

研究課題：高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究

課題番号：H17-がん臨床一般-006

主任研究者：(所属施設)九州大学大学院医学研究院整形外科

(氏名)岩本 幸英

## 1. 本年度の研究成果

四肢に発生する高悪性度軟部腫瘍は円形細胞肉腫と非円形細胞肉腫に大別され、後者が大多数を占める。非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は、世界的にも未だ確定しておらず、外科的切除が治療の中心である。しかし、高率な肺転移発生のために手術単独による10年生存率は約35%と不良であり、全身的治療法としての有効な化学療法の確立が重要である。欧米における非円形細胞肉腫進行例に対する臨床試験で、アドリアマイシン(ADM)とイホマイド(IFO)の高い奏効率が示されており、この2剤が現時点におけるキードラッグと考えられる。そこで、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する補助化学療法の有効性と安全性を評価する第2相試験(JCOG0304)を計画し、薬剤としては最も効果が期待でき、かつ悪性軟部腫瘍に保険適応のあるADM+IFO併用療法を用いることとした。ADM+IFOを術前3コース、術後2コースの計5コース行い、2年無増悪生存割合をプライマリー・エンドポイントとして有効性を評価する予定である。平成16年3月から症例登録を開始した。しかし症例集積ペースが予定より遅かったため、組織型追加等のプロトコル改訂を実施し症例集積の促進を図った結果、登録症例数は本年11月現在で59例となり、予定症例数(75例)の集積達成が視野に入ってきた。年2回の班会議を開催し、術前化学療法の効果中央判定を行うと共に、プロトコル遵守状況の検討および安全性の評価を行った。また、定期モニタリングにより、登録症例の追跡調査、CRF回収状況のチェック、CRFレビューを実施した。登録症例の病理中央診断委員会の検討では、これまでに病理組織診断で不適格とされた症例は1例のみである。また、定期モニタリングの結果では、予期せぬ重篤な有害事象の発生や死亡例は報告されておらず、安全性に問題は生じていない。さらに、生存においても良好な結果が得られる可能性が高いと予測され、今後も症例集積に努め是が非でも本研究を完遂する必要があると考えられた。一方、代表的原発性悪性骨腫瘍である骨肉腫に対する標準的治療の確立を目指し、NEC0-95Jプロトコルによって治療された全159例の治療成績を解析した。その結果、従来予後不良とされていた、MTX、ADM、CDDP 3剤の術前化学療法による腫瘍壊死率が90%未満の症例に対し、術後にIFOを追加することで予後が改善する可能性が示唆された。現在この可能性を検証するため、ADM、MTX、CDDPによる術前化学療法で壊死率90%未満の症例に対し、術後も3剤で治療する群と術後にIFOを追加する群で、3年無増悪生存割合を比較する第3相試験を立案、検討中である。

## 2. 前年度までの研究成果

厚生労働省のがん研究助成金に基づく多施設共同研究の代表者として、骨肉腫に対するNEC0-95Jプロトコルによる第II相臨床試験を実施した。試験登録された60症例の解析の結果、5年無増悪生存率76.1%、5年全生存率83.8%と極めて良好な成績が得られた。また、高悪性度非円形細胞軟部肉腫の進行例に対するADM+CPM+IFOの3剤併用療法の第2相試験を実施し、非円形細胞軟部肉腫に対するADMとIFOを含むレジメンの有効性を示した。これらの実績をふまえ、高悪性度軟部肉腫に対する化学療法の臨床研究を本研究の中心に据えている。上述のように本研究は、四肢発生の非円形細胞肉腫に対する標準治療を確立することを目的とし、ADM+IFO併用術前術後化学療法の有効性と安全性を第2相試験により評価するものである。最も活発に骨軟部悪性腫瘍の治療を実施している主要26施設による全国規模の研究組織を「JCOG骨軟部腫瘍研究グループ」として立ち上げ、研究体制を整備した。また、JCOGにおける綿密な討論を重ね、科学的根拠に基づき倫理的にも妥当と考えられる臨床研究プロトコルを作成し、各施設でのIRB審査を経て症例登録を開始した。また、研究遂行に必要な病理中央診断委員会および化学療法効果中央判定委員会を組織し、登録症例の解析に備えた体制を整備した。当初の登録症例数は少なかったが、組織学的悪性度Grade3のもののみを適格としていたのを、Grade2の症例も適格基準に含めることとし、更に適格年齢上限引き上げや組織型追加等の改訂も行い、症例集積の促進を図った。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

四肢発生の高悪性度非円形細胞軟部肉腫の長期生存率は、手術単独の治療では約 35%に過ぎないため、治療成績の改善が求められている。死因の殆どは肺転移をはじめとする遠隔転移であり、全身療法としての化学療法の確立が必要である。しかし、世界的に見ても、高悪性度非円形細胞肉腫に対する化学療法の有効性は未確定である。現時点で軟部肉腫に対し最も高い奏効性を示す薬剤は ADM と IFO であり、実際に我々が行った進行例を対象とする第 2 相臨床試験においても、ADM と IFO を含む化学療法の有効性が示されている。しかし、非円形細胞軟部肉腫の化学療法感受性はさほど高くないため、化学療法により進行例の生命予後を改善できたとする報告は皆無である。そこで、手術と併用した補助化学療法によって生命予後の向上を得ようとする臨床研究が立案され進行されつつあるが、標準的治療は未だ確立されていない。本研究によって、手術可能な非進行例に対する ADM+IFO 療法の有効性が認められれば、高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する標準的治療法の確立が期待される。世界的にみても、ADM+IFO による補助化学療法の有効性を示す画期的な研究となり、世界標準となりうる可能性を秘めている。

### 4. 倫理面への配慮

本研究では、各施設において患者に対するインフォームドコンセントを確実にし、患者情報の管理を徹底するなど、倫理面に十分に配慮し研究を遂行している。即ち、ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守する。

- 1) プロトコールの IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) 全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG を構成する他の研究班の主任研究者等と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

### 5. 発表論文集

- 1) Sakimura R, Iwamoto Y, et al. The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells. *Clin. Cancer Res.*,13(1):275-282,2007
- 2) Izumi T, Iwamoto Y, et al. Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with e-cadherin expression. *Am. J. Surg. Pathol.*,31(1):85-94,2007
- 3) Sakamoto A, Iwamoto Y, et al. Frequent immunoexpression of TGF-beta1, FGF-2 and BMP-2 in fibroblast-like cells in osteofibrous dysplasia. *Oncol. Rep.*, 17(3):531-535,2007
- 4) Nakamura T, Iwamoto Y, et al. The mechanism of cross-resistance to proteasome inhibitor bortezomib and overcoming resistance in Ewing's family tumor cells. *Int. J. Oncol.*,31(4):803-811,2007
- 5) Sakamoto A, Iwamoto Y, et al. Expression of the UV-induced molecule, Gadd45, in atypical fibroxanthoma. *Histopathology*, 50(7):939-41,2007
- 6) Yonemoto T, Tatezaki S, et al. Evaluation of quality of life (QOL) in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single center experience. *Anticancer Res.*, 27: 3621-3624, 2007
- 7) Yamada K, Takahashi M, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion for adult and adolescent patients with small round cell sarcomas. *Bone Marrow Transplantation* 39(8) : 471-476 , 2007
- 8) Hayashi K, Tsuchiya H, et al. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res.*, 67: 8223-8228, 2007.
- 9) Sato T, Morita T. Carbonic anhydrase II was detected in urine of a patient with osteosarcoma during high-dose methotrexate and leucovorin rescue therapy. *J. Electrophoresis*, 51(1) : 9-13, 2007.
- 10) Wada T, et al. Construct validity of the Enneking score for measuring function in patients with malignant or aggressive benign tumours of the upper limb. *J. Bone Joint Surg., Br.*, 89(5):659-663, 2007
- 11) Naka N, Araki N, et al. Acute adrenal crisis after orthopedic surgery for pathologic fracture. *World J Surg Oncol* 5; 27, 2007
- 12) Kishida Y, Yoshikawa H, et al. Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells. *Clinical Cancer Research*, 13:59-67, 2007.
- 13) Kawakami Y, Ozaki T, et al. New Approach for Assessing Vascular Distribution within Bone Tumors Using Dynamic Contrast-enhanced MRI. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133:697-703, 2007

14) Ishikura H, Isu K, et al. Identification of CLUAP1 as a human osteosarcoma tumor-associated antigen recognized by the humoral, immune system. Int J Oncol 30,461-467, 2007

15) Oda Y, Yokoyama R, et al. Diffuse-type giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis arising in the sarcrum: Malignant form. Pathology International 57: 627-631, 2007

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属施設及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属施設における職名
岩本 幸英	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	九州大学大学院医学研究科・ 昭和60年卒・医学博士・整形外科	九州大学大学院医学研究院 整形外科	教授
荒木 信人	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	大阪大学大学院・ 平成3年卒・医学博士・整形外科	大阪府立成人病センター 整形外科	主任部長
比留間 徹	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	横浜市立大医学部・ 昭和62年卒・医学博士・整形外科	神奈川県立がんセンター 骨軟部腫瘍外科	部長
尾崎 敏文	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	岡山大学大学院・ 平成3年卒・医学博士・整形外科	岡山大学大学院医歯薬学総合 研究科 整形外科	教授
吉田 行弘	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	日本大学医学部 昭和59年卒・医学博士・整形外科	日本大学医学部 整形外科	専任講師
守田 哲郎	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	新潟大学大学院・ 昭和55年卒・医学博士・整形外科	新潟県立がんセンター新潟病院 整形外科	部長
中馬 広一	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	九州大学医学部・ 昭和54年卒・整形外科	国立がんセンター中央病院 骨・軟部組織科	医長
内田 淳正	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	大阪大学医学部・ 昭和46年卒・医学博士・整形外科	三重大学医学部 整形外科	教授
戸口田淳也	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	京都大学大学院・ 平成元年卒・医学博士・整形外科	京都大学再生医科学研究所 組織再生応用分野 整形外科	教授
矢部 啓夫	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	慶応義塾大学医学部・ 昭和49年卒・医学博士・整形外科	慶応義塾大学医学部 整形外科	講師
阿部 哲士	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	浜松医科大学・ 昭和63年卒・医学博士・整形外科	帝京大学医学部 整形外科	講師
土屋 弘行	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	金沢大学大学院・ 昭和63年卒・医学博士・整形外科	金沢大学大学院医学系研究科 機能再建学(整形外科)	准教授
横山 良平	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	九州大学医学部・ 昭和56年卒・医学博士・整形外科	九州がんセンター 整形外科(骨軟科)	医長
吉川 秀樹	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	大阪大学医学部・ 昭和54年卒・医学博士・整形外科	大阪大学大学院医学系研究科 整形外科	教授
和田 卓郎	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	札幌医科大学医学部・ 昭和59年卒・医学博士・整形外科	札幌医科大学医学部 整形外科	准教授
井須 和男	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	北海道大学医学部・ 昭和50年卒・医学博士・整形外科	北海道がんセンター 整形外科	医長
川口 智義	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	熊本大学医学部・ 昭和42年卒・医学博士・整形外科	癌研究会附属病院 整形外科	部長
松本 誠一	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	東京医科歯科大学医学部・ 昭和52年卒・医学博士・整形外科	癌研究会有明病院 整形外科	部長
羽鳥正仁	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	東北大学医学部・ 昭和56年卒・医学博士・整形外科	東北大学大学院医学系研究科 整形外科	准教授
舘崎慎一郎	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	千葉大学医学部・ 昭和46年卒・医学博士・整形外科	千葉県がんセンター 整形外科	診療部長
高橋 満	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	名古屋大学医学部・ 昭和55年卒・医学博士・整形外科	静岡県立静岡がんセンター 整形外科	部長
松田 秀一	高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法 の多施設共同研究	九州大学医学部・ 平成2年卒・医学博士・整形外科	九州大学病院 整形外科	講師