

研究課題名: 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: H23-がん臨床-一般-011

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

**(1) 高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による術前術後補助化学療法の第 II 相臨床試験 (JCOG0304)**: 高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対する ADM+IFO 併用療法の有効性と安全性を評価する第 II 相試験 (JCOG0304) を追跡調査した。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とした。平成 16 年 3 月から症例登録を開始し、平成 20 年 9 月で 72 例となり登録終了とした。平成 25 年 5 月の集計では 8 年生存割合 84.1%、8 年無増悪生存割合 65.3%と、生命予後が改善される可能性が高いと予測される。追跡終了の平成 25 年 9 月時点の調査結果に基づいて、主たる解析を行う予定としていたが、より長期の予後を解析するために、登録後追跡期間を 5 年間延長し、10 年間追跡を行うようにプロトコルを改訂した。今後も引き続き追跡調査、解析を行っていく予定である。

**(2) 術前化学療法を施行した高悪性度非円形細胞軟部肉腫における組織学的効果判定に関する研究 (JCOG0304-A1)**: 軟部肉腫では化学療法が奏功した場合にしばしば腫瘍内出血や腫瘍壊死を来し、必ずしも腫瘍径が縮小するとは限らず、逆に一時的に腫瘍が増大することもあることが知られている。そのため、術前補助化学療法を施行後に切除された軟部肉腫において、組織学的効果判定は重要な役割を果たすと考えられるが、現状では定義は確立されていない。そこで前述の JCOG0304 試験において登録された 72 例中の適格例 70 例のうち、術前化学療法を 1 コース以上施行して切除が行われた症例を対象に、組織学的効果判定に関する附随研究を計画した (JCOG0304-A1)。昨年度試験のプロトコルを作成し、JCOG の承認を受けた。本年度は各施設の IRB 承認を取得し、順次標本を各施設より回収し、解析中である。

**(3) 高悪性度非円形細胞肉腫に対する Adriamycin、Ifosfamide による補助化学療法と Gemcitabine、Docetaxel による補助化学療法とのランダム化第 II/III 相試験 (JCOG1306)**: JCOG0304 試験により、高悪性度非円形細胞肉腫に対する ADM+IFO 併用補助化学療法は、すでに本邦では community standard な治療法となっている。しかし、長期入院が必要なことや血液毒性が必発などの問題点もあり、後継臨床試験を立案した (JCOG1306)。Gemcitabine、Docetaxel 併用療法は、ADM+IFO を上回る有効性を期待でき、かつ less toxic であることが予測され、新規標準治療確立に貢献できると考えられる。次年度以降はフルプロトコルを作成し、各施設の IRB 承認後、順次登録を開始する予定である。

**(4) 骨肉腫術後補助化学療法における Ifosfamide 併用の効果に関するランダム化比較試験 (JCOG0905)**: 四肢原発骨肉腫において、MTX、ADM、CDDP の 3 剤による術前化学療法の効果不十分例に対し、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、第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG0905) を開始した。平成 22 年 1 月から予定症例数を 200 例として症例登録を開始し、平成 25 年 11 月の時点で 101 例の一次登録が行われている。

## 2. 前年度までの研究成果

(1) 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た、ADM+IFO 併用

術前術後化学療法の有効性と安全性を第 II 相試験により評価するために、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。年 2 回の班会議を開催し、定期モニタリングの結果では、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。

(2) 骨肉腫においては、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において行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 の 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 IF0 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 IF0 の有用性を検証し標準治療として確立するために、第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG0905) を開始した。

また、上記研究に付随して、治療開始前の生検組織材料を用いて、骨肉腫の薬剤感受性を規定する遺伝子群を網羅的遺伝子発現解析により同定することを計画した (JCOG0905-A1)。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

四肢発生の高悪性度非円形細胞軟部肉腫の長期生命予後は不良であり、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+IF0 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。

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、IF0 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

参加患者の安全性確保：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ており、試験参加による不利益は最小化される。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より得る。未成年者の場合は親権者より文書で同意を得るとともに本人からのアセントも得る。
- 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。
- 4) 研究の第三者的監視：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いる。本研究も 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。

#### 5. 発表論文

1. Endo M, Iwamoto Y, Oda Y, et al.: Low-grade central osteosarcoma arising from bone infarct. *Human Pathology*. 44:1184-1189, 2013
2. Fujiwara-Okada Y, Oda Y, Iwamoto Y, et al.: Y-box binding protein-1 regulates cell proliferation and is associated with clinical outcomes of osteosarcoma. *Br J Cancer*. 5;108(4):836-47, 2013
3. Setsu N, Iwamoto Y, Oda Y, et al.: Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 in soft tissue leiomyosarcoma is associated with a better prognosis. *Int J Cancer*. 132(1):109-15, 2013
4. Matsuura S, Iwamoto Y, Oda Y, et al.: Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma. *Hum Pathol*. 44(2):237-43, 2013
5. Endo M, Iwamoto Y, Oda Y, et al.: Ossifying fibromyxoid tumor presenting EP400-PHF1 fusion gene. *Hum Pathol*. 44(11):2603-8, 2013
6. Setsu N, Iwamoto Y, Oda Y, et al.: Prognostic impact of the activation status of the Akt/mTOR pathway in synovial sarcoma. *Cancer*. 119(19):3504-13, 2013
7. Kohashi K, Iwamoto Y, Oda Y, et al.: Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. *Hum Pathol*. 44(4):526-33, 2013
8. Iwata S, Hiruma T, Yonemoto T, et al.: Prognostic Factors in Elderly Osteosarcoma Patients: A Multi-institutional Retrospective Study of 86 Cases. *Ann Surg Oncol*. in press.
9. Okita Y, Toguchida J, et al.: Compensation by nonoperated joints in the lower limbs during walking after endoprosthetic knee replacement following bone tumor resection. *Clin Biomech(Bristol Avon)*. 28(8):898-903, 2013
10. Hasei J, Ozaki T, et al.: Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther*. 12(3):314-25, 2013
11. Nakamura T, Matsumine A, et al.: The combined use of the neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic predictors in adult patients with soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 108(7):481-5, 2013
12. Morii T, et al.: Surgical site infection in malignant soft tissue tumors. *J Orthop Sci*. 17(1):51-7, 2013
13. Imura Y, Yoshikawa H, et al.: A novel angiomatoid epithelioid sarcoma cell line, Asra-EPS, forming tumors with large cysts containing hemorrhagic fluid in vivo. *BMC Res Notes*. in press 2013
14. Sugiura H, Nishiada Y, et al.: Surgical procedures and prognostic factors for local recurrence of soft tissue sarcomas. *J Orthop Sci*. in press 2013
15. Hosaka S, Takahashi M, et al.: Solitary fibrous tumor in the pelvis: induced hypoglycemia associated with insulin-like growth factor II. *J Orthop Sci*. in press 2013
16. Kimura H, Nojima T, et al.: Utility of fluorescence in situ hybridization to detect MDM2 amplification in liposarcomas and their morphological mimics. *Int J Clin Exp Pathol*. 6(7):1306-16, 2013

## 6. 研究組織

①研究者名	②分担する究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④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研究院 整形外科 (同上)	教授
平賀 博明	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	北海道がんセンター 整形外科 (同上)	腫瘍整形外科 医長
松延 知哉	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	九州大学病院 整形外科 (同上)	助教
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	神奈川県がんセンター 骨軟部腫瘍外科 (同上)	部長
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	国立がん研究センター中央病院 骨・軟部腫瘍科 (同上)	副院長 (骨軟部腫瘍科科長兼任)
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	京都大学再生医学研究所組織再生応用分野 整形外科 (同上)	教授
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	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科 (同上)	教授
米本 司	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	千葉県がんセンター 整形外科 (同上)	部長
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	三重大学医学部 整形外科 (同上)	准教授
大野 貴敏	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	岐阜大学医学部 整形外科 (同上)	准教授
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	慶応義塾大学医学部 整形外科 (同上)	専任講師
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	がん研究会有明病院 整形外科 (同上)	副院長 (整形外科部長兼任)
平岡 弘二	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	久留米大学医学部 整形外科 (同上)	准教授
下瀬 省二	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	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 整形外科 (同上)	准教授
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	大阪府立成人病センター 整形外科 (同上)	主任部長
森井 健司	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	杏林大学医学部 整形外科 (同上)	准教授
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	大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 (同上)	教授
保坂 正美	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	東北大学大学院医学系研究科 整形外科 (同上)	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 整形外科 (同上)	准教授
杉浦 英志	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	愛知県がんセンター中央病院 整形外科 (同上)	部長
西田 佳弘	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	名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 (同上)	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	帝京大学医学部 整形外科 (同上)	准教授
横山庫一郎	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	九州がんセンター 整形外科 (同上)	医長
畠野 宏史	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	新潟県立がんセンター新潟病院 整形外科 (同上)	部長
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 整形外科 (同上)	専任講師
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	静岡県立静岡がんセンター 整形外科 (同上)	副院長
野島 孝之	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	金沢医科大学 臨床病理学 (同上)	教授
小田 義直	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研究院 形態機能病理学 (同上)	教授
蛭田 啓之	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	東邦大学医療センター佐倉病院 病院病理部 (同上)	准教授
山口 岳彦	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	自治医科大学人体病理学部門 病理診断部 (同上)	准教授