

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 岩本 幸英

## 1. 本年度の研究成果

1)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月から予定症例数(75例)として症例登録を開始した。登録症例数は平成20年9月現在で72例となり、登録終了とした。また、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、有害事象による化学療法中止が6例あったが、治療関連死亡例は報告されておらず、安全性に大きな問題は生じていない。さらに、現在までの集計では3年生存割合は89.2%と、生命予後が改善される可能性が高いと予測され、今後も引き続き追跡調査を行っていく予定である。

2)骨肉腫の治療成績はMTX、ADM、CDDPの3剤を中心とする化学療法の進歩により改善されてきた。骨肉腫では、治療が奏効した場合、腫瘍径の縮小よりも腫瘍内の壊死が見られる。そのため、他の固形がんとは異なり、化学療法の効果判定は、主として切除標本での腫瘍壊死割合により行われる。術前化学療法による腫瘍壊死割合が90%以上の症例(good responder)は予後がよく、90%未満の症例(standard responder)が予後不良とされている。厚生労働省がん研究助成金 岩本班「原発性悪性骨腫瘍に対する標準的治療法の開発と治療成績の改善に関する研究」を中心に行なわれた骨肉腫の多施設共同研究NECO-95J (Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma in Japan)の結果から、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、予後が改善する可能性が示唆された。術後化学療法におけるIFO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相ランダム化比較試験が必要である。現在までにフルプロトコルを作成中し(JCOG0905)、承認に向けて討議を重ねている。今後、JCOGによる承認、および各施設IRBにおける承認を経て症例登録開始を予定している。

## 2. 前年度までの研究成果

1)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。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 **Grade 3** のもののみを適格としていたのを、**Grade 2** 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。

2) 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、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 **NECO-95J** プロトコールによる臨床試験を実施した。試験登録された **61** 症例の解析の結果、累積5年生存率 **82.5%**、無病生存率 **76.2%**と極めて良好な成績が得られた。この結果から、**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、予後が改善する可能性が示唆された。倫理的かつ科学的な新しい骨肉腫治療プロトコールの作成を目標として、年2回の班会議および5回のワーキンググループ会議を開催した。

### 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。

骨肉腫の治療上問題となる術前化学療法の **standard responder** に対し、予後改善を試みた第II相試験はいずれも成功しておらず、第III相比較試験は過去に行われていない。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 **standard responder** 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、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

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」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) Sakamoto A, Iwamoto Y, et al.: Mutation analysis of the Gadd45 gene at exon 4 atypical fibroxanthoma. BMC Dermatology, 9:1-6, 2009
- 2) Kohashi K, Iwamoto Y, et al.: Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. Hum Pathol, 40(3):349-55,2009
- 3) Naka T, Iwamoto Y, et al.: Expression of c-MET, low-molecular-weight cytokeratin, matrix metalloproteinases-1 and -2 in spinal chordoma. Histopathology, 54:607-613, 2009
- 4) Tanaka K, Iwamoto Y, et al.:Preoperative and postoperative chemotherapy with ifosfamide and adriamycin for adult high-grade soft-tissue sarcomas in the extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304. Jpn J Clin Oncol, 39(4):271-3, 2009
- 5) Iwamoto Y, et al.:Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. J Orthop Sci, 14(4):397-404, 2009
- 6) Morioka, K, Yoshikawa H, et al.: Orphan receptor tyrosine kinase ROR2 as a potential therapeutic target for osteosarcoma. Cancer Science, 100:1227-1233, 2009
- 7) Yonemoto T, Tatezaki S, et al.: Recently intensified chemotherapy for high-grade osteosarcoma may affect fertility in long-term male survivors. Anticancer Res, 29: 763-767, 2009
- 8) Nishida Y, Nishimoto Y, et al.: Osteosarcoma in the elderly over 60 years: a multicenter study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. J Surg Oncol, 100(1):48-54, 2009
- 9) Kaya M, Wada T, et al.: The level of vascular endothelial growth factor as a predictor of a poor prognosis in osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br, 91:784-8,2009
- 10) Morii T, Mochizuki K, et al.: Reconstruction using vascularized tissue transplantation following resection of musculoskeletal sarcomas –Evaluation of oncologic and functional outcomes in 55 cases. Ann Plast Surg, 62 (3): 252-257, 2009.
- 11) Kikuta K, Morioka H, et al.: Nucleophosmin as a Candidate Prognostic Biomarker of Ewing's Sarcoma Revealed by Proteomics. Clin Cancer Res. 15(8): 2885-2894, 2009
- 12) Yamaguchi U, Chuuman H, et al.: Functional genome screen for therapeutic targets of osteosarcoma. Cancer Sci. 2009 in press

## 6. 研究組織

研究者名	分担する研究項目	最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	所属研究機関における職名
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	九州大学大学院医学研究院整形外科	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	北海道がんセンター整形外科	手術部長
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	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	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・ 整形外科学	国立がんセンター中央病院 骨・軟部組織科	医長
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・ 整形外科学	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科 整形外科	教授
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・ 整形外科学	神奈川県立がんセンター 骨軟部腫瘍外科	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 整形外科学・	九州大学病院・ 整形外科	講師
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・整形外科学	新潟県立がんセンター 新潟病院 整形外科	部長
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・整形外科学	慶応義塾大学医学部 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・整形外科学	日本大学医学部 整形外科	専任講師
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
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・整形外科学	東北大学大学院医学系 研究科 整形外科	准教授
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・整形外科学	九州がんセンター 整形外科	医長
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・整形外科学	帝京大学医学部 整形外科	准教授
館崎 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・整形外科学	癌研究会有明病院 整形外科	部長
西本 裕	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	岐阜大学大学院医学 研究科・昭和61年卒・ 医学博士・整形外科学	岐阜大学医学部看護学科 整形外科	教授