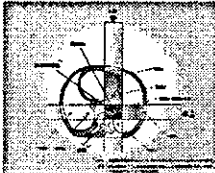


**従来の放射線のがん治療**

従来の放射線は身体表面近くでもっとも強く、深く進むにつれて減弱する線量分布特性を持つため、患部に至るまでに正常細胞の受ける損傷も無視できません。

従来の放射線は、生物効果が弱いので、局所進行がんなどに対する治療効果が小さくなります。

酸素効果-酸素増感比(OER)-はがん細胞の放射線に対する感受性の度合いを示します。従来の放射線は、酸素濃度が低くなると治療効果も小さくなるため、酸素濃度の低いがん細胞にはあまり効きません。

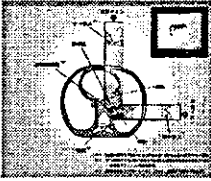


**重粒子線によるがん治療**

1:がん細胞に集中して照射できます重粒子線はエネルギーの強弱に応じて、ある深さに急に強くなりますが、重粒子線のピークががんに含まれることにより、正常細胞への影響は最小に抑えられます。

2:がん細胞の殺傷能力が高い理想的放射線です

生物効果が高く、酸素が無くても効果のある重粒子線は、がん細胞を殺傷する能力が強いため、局所進行がんや、従来の放射線ではピークとしなかった酸素濃度の低いがんに対しても効果が期待できます。



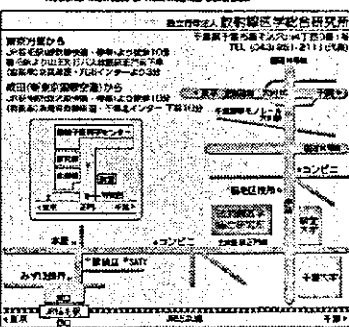
**適応条件**

対象部位に対する放射線治療の既往がない  
 病理診断がついている  
 評価可能な病変を有する  
 原則として腫瘍の最大径が15cmをこえない  
 広範な転移がない  
 Performance Statusが0-2  
 血管内腫瘍塞栓がない  
 C1,C2および頭骨、頭頸部原発症例を除く  
 14才以上  
 線量計算に影響のある人工物がないこと  
 →炭素イオン線で4週間16回照射

**重粒子医学センター病院**

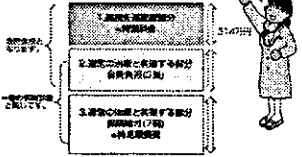
医療用としては世界初の重粒子線がん治療装置(HIMAC)を用いて、1994年(平成6年)6月より重粒子線治療の臨床試験を実施しています。1997年(平成9年)3月には重粒子医学センター病院が開院され、本格的な臨床試験の場として運営されています。がんに対する効果が高く、正常組織への影響が少ない重粒子(重イオン)線の特徴を最大限に発揮できるような治療法の開発をめざして、臨床試験が行われていましたが、これまでの臨床試験の中で、線量増加試験や安全性をみるための試験(第1相試験)がすでに終了し、かつ第11相試験(治療効果の確認)としても十分な実績が登録されたものについては2003年11月より厚生労働省から承認され、高度先進医療として実施しています。

**重粒子医学センター病院**  
 国立がん研究センター 放射線医学総合研究所  
 National Institute of Radiological Sciences



**高度先進医療の費用について**

重粒子線治療は、入院治療が前提となります。高度先進医療の費用として、314万円を患者様の自己負担(保険適用外)です。診察、検査、投薬、入院料など通常の治療と共通する部分には保険診療となります。一部の疾患については、臨床試験により治療を行っているものもあります。



※一部負担には、高額療養費制度が適用される。イメージでは、患者様の自己負担額と共通した治療が想定されています。

題名：再発あるいは治療抵抗性のc-kit あるいはPDGFR alpha 陽性肉腫に対するイマチニブの第II 相試験

演者：中田英二（医師）

日時：平成17年1月7日

参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師25名

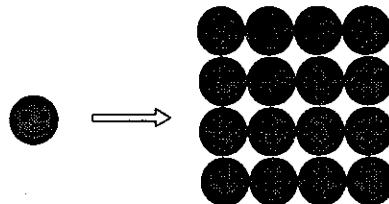
要旨：本試験は医師主導型であり、シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を発揮するイマチニブを用いる。イマチニブは、現在、慢性骨髄性白血病とKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍にのみ保険的適応が認められているが、c-kit あるいはPDGFR alphaは骨軟部肉腫にも発現が認められており、再発あるいは治療抵抗性の症例に対してその有効性と安全性の評価が研究される。

成果：シグナル伝達の異常を阻害しようとする発想のもとに開発されたシグナル伝達阻害剤あるいは分子標的薬剤は、肺癌に対して用いられ、その有効性が報告されているが、重大な副作用も伴っている。イマチニブの副作用やその対処法について質疑応答が行われた。

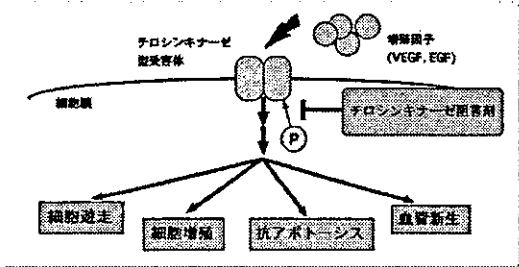
再発あるいは治療抵抗性のc-kit あるいはPDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第II 相試験

### 腫瘍はどうやって大きくなるのか？

血管新生、シグナル伝達、アポトーシスなどの異常が関与

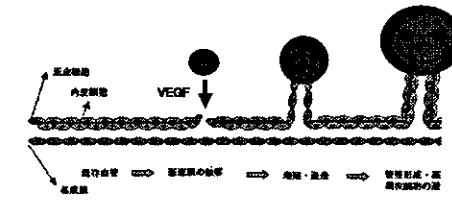


### シグナル伝達の異常



### 血管新生

がんが増大するときがん細胞は栄養や酸素を得るために VEGF という血管新生を誘導する物質を産生して新しい血管を引き込もうとします。この現象を血管新生と呼びます。



### 新しいタイプの抗癌剤の出現

腫瘍に対しては長い間、非特異的な化学療法が主たる治療手段であったが近年になり、より副作用の少ない分子機序に基づく治療法が注目されている。分子標的薬剤の探索は様々な理論に基づいて行われているが、共通して言えることは悪性腫瘍のバイオロジーに基づく論理的妥当性である。シグナル伝達の異常を阻害しようとする発想のもとに開発されている薬剤がシグナル伝達阻害剤あるいは分子標的薬剤である。特に、チロシンキナーゼからRAS/MAPキナーゼを介するシグナル伝達系は細胞増殖シグナルを伝達するため、有用性の高い阻害剤が開発されている。

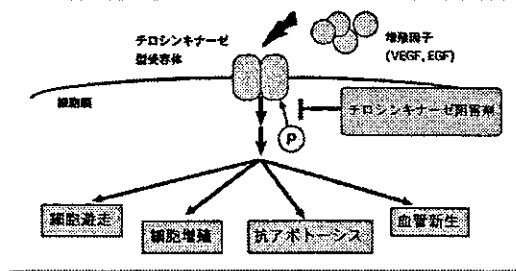
### いろいろな分子標的薬剤が開発されている

- シグナル伝達阻害剤
- チロシンキナーゼ阻害剤、RAS阻害剤
    - チロシンキナーゼからRAS/MAPキナーゼを介するシグナル伝達系は細胞増殖シグナルを伝達するため、有用性の高い阻害剤が開発されている。
  - JAK/STAT系に対するJAK2阻害剤、PI3キナーゼ系に対する阻害剤
    - PKC系に対する阻害剤など
- 細胞周期阻害剤
- CDK阻害剤
    - CDK (cyclin-dependent kinase)
  - ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤
    - すべてのシグナルは最終的には転写因子を介して細胞の動態を決定することから転写機構を標的とする薬剤の開発が盛んである。
- 血管新生阻害剤 (VEGF阻害剤、PDGF阻害剤など)。
- 転移阻害剤 (MMP阻害剤など)
- モノクローナル抗体医薬: 腫瘍細胞のターゲットに關する薬剤  
 抗CD20抗体 (悪性リンパ腫) や抗CD33抗体 (急性骨髄性白血病)

### 受容体型チロシンキナーゼ

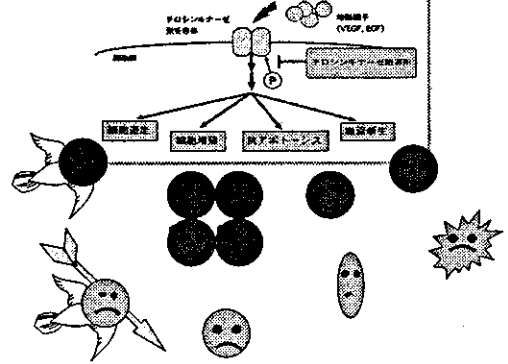
正常な増殖因子受容体の多くがチロシンキナーゼ活性を持ち、細胞内の情報伝達に深く関与している。その中で受容体型チロシンキナーゼはその構造からI型(EGF受容体)、II型(IGF-I受容体)、III型(PDGF血小板由来増殖因子受容体)、IV型(FGF)およびV型(HGF受容体)の5つに分類される。癌細胞の増殖・分化、さらには接着・浸潤・転移に関して受容体型チロシンキナーゼの受容体シグナル伝達の重要性が着目されており、ヒト癌では多くのチロシンキナーゼ遺伝子の発現異常や変異が報告されている。

### 受容体型チロシンキナーゼを介したシグナル伝達の異常が癌化に関与している

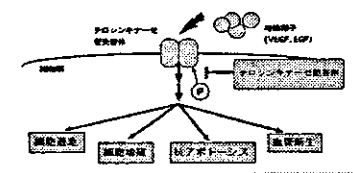


### 受容体型チロシンキナーゼを介したシグナル伝達の異常を阻害すれば抗癌効果が得られる

がんが増大するときがん細胞は栄養や酸素を得るために新しい血管を引き込もうとします。この現象を血管新生と呼びます。がん細胞はVEGFという血管新生を誘導する物質を産生したり、EGFというがん自身の増殖を促す物質を産生したりしてがんを増大させていきます。これらの物質に対する受容体は血管内皮細胞やがん細胞自身が持っていて、これらの物質が受容体と結合することにより受容体自身がリン酸化(活性化)され、その結果細胞内に増殖や遊走など様々な命令が伝達されます。この受容体のリン酸化を阻害することで細胞内の伝達を阻害し、血管新生阻害、さらに抗がん効果を示すことが期待できます。



### イレッサ



- 2002年7月、認可
- 効能・効果: 手術不能又は再発非小細胞肺癌
- 癌細胞の表面にある癌増殖・進行プロセスに関与する上皮成長因子受容体(EGFR:epidermal growth factor receptor)を標的とし、EGFRチロシンキナーゼを阻害する。

### イレッサは安全か?

本剤の化学療法未治療例、術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

緊急安全性情報 2002.10.26 アストラゼネカ社記者発表

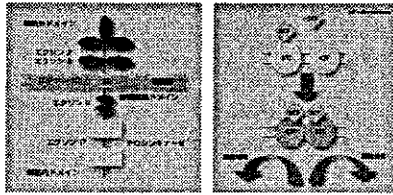
厚生労働省への報告症例(10月15日発表):

死亡例13例を含む26例の間質性肺炎、急性肺障害

これに加えて、医療機関より報告のあった副作用が計125例に増え、死亡例は39例となった。

注)朝日新聞(2002年10月27日)によると、2002年10月15日時点で、副作用69人(死者27人)を把握していた。

**c-kitチロシンキナーゼ受容体(KIT)**



c-kit 遺伝子はレセプター型チロシンキナーゼであるKITをコードしており、KITに結合するリガンドとしてSCFが同定されている。KITは、赤血球、マスト細胞、メラノサイト、生殖細胞、そして消化管の細胞に発現しています。また、マスト細胞腫、悪性黒色腫、セミノーマ、血管肉腫、小細胞肺癌など種々の腫瘍においてKITが陽性になる。

**グリベックはc-kitチロシンキナーゼ受容体(KIT)の阻害剤である**

GISTs: (消化管間質性腫瘍)は胃、小腸に発生する。  
 KITを発現リガンド非依存的で恒常的なKITの活性化を引き起こすc-kit遺伝子の突然変異がGISTsの腫瘍化および悪性化に関与していると考えられている。  
 慢性骨髄性白血病の95%に発現が認められ、その発症に関与しているBcr-Ablのチロシンキナーゼ阻害剤として開発されたグリベック(STI571, ノバルティス ファーマ株式会社)が、KITのチロシンキナーゼも同等に阻害することから、GISTs に対する新しい分子標的治療薬として注目を集めている。

**グリベックの用法及び用量**

**慢性骨髄性白血病**

**慢性期:**

成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。1日1回600mgまで増量できる。

**移行期又は急性期:**

成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。1日800mg(400mgを1日2回)まで増量できる。

**KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍**

成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。

**目的**

**再発あるいは治療抵抗性のc-kit あるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの有効性と安全性を確認する**

**参加施設と研究期間**

**参加施設: 10施設**

**予定登録数: 40例**

**登録期間: 2年**

**追跡期間: 1年**

**総研究期間: 3年(H16.10~H19.9)**

\* 当院では年間2-3人参加となる予定

**対象**

骨肉腫	Ewing肉腫	脂肪肉腫
滑膜肉腫	線維肉腫	血管肉腫
悪性神経鞘腫	平滑筋肉腫	明細胞肉腫
頭上皮肉腫	横紋筋肉腫	胎葉状軟部肉腫
神経芽腫	悪性線維性組織球腫	

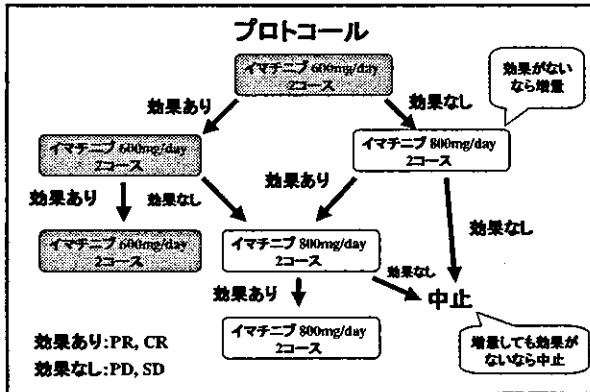
これらのうち、免疫組織化学染色でc-kit あるいはPDGFR 陽性のもの

## 対象

- 標準治療中あるいは治療後に再発、再発をきたした症例
- 12歳以上75歳以下
- 余命:3ヶ月以上
- 臓器機能正常
- 先行治療
  - 化学療法:最終投与日より28日以上経過
  - 放射線療法:最終日より14日以上経過
  - 内分泌治療:開始時ステロイド(-)
- 妊娠(-)
- 臨床症状のある脳転移(-)

## 投与方法

- 6カプセル(800mg) 朝食後
- 1コース:28日(4週)として6コース行う。
- 2コース後に腫瘍縮小効果を判定しPD, SDなら6カプセル(800mg)に増量する。さらに2コース後PD, SDなら中止する。



## 術前化学療法による腫瘍縮小効果判定(画像)

- 2コースごとに行う
- CT, MRIの横断面像で最大径(2cm以上)の部位で測定(胸部CTで遠隔転移の有無も確認)
- 腫瘍サイズ = 5つの病変部の長さの和

著効: CR (Complete Response)

病変が消失

有効: PR (Partial Response)

30%以上縮小

安定: SD (Stable Disease)

30%未満縮小か、20%未満増大

進行: PD (Progression)

20%以上増大 → 化学療法中止

## イマチニブの副作用

副作用	発生率(%)	
吐気	70	定期的に体重測定を
表在性浮腫	70	
下痢	40	
発赤	35	
発熱	35	
頭痛	30	
倦怠感	30	
腹痛	30	
関節痛	25	
消化器出血	8	

## 以下の場合休薬、減量、中止

- Grade2の非血液毒性: 2週間休薬しGrade1に回復すれば開始  
3週間休薬しGrade1に回復すれば200mg減量  
3週間休薬しGrade1以下に回復しないなら中止
- Grade3,4の非血液毒性: 200mg減量  
2週間休薬しGrade2以下に回復しないなら中止  
減量後Grade3以上となれば休薬しGrade1に回復すれば400mg  
400mgに減量後Grade3以上となれば中止
- GOT, GPTが101-200:100以下に回復するまで休薬  
2週間休薬し回復すれば開始  
3週間休薬し回復すれば200mg減量  
休薬後再び出現したら100以下に回復するまで休薬し  
200mg減量  
400mgに減量後再び出現したら中止

### 以下の場合休薬、減量、中止

- ① GOT, GPTが201-:100以下に回復するまで休薬し200mg減量  
2週間休薬し回復しないなら中止  
600mgに減量後再び出現したら100以下に回復するまで休薬し400mgに減量  
400mgに減量後再び出現したら中止
- ② Grade3,4の血液毒性:Grade2以下に回復するまで休薬  
1週間休薬し回復すれば開始  
1週間以上休薬しGrade2以下に回復すれば200mg減量  
2週間休薬しGrade2以下に回復しないなら中止  
600mgに減量後再び出現したらGrade2以下に回復するまで休薬し400mgに減量  
400mgに減量後再び出現したら中止

### 以下の場合中止

- ① 3週間以上の延滞
- ② 8カプセル(800mg)に増量後PD, SD
- ③ 有害事象をみとめた場合  
Grade2の非血液毒性:3週間休薬しGrade1以下に回復しない  
400mgに減量後Grade2以上となった  
Grade3,4の非血液毒性:2週間休薬しGrade2以下に回復しない  
400mgに減量後Grade3以上となった  
GOT, GPTが101-200: 400mgに減量後再び出現  
GOT, GPTが201-: 2週間休薬し回復しない  
400mgに減量後再び出現  
Grade3,4の血液毒性:2週間休薬しGrade2以下に回復しない  
400mgに減量後再び出現
- ④ 本人が拒絶

### 併用療法、支持療法、後療法

G-CSF:好中球 $1000/mm^3$ 未満で発熱( $38^{\circ}C$ 以上)すれば開始  
ただし併用は不可

プリンペラン:制吐剤  
ラシックス:尿量確保

以下との併用は許容されない  
G-CSF、ステロイド、化学療法、放射線療法、内分泌療法、  
免疫療法

プロトコール終了後の追加治療は規定なし

### 開始基準

コース開始前2日以内の検査で以下をみたすこと

- ① 好中球  $> 1000/mm^3$ , Plt  $> 50000/mm^3$
- ② 非血液毒性Grade1以下
- ③ GOT, GPTが101未満

### まとめ

- 再発あるいは治療抵抗性の $\alpha$ -tkt あるいはPDGFR陽性肉腫  
に対するイマチニブの有効性と安全性を確認する
- 8カプセル(800mg)から開始し、1コース:28日(4週)として  
6コース行う。

題名：日本横紋筋肉腫研究グループによる第II相臨床試験

演者：中田英二（医師）

日時：平成17年2月21日

参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師26名

要旨：本治験は、他施設で、18歳以下の未治療の横紋筋肉腫患者に対してリスク分類を行い、そのリスクに応じた化学療法を行い、その有効性および安全性の評価を目的としている。横紋筋肉腫に対する化学療法の第II相臨床試験について、プロトコールと副作用について報告した。

成果：横紋筋肉腫に対する化学療法は岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科小児科において、従来より施行されていたが、多施設での共同研究が施行されることとなった。ビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロフォスファミドの副作用とその対応策、注意点に関して質疑応答が行われた。



日本横紋筋肉腫研究グループ  
第II相臨床試験

低リスクA群 : 短期間VAC療法  
低リスクB群 : VAC2.2/VA療法  
中間リスク群 : iVAC療法

目 的

18歳以下の未治療の横紋筋肉腫患者に対して  
リスク分類※を行い、そのリスクに応じた化学療  
法を行い、その有効性および安全性を評価する。

※国際横紋筋肉腫研究グループの分類に基づく

背 景

これまでの治験(VAC療法)の結果5年生存率は  
ある程度上昇?

5年無病生存率: 低リスクA群 93%  
低リスクB群 87%  
中間リスク群 60%台

しかし、これまでのVAC療法はきつかった。  
副作用として不妊症(男性では100%)、二次がん、  
肝障害(VOD)、重症感染症

横紋筋肉腫(Rhabdomyosarcoma)

頻度: 15歳以下の固形悪性腫瘍の4-8%。  
小児の軟部肉腫の約60%。

分類: 胎児型, 胞巣型, 多形型, その他亜型  
小児では胎児型が約60%。  
(成人では多形型が多い)

年間発生数: 60-80例。

予後: 一般的に不良。(早期を除く)

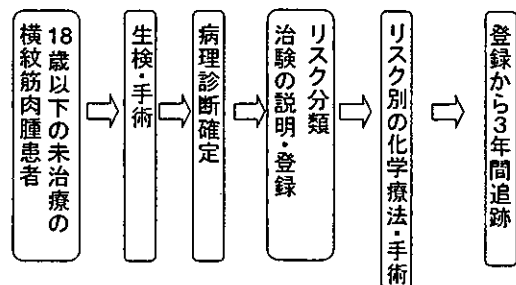
目標症例数

低リスクA群: 32例  
低リスクB群: 41例  
中間リスク群: 68例  
当院では各1例ずつ程度

登録期間

2004年5月-2008年4月

おおまかな流れ



## 対 象

### 適格基準

- ・組織学的に横紋筋肉腫または未分化肉腫の確定診断がついている患者。
- ・登録時年齢が18歳未満。
- ・先行する化学療法・放射線治療の既往がない。(緊急照射適応例を除く)
- ・初回手術日から42日以内に治療開始可能。
- ・登録前7日以内においてPerformance Statusが0,1,2,3の患者
- ・治療の妨げとなる臓器障害がない。  
WBC $\geq$ 2000, Plt $\geq$ 10万, Hb $\geq$ 7.5, 肝機能・腎機能が保たれている。治療が必要な心電図異常なし
- ・患者または代話者により試験参加に文書による同意が得られている。

## 対 象

### 除外基準

- ・活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん)がある。
- ・妊娠中・妊娠の可能性ある・授乳中の女性。
- ・精神病または精神症状を合併しており、試験の参加が困難と予想される。
- ・使用する薬剤に重篤な過敏症の既往歴あり。
- ・脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病、水痘症またはベントスタテン投与中の患者
- ・その他、主治医が不適当と判断した患者。

### 術前ステージ分類

ステージ	原発部位	サイズ	リンパ節転移	遠隔転移
なし	頸頸部、泌尿生殖器(膀胱、前立腺除く)、胆道		問わず	問わず
以下	四肢、膀胱・前立腺、傍膵臓、他(林状、後腹膜)骨髄(骨門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く)	なし	2	5cm
	四肢、膀胱・前立腺、傍膵臓以下	N1	なし	3
5cm以上	問わず	問わず	なし	4
て問わず	N0 or N1	あり		すべ

NO: リンパ節転移なし, N1: 領域リンパ節に転移あり  
NX: 転移の有無は不明

### 術前ステージ分類

ステージ	原発部位	サイズ	リンパ節転移	遠隔転移
なし	頸頸部、泌尿生殖器(膀胱、前立腺除く)、胆道		問わず	問わず
以下	四肢、膀胱・前立腺、傍膵臓、他(林状、後腹膜)骨髄(骨門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く)	なし	2	5cm
	四肢、膀胱・前立腺、傍膵臓以下	N1	なし	3
5cm以上	問わず	問わず	なし	4
て問わず	N0 or N1	あり		すべ

NO: リンパ節転移なし, N1: 領域リンパ節に転移あり  
NX: 転移の有無は不明

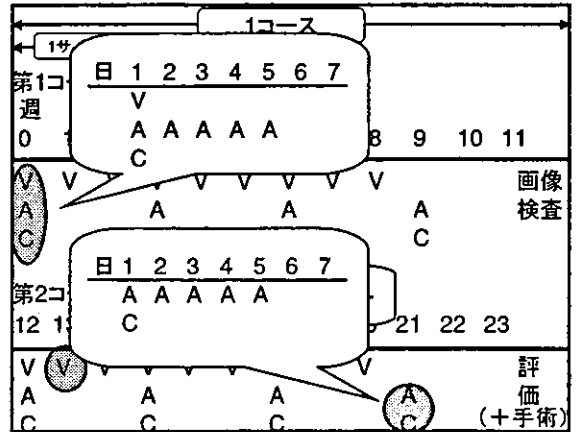
### 術後グループ分類

グループ I	組織的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて周囲に浸潤(領域リンパ節に転移なし)
II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 a. 切除断端陽性も、領域リンパ節転移なし b. 領域リンパ節に転移あるも、完全摘除(最も遠位の郭清リンパ節に転移なし) c. 領域リンパ節に転移あり、しかも切除断端陽性、最も遠位の郭清リンパ節に転移あり
III	肉眼的な腫瘍残存 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分的切除施行
IV	a. 遠隔転移 b. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞あり c. 胸膜播種、腹膜(大網)播種あり

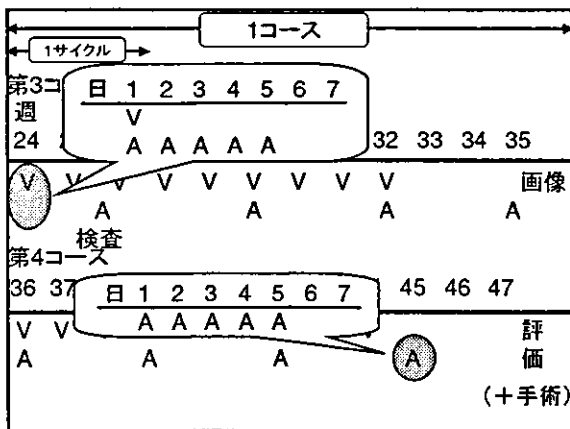
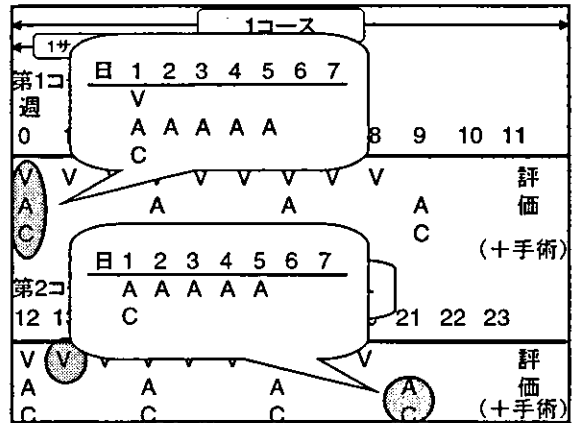
### リスク分類

低リスクA	ステージ	1	i	2
	グループ	I, IIa	III(骨のみ)	I
低リスクB	ステージ	1	2	3
	グループ	II b,c, III	IIa	I, II
中間リスク	ステージ	2,3	1,2,3	1
	グループ	III	I, II	III

低リスクA群



低リスクB群



中間リスク群

1コース														
第1週	日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
0		V	A	A	A	A	A							
		C												
		V	V	V	V	V	V	V						評価
		A				A			A					(+手術)
		C				C			C					
第2週	日	1	2	3	4	5	6	7	21	22	23			評価
12		A	A	A	A	A								(+手術)
13		C												
		V	V											
		A	RT	A		A								
		C		C		C								

第3コース															
週	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	39	42
	V	V	V	V	V	V	V	V	V				V	V	評
	A			A			A			A			A	A	価
	C		C			C			C				C	C	
	RT	→													
	(24週で手術の場合)														

**ピンクリスチン (オンコビン®)**

副作用  
末梢神経障害 骨髄抑制 精神症状 一過性皮質盲  
イレウス 消化管穿孔 SIADH 肝機能障害  
血圧異常 多尿 排尿困難 心筋虚血

投与量 (最大投与量2mg)

年齢	投与量
1歳未満	0.025mg/kg
1-3歳	0.05mg/kg
3歳以上	1.5mg/m <sup>2</sup>

**アクチノマイシンD (コスメゲン®)**

副作用  
骨髄抑制 肝機能障害(VOD) 口内炎  
口唇炎 胸水 腹水 皮膚炎  
精神神経障害

投与量 (最大投与量0.5mg)

年齢	投与量
1歳未満	0.075mg/kg x 5days
1-3歳	0.0135mg/kg x 5days
3歳以上	0.015mg/kg x 5days

**シクロfosファミド (エンドキサン®)**

副作用  
アナフィラキシーショック 骨髄抑制 出血性膀胱炎  
イレウス 肺線維症 皮膚粘膜眼症候群  
SIADH 肝機能障害 血圧異常 心筋障害

投与量

年齢	投与量
1歳未満	36mg/kg
1-3歳	73mg/kg
3歳以上	2.2g/m <sup>2</sup>

**支持療法**

- ・メスナ (ウロミテキサン®)  
出血性膀胱炎の予防  
シクロfosファミド投与直前, 投与4時間後, 8時間後の計3回, 15分で点滴静注.
- ・G-CSF (ノイアップ®)  
VAC/ACのアクチノマイシンD投与24時間後に開始, 10日間1日1回投与. (好中球2000/mm<sup>3</sup>以上で中止)  
G-CSFの投与後24時間は次のVAC/ACを開始しない.

### 化学療法および投与量の変更基準

- ・血液毒性発生時
- ・出血性膀胱炎発生時
- ・末梢神経障害発症時
- ・胆道系酵素の上昇時
- ・Veno- Occultive Disease (VOD)発症時
- ・放射線照射時

上記の場合、投与のスキップ、減量、延期を行う。

### 治験の中止基準

- ・該当のリスク群でないことがわかった場合。
- ・治療中に局所再発、進行病変をきたした場合。
- ・副作用により休薬が連続15日(中間リスクは22日)以上遅れた場合。
- ・患者、担当医の拒否。

VODによる中止の場合:

ピンクリスチン、イホスファミド、エトポシドによる治療に変更。

題名：限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法第Ⅱ相臨床試験

演者：中田英二（医師）

日時：平成17年3月28日

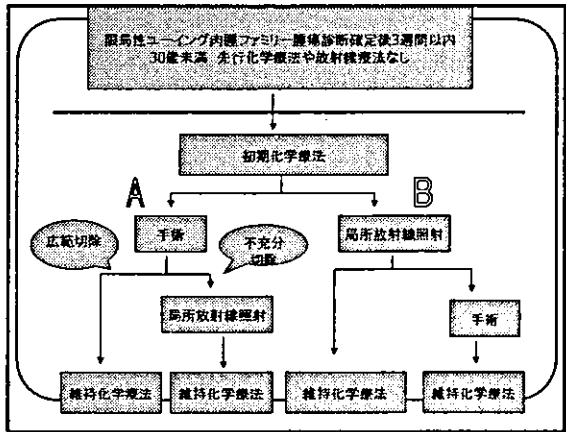
参加人数：臨床研究実施チーム9名、医師4名、看護師28名

要旨：本試験は、他施設で、現在の標準的治療法と考えられるVDC-IE療法を使用したプロトコルの有効性と安全性を評価することを目的としている。横紋筋肉腫に対する化学療法の第Ⅱ相臨床試験について、プロトコルと副作用について報告した。

成果：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療法岡山大学医学部・歯学部附属病院整形外科、小児科において、従来より施行されていたが、多施設での共同研究が施行されることとなった。従来のプロトコルとの違いや、化学療法の副作用とその対応策、注意点に関して質疑応答が行われた。

# 限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 に対する集学的治療法

## 第Ⅱ相臨床試験



- ### ユーイング肉腫
- 小児・若年者では2番目に多い原発性悪性骨腫瘍
  - 10-20歳に好発
  - 特徴的な染色体転座を持つ  
t(11;22)(21q;12q) etc.
  - 20例/年(日本整形外科学会)
  - 8例/年(小児がん全国登録委員会)

- ### ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(EST)
- ユーイング肉腫
  - PNET
  - Neuroepithelioma
  - Askin腫瘍
- 共通の染色体転座
- Askin腫瘍: 胸壁の軟部組織や筋末梢組織に発症する腫瘍  
Neuroepithelioma: 嗅神経、末梢神経に発生

- ### ユーイング肉腫に行われる治療
- 生検
  - 術前化学療法
  - 手術(広範切除術) and/or 放射線療法
  - 維持化学療法
- 日本では施設ごとに異なるプロトコルで治療が行われている。  
診断・治療レベルの格差がある。

- ### 目的
- 現在の標準的治療法と考えられるVDC-IE療法を使用したプロトコルの有効性と安全性を評価する。  
(NCIで行われた臨床試験の追試)
  - 遺伝子診断などの技術の普及
  - 統一のプロトコルで行うことで全体の治療レベルを向上させる

### 米国国立癌研究所(NCI)臨床試験

- 1988-1992  
Doxorubicin (DXR), Cyclophosphamide (CPA), Vincristine (VCR)  
Actinomycin-D (ACT)  
+Ifosfamide (IFO), Etoposide (VP16)の6剤
- | 限局性     |   | 5年無病生存率 |
|---------|---|---------|
| VDCA    | → | 54%     |
| VDCA+IE | → | 69%     |
| 遠隔転移あり  | → | 22%     |
- 1995-1998  
VDC+IE → 72%

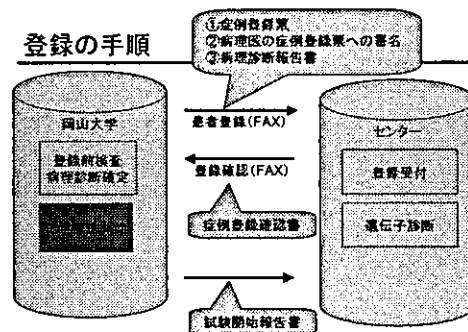
### 対象

- 病理学的にユーイング肉腫ファミリー腫瘍の診断
- 中枢神経原発以外の限局性腫瘍(所属リンパ節転移はOK)
- 病理学的診断確定後3週間以内
- 登録前の化学療法、放射線療法なし
- 年齢30歳未満
- 化学療法の支障となる臓器障害なし
- 文書による同意が得られている

### 除外基準

- 活動性の重複癌(5年以上経過例はOK)
- 妊娠中・妊娠の可能性・授乳中
- 精神病または精神症状あり参加が困難
- 治療を有する心疾患
- 化学療法に耐えられない疾患の合併

### 登録の手順



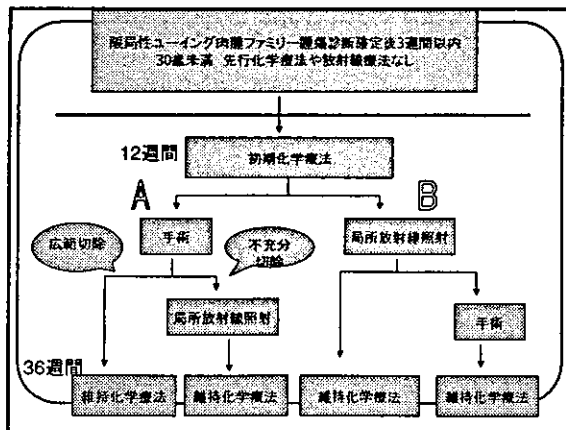
### 登録前検査

- 14日以内 胸部XP  
病変部CT・MRI  
骨シンチ
- 7日以内 12誘導心電図  
全身状態(PS、体重、身長)  
血液検査  
SpO2  
尿検査(沈査、蛋白、潜血、尿糖)  
骨髄検査

### 生検

- 切開生検に限る
- 脊椎、骨盤等で切開生検困難なものは針生検も許容
- 1cm x 0.5 cmを2ブロック採取  
(1つは病理用、1つは凍結保存に)





化学療法 使用する薬剤

	用量 /day	day	投与方法
VCR	1.5mg/m <sup>2</sup>	1	1 shot 静注
DXR	37.5mg/m <sup>2</sup>	1,2	24時間点滴静注
CPA	1.2g/m <sup>2</sup>	1	1時間点滴静注
IFM	1.8g/m <sup>2</sup>	1-5	1時間点滴静注
VP-16	100mg/m <sup>2</sup>	1-5	1-2時間点滴静注

**Vincristine (VCR) オンコピン**

- 機序：不明
- 副作用
  - 神経毒性(神経麻痺、筋麻痺、難聴、イレウス)
  - アナフィラキシー様症状・気管支痙攣・錯乱・昏睡
  - SIADH・心筋梗塞・脳梗塞
  - 血管外漏出で強い炎症

**Doxorubicin (DXR) アドリアシン**

- 作用機序：DNAの解離を阻害
- 副作用
  - 骨髄抑制(10～14日で最低)、心筋障害
  - 萎縮膀胱、薬液の血管外漏出で硬結・壊死
- 放射線照射との併用注意

**Cyclophosphamide エンドキサン**

- 作用機序生体内で活性化、核酸代謝を阻害
- 副作用
  - 骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、イレウス
  - 間質性肺炎、心筋障害
  - 内分泌、性腺機能障害

**Ifosfamide (IFM) イホマイド**

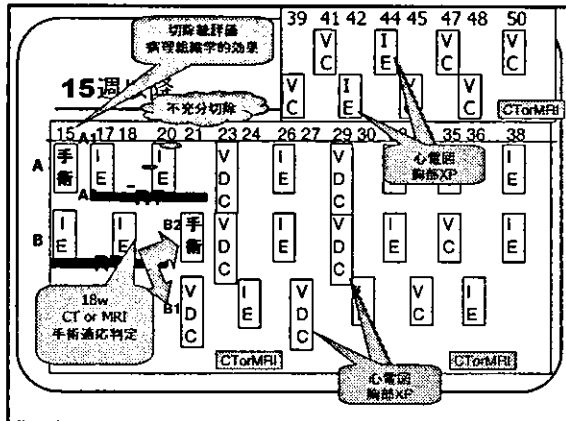
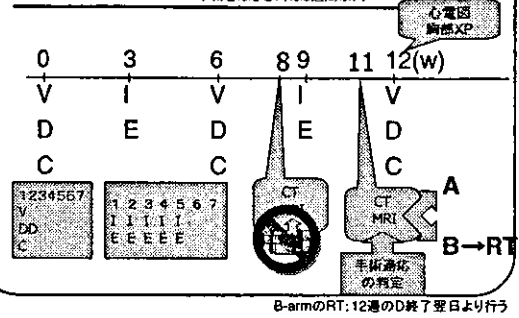
- 作用機序：生体内で活性化、DNA合成を阻害
- 副作用
  - 骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害、Fanconi症候群、急性腎不全、錐体外路症状、意識障害、幻覚、間質性肺炎

### Etoposide (VP-16) ベプシド、ラストテッド

- 作用機序  
DNA切断を誘導し、細胞周期のS期、G2期にある細胞に殺細胞効果を示す。
- 副作用  
骨髄抑制、間質性肺炎、肝障害、腎障害  
過敏症、電解質異常

### 初期化学療法

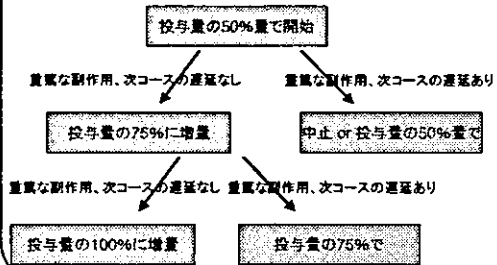
各化学療法は直前の化学療法22日目(3週)に開始  
手術をささむ時は5週間以内



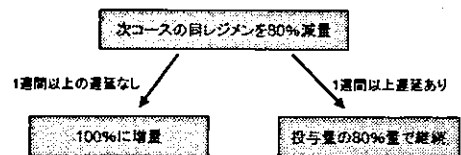
### Total dose

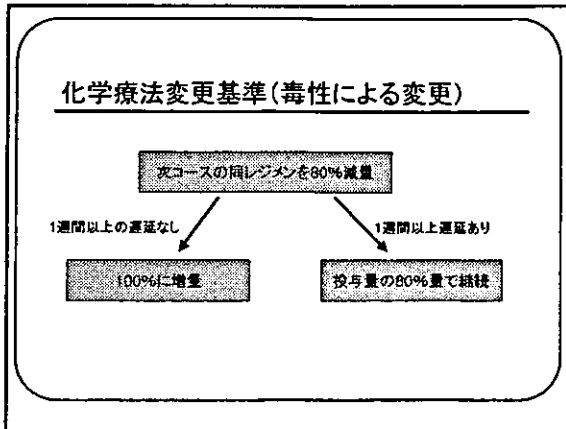
- VDC 5 cool
  - VC 4 cool
  - IE 8 cool
- V 1.5mg/m<sup>2</sup> x 9 = 13.5 mg/m<sup>2</sup>  
 D 37.5mg/m<sup>2</sup> x 2 x 5 = 375 mg/m<sup>2</sup>  
 C 1.2g/m<sup>2</sup> X 9 = 10.8 g/m<sup>2</sup>  
 I 1.8g/m<sup>2</sup> X 5 X 8 = 72 g/m<sup>2</sup>  
 E 100mg/m<sup>2</sup> x 5 x 8 = 4000 mg/m<sup>2</sup>

### 化学療法変更基準(1歳未満)



### 化学療法変更基準(1週間以上開始遅延)





### 有害事象→該当薬剤の

治療を要する麻痺性イレウス  
日常生活に支障がある知覚脱失

有害事象	毒性基	該当薬剤
• 麻痺性イレウス	Grade3	VCR
• 神経障害(知覚性)	Grade3	IFM
• 腎障害	Grade3	IFM
• 血尿	肉眼的血尿	CPA・IFM
• 心血管系	Grade2	DXR

クレアチニン>3.0  
症状あり+心電図異常

- ### 中止基準
- 画像検査でPDのとき
  - B1 armで26週、38週でSDのとき
  - 局所治療後の増悪
  - 有害事象によりコース開始が15日遅延
  - 有害事象でのプロトコル中止基準に該当
  - 患者が中止を希望

- ### プロトコル終了後検査
- |                  |               |
|------------------|---------------|
| • 観察期間           | 3年            |
| • 自他覚症状、PS       | 1/3ヵ月         |
| • CBC、生化学、尿検査    | 1/6ヵ月         |
| • 胸部XP、病変部MRI    | 3・6・9・12・24ヵ月 |
| • 3年経過後1年ごとにフォロー | 5年を最終         |

- ### 提出書類
- 症例登録票
  - 試験開始報告書
  - 経過報告書(15・29・50週)
  - 手術報告書
  - 放射線療法報告書
  - 腫瘍縮小効果報告書
  - 追跡調査報告書(6・12・18・24・30・36ヵ月後)

- ### 有害事象の報告
- 急送報告義務(72時間以内)
    - ①治療中、終了後30日以内の全ての死亡
    - ②予期されないGrade4の毒性
  - 通常報告義務(15日以内)
    - ①治療後31日以降の死亡
    - ②予期されるGrade4の非血液毒性
    - ③予期されないGrade2・3の有害事象
    - ④永続的または顕著な障害:再生不良性貧血  
肝中心静脈閉塞症  
2次癌

# 染色体転座

