (12g/m<sup>2</sup>)、CDDP(120mg/m<sup>2</sup>)、IFO(2g/m<sup>2</sup>/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 例の原発局限、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/m<sup>2</sup>/day iv、3 日間と CDDP 100mg/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/mm<sup>3</sup> 以上)、血小板 (10 万/mm<sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup>/day iv、3 日間と CDDP 100mg/m<sup>2</sup>/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、次回投与量を 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/mm<sup>3</sup>、血小板 15 万/mm<sup>3</sup>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発生率が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。

局所局限例 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% (著効 10%、有効 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、有効例) 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

## 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 例が発生し、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、ユーイング肉腫は病状進行が非常に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。軟骨肉腫をはじめ低悪性骨腫瘍は、外科的切除が基本的な治療のモダリティで、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り、最近になって骨肉腫と同様な薬剤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 of 組織学的壊死率の低い症例など、従来のメトトレキセート、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なわれてきた。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. )。大量メトトレキセート療法、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

#### 骨肉腫、悪性骨腫瘍に対するシスプラチン、ドキソルビシン化学療法についての国内論文

- 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( NEC093J ) の結果. 第 3 2 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 3 2 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% ( NEC093J )、85.8% ( NEC095 ) 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 NEC093, 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。

#### 国内の治療における副作用プロファイル

国立がんセンター中央病院における、2002 年から 2004 年までの骨肉腫、骨悪性線維性組織球腫 20 例( 8 才から 68 才、平均 29 才 ) に対するドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup> とシスプラチン 100-120mg/m<sup>2</sup> 併用療法とイホスファミド 14g/m<sup>2</sup> ( 一日 2.8g/m<sup>2</sup>、5 日連続投与 ) 3 週間隔交互療法による補助

的化学療法について検討した結果を示す。

53 回のドキソルビシン/シスプラチン併用療法が行なわれ、投与量はドキソルビシン平均 56mg/m<sup>2</sup> (21-60mg/m<sup>2</sup>)、シスプラチン 108mg/m<sup>2</sup> (80-120mg/m<sup>2</sup>) であった。WHO による毒性グレードで、白血球減少 G3,4 92% (平均 940/mm<sup>3</sup>)、顆粒球減少 G3,4、96% (平均 280/mm<sup>3</sup>)、特に 500/mm<sup>3</sup> 以下となった治療コースは 83%に達したが、3 日以内 (1-8 日) に回復した。64%で GCSF が投与されたが、投与期間は 1-12 日、平均 4.5 日の投与が行なわれた。骨髄抑制に伴う発熱に伴い抗生物質の投与は 23%の症例に行なわれたが、致死的な感染症の発生は観察されていない。

貧血は、Hg 値で平均 8.8g/dl (6-11.9g/dl) で、濃厚赤血球輸血を 7 回行なわれた。WHO グレード G3,4 の血小板減少が 34%に発生して、平均 7.2 万/mm<sup>3</sup> (0.8-24.1 万/mm<sup>3</sup>) で、12 回の血小板輸血が必要であった。腎障害予防のため、3000ml/m<sup>2</sup>尿量確保のために、補液、利尿剤を投与し、食思が回復するまで入院、点滴を行うことを原則とした。血清クリアチン値の上昇発生例は観察されず十分な腎機能庇護が行なわれていた。また、40 歳以上 (40-68 才、平均 56 才) に限った 10 例、17 回の毒性プロファイルでも、シスプラチン 80-120mg/m<sup>2</sup> (平均 96mg/m<sup>2</sup>)、ドキソルビシン 21-60mg/m<sup>2</sup> (平均 52mg/m<sup>2</sup>) とシスプラチンの投与量がやや低かったが、若年者とほぼ同等の治療が行なわれた。白血球減少、WHO グレード 3,4 の発生頻度は 76%で、平均 1318/mm<sup>3</sup> (500-2300)、顆粒球減少 グレード 3,4 の発生頻度 88%、平均 526/mm<sup>3</sup> (0-1900)、グレード 4 の頻度は、52%で持続期間平均 1.8 日 (1-5 日)、GCSF が 29%に投与され、投与期間は、2.8 日 (1-6 日) であった。発熱し抗生物質を投与した治療コースは、1 回のみであった。貧血は Hg 値で、平均 9.5g/dl (8.2-11.3g/dl)、赤血球輸血を必要とせず、血小板減少は、グレード 3 が 18%に発生し、平均 9.7 万/mm<sup>3</sup> (2.9-15.5 万/mm<sup>3</sup>) で血小板輸血は 2 回行なわれた。一人の治療回数が少なかったために、40 才未満のグループに比較して血液毒性の発生頻度は低かった。

大阪大学整形外科で 1997 年から 2000 年に行なわれた四肢原発の骨肉腫に対する、ドキソルビシン 90mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 120mg/m<sup>2</sup>併用療法とイホスファミド 12-15g/m<sup>2</sup>交互療法を術前に 2 回行い、術後に大量 MTX 療法 2 回を加え、同様の 3 剤治療を行い計 10 回の補助化学療法が行われた第 2 相臨床研究の結果報告である。

54 才以下、中央値 17 才の四肢原発骨肉腫 25 例の報告で、無病生存例 23 例 (54 ヶ月)、組織学的有効、著効率 73%、5 年無病生存率 79.6%と極めて高い奏効率を観察している。全 231 コースの治療コース中、腎機能障害 4 例 (グレード 1)、末梢神経障害 3 例 (グレード 1)、偽膜性大腸炎 1 例発生したが、薬剤治療関連死の発生はなかった。骨髄抑制は、グレード 3,4 が全例に発生したが致死的な感染症の発生はなかった (J Jpn. Orthop. Assoc. 78, S688, 2004., ASCO 23, abs(9039), 2004.)

ドキソルビシン、シスプラチン、同薬剤 (60mg/m<sup>2</sup>と 100-120mg/m<sup>2</sup>) 併用療法は、骨肉腫に対して国内では広く使用されており、グレード 3,4 の骨髄抑制に対しても十分な支援療法が行なわれてきた。40 才以上の成人、高齢者に多く発生する骨悪性線維性組織球腫に対しても、ドキソルビシン/シスプラチン併用療法の有効性が確認され、骨髄抑制は高度であるが、GCSF 投与や輸血等の支援療法を行うことで治療遂行可能である。しかし、入院、頻回の血液検査などの厳重な管理、経過観察が不可欠である。

## 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、治療コンプラランスも 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

E01 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シソルピ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医師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 DOX 60 mg/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>とドキシソルピシン 60mg/m<sup>2</sup>の投与量で治療を行ったが (Neco93j, NEC095 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 E01 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医師であれば、安全に行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 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. 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).

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

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