

研究課題：高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究

課題番号：H20-がん臨床一般-018

研究代表者：九州大学大学院医学研究院整形外科教授 岩本 幸英

### 1. 本年度の研究成果

悪性骨軟部腫瘍は稀な疾患であり、最も頻度の高い骨肉腫でも我が国での年間発生症例数は約200例に過ぎない。標準治療の開発は他の癌腫に比べ大幅に遅れており、悪性骨軟部肉腫の治療戦略開発には多施設共同研究が必須である。整形外科領域で扱う四肢、上肢帯、骨盤部の骨肉腫の治療成績は、MTX、ADM、CDDPを中心とする多剤併用化学療法の進歩により、近年飛躍的に改善しており、切除可能な症例では5年生存率が70%に達している。骨肉腫に対する化学療法の奏効性は、腫瘍切除標本における病理学的壊死割合により判定するのが最も信頼性が高いが、術前化学療法による腫瘍壊死割合90%未満の症例は有意に予後不良である。この予後不良な術前化学療法の効果不十分例に対し、術後に化学療法レジメンを変更することで、予後を改善しようとする試みがなされてきたが、世界的にも成功した例は無い。一方、我々がこれまで行ってきた、骨肉腫に対する多施設共同レジメンNECO-95Jの結果解析から、MTX、ADM、CDDP、3剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、術後にこの3剤にIFOを加えた化学療法を行うことで、その予後が腫瘍壊死割合90%以上の症例と同等のレベルまで改善する可能性が示唆された。しかし、このNECO-95Jレジメンの有用性を検証し標準治療として確立するためには第III相試験が必要である。従って本研究の目的は、転移の無い四肢発生の骨肉腫に対しMTX、ADM、CDDPの3剤による術前化学療法を行い、切除標本における腫瘍壊死割合が90%未満である症例に、術後補助化学療法として上記3剤にIFOを追加する上乗せ延命効果があるかどうかを、ランダム化比較により検証することにある。本年度はJCOG骨軟部腫瘍グループにおいてプロトコロールコンセプトを作成し、JCOG委員会にての承認を得た。現在詳細なフルプロトコールを作成中であり、本年度中の症例登録開始を目指している。

一方、これまで実施してきた厚生労働科学研究費「がん臨床研究」事業に基づく「高悪性度軟部肉腫に対するIFO、ADMによる補助化学療法の第II相臨床試験（JCOG0304）」に関しては、本年度に症例登録が完遂された。全登録例は72例であり、今後も引き続き症例の追跡、データ管理と解析を平行して行う。

### 2. 前年度までの研究成果

骨肉腫に対する我が国初の多施設共同第II相臨床試験NECO（NECO-93JおよびNECO-95J）プロトコールの解析の結果、適格症例113例の5年全生存率は77.9%と良好な成績が得られた。また、特にNECO-95Jにおいては、適格症例63例の5年全生存率82.5%と世界的にも最高レベルの成績であった。さらに、NECO-95Jを実地臨床として行った全167例の治療成績の解析においても、5年全生存率78.7%と第II相臨床試験時と同様の好成績が得られていた。NECO-95Jは骨肉腫に対する化学療法として極めて有望と考えられた。本研究はこのNECO-95Jの解析を踏まえ、その意義を第III相臨床試験として検証するものである。

一方、高悪性度非円形細胞軟部肉腫の標準治療は手術であるが、AJCC Stage 3の長期生存は約35%と予後不良であり、世界的にも有効な補助化学療法の開発が求められている。そこで、この対象における標準治療の開発をも目的として、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ールを作成し、IFO、ADMを用いた補助化学療法の第II相試験JCOG0304を実施した。今後も世界標準となる可能性のあるJCOG0304の追跡、データ管理及び解析も継続して行っていく予定である。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究の結果、骨肉腫に対するMTX、ADM、CDDP 3剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、IFOを加えた4剤の術後化学療法を行うことで生命予後の改善が得られれば、骨肉腫の更なる治療成績の改善が期待できる。我が国のみならず、世界的にも標準治療となる可能性がある。また、稀少がん腫である骨軟部腫瘍領域において標準治療を確立するためには、全国レベルの多施設共同研究体制の確立が必須であり、骨軟部腫瘍に対する我が国初の第III相試験である本研究をJCOG骨軟部腫瘍グループにより実施することで、世界に通用するエビデンスを発信できる臨床研究体制の確立が期待される。さらに、本研究を通じ、研究参加施設における診断・

治療のレベルアップと人材育成がなされるため、全国的な骨軟部腫瘍治療の均てん化にも貢献できる。

#### 4. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保に関しては、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設け、試験参加による不利益は最小化されるよう努める。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべ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もしくは未成年者の場合は親権者より文書で得る。
- 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、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

また、研究の第三者的監視として、JCOG のプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は厚生労働省がん研究助成金指定研究 5 班 (17 指-1~5) を中心に、同計画研究班 6 班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業 22 研究班、計 33 班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めており、本研究においても同様である。

#### 5. 発表論文集

- 1) Takenaka S, Araki N, Ozaki T, Toguchida J, Iwamoto Y, Matsumine A, Wada T, Yoshikawa H, et al. Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: A multi-institutional retrospective analysis in Japan. *Oncol Rep*, 19(2): 467-76, 2008
- 2) Oda Y, Iwamoto Y, et al. Different expression profiles of Y-box-binding protein-1 and multidrug resistance-associated proteins between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Sci*, 99(4):726-32,2008
- 3) Yamamoto S, Iwamoto Y, et al. Suberoylamilide Hydroxamic acid(SAHA)induces apoptosis or autophagy-associated cell death in chondrosarcoma cell lines. *Anticancer Res*, 28: 1585-1592, 2008
- 4) Ueda T, Iwamoto Y, et al. Validation of radiographic response evaluation criteria of preoperative chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: Japanese Orthopaedic Association Committee on Musculoskeletal Tumors Cooperative Study. *J Orthop Sci*, 13(4):304-12, 2008
- 5) Yonemori K, Chuman H, et al. Prediction of response and prognostic factors for Ewing family of tumors in a low incidence population. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134(3): 389-395, 2008
- 6) Dohi O, Hatori M, et al. Sex steroid receptor expression and hormone-induced cell proliferation in human osteosarcoma. *Cancer Sci*, 99(3) :518-523,2008
- 7) Kimura S, Wada T, et al. Clonal T-cell response against autologous pleomorphic malignant fibrous histiocytoma antigen presented by retrieved HLA-A\*0206. *J Orthop Res*, 26(2): 271-278, 2008
- 8) Yabe H, Wada T, et al. Overexpression of papillomavirus binding factor in Ewing's sarcoma family of tumors conferring poor prognosis. *Oncol Rep*,19(1): 129-134, 2008
- 9) Yonemoto T, Tatezaki S, et al. Education and employment in long-term survivors of high-grade osteosarcoma: A Japanese single center experience. *Oncology*, 72(5-6): 274-278, 2008

#### 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	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	九州大学大学院医学系研究科・昭和60年卒・医学博士・整形外科学	九州大学大学院医学研究院整形外科	教授
荒木 信人	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	大阪大学大学院・平成3年卒・医学博士・整形外科学	大阪府立成人病センター整形外科	主任部長
高橋 満	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	名古屋大学医学部・昭和55年卒・医学博士・整形外科学	静岡県立静岡がんセンター整形外科	副院長

中馬 広一	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	九州大学医学部・ 昭和54年卒・ 整形外科科学	国立がんセンター中央病院 骨・軟部組織科	医長
比留間 徹	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	横浜市大医学部・ 昭和62年卒・医学博士・ 整形外科科学	神奈川県立がんセンター 骨軟部腫瘍外科	部長
尾崎 敏文	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	岡山大学大学院・ 平成3年卒・医学博士・ 整形外科科学	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科 整形外科	教授
土屋 弘行	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	金沢大学大学院・ 昭和63年卒・ 医学博士・整形外科科学	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
井須 和男	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	北海道大学医学部・ 昭和50年卒・ 医学博士・整形外科科学	北海道がんセンター 整形外科	手術部長
守田 哲郎	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	新潟大学大学院・ 昭和55年卒・ 医学博士・整形外科科学	新潟県立がんセンター 新潟病院 整形外科	部長
松田 秀一	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	九州大学医学部・ 平成2年卒・医学博士 整形外科科学・	九州大学病院・ 整形外科	講師
吉田 行弘	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	日本大学医学部 昭和59年卒・ 医学博士・整形外科科学	日本大学医学部 整形外科	専任講師
森岡 秀夫	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	山梨医科大学医・ 昭和63年卒・ 医学博士・整形外科科学	慶応義塾大学医学部 整形外科	講師
和田 卓郎	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	札幌医科大学医学部・ 昭和59年卒・ 医学博士・整形外科科学	札幌医科大学医学部 整形外科	准教授
戸口田 淳也	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	京都大学大学院・ 平成元年卒・ 医学博士・整形外科科学	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
松峯 昭彦	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	福井大学医学部・ 昭和61年卒・ 医学博士・整形外科科学	三重大学医学部 整形外科	講師
横山 良平	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	九州大学医学部・ 昭和56年卒・ 医学博士・整形外科科学	九州がんセンター 整形外科（骨軟科）	医長
羽鳥 正仁	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	東北大学医学部・ 昭和56年卒・ 医学博士・整形外科科学	東北大学病院 整形外科	准教授
阿部 哲士	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	浜松医科大・ 昭和63年卒・ 医学博士・整形外科科学	帝京大学医学部 整形外科	准教授
舘崎 慎一郎	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	千葉大学医学部・ 昭和46年卒・ 医学博士・整形外科科学	千葉県がんセンター 整形外科	診療部長
望月 一男	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	京都府立医大・ 昭和49年卒・ 医学博士・整形外科科学	杏林大学医学部 整形外科	教授
吉川 秀樹	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	大阪大学医学部・ 昭和54年卒・ 医学博士・整形外科科学	大阪大学大学院医学系研 究科 整形外科	教授
松本 誠一	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準治療確立のための研究	東京医科歯科大学医学 部・昭和52年卒・ 医学博士・整形外科科学	癌研究会有明病院 整形外科	部長