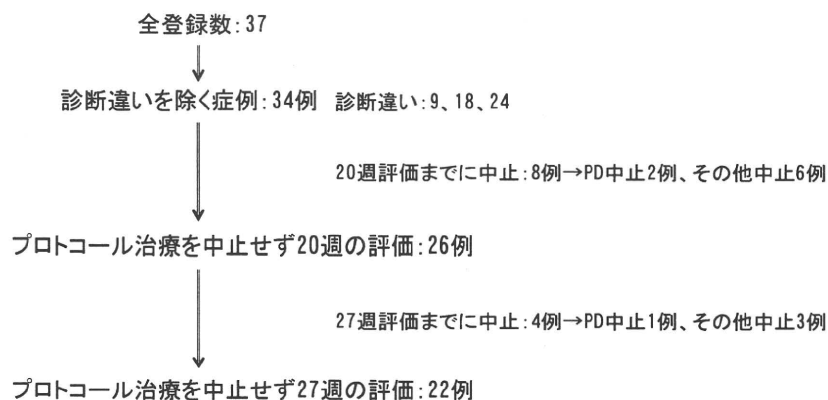


## 奏効判定対象症例



## 奏効

		20週 (HDC前)		27週プロトコール治療完了後	
Group III 11	胞巣型	10	CR 6 PR 1	CR 7	
	未分化	1	CR 1	CR 1	
	計	11	8	8	
Group IV 23	胎児型	11	CR 4	CR 7	
			PR 4		
			PD 1		
	胞巣型	10	CR 3	CR 3	
			PR 3	PR 2	
			PD 1	PD 2	
未分化	2	欠損 1 PR 1		0	
計	23	18	14		
計 ①Group III + IV		34	②Group III + IV 26	③Group III + IV 22	

## 寛解導入療法時の有害事象

2 担当医判定の Grading/全コースからの最悪値

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
感染	0	0	29	0
口内炎	3	6	11	3
悪心	2	12	21	0
嘔吐	6	21	5	0
便秘	2	13	4	1
下痢	8	8	6	0
疲労	9	9	13	3
疼痛	5	3	11	1
SIADH	0	0	2	0
感覚性神経障害	0	3	2	0
頻尿/尿意切迫	2	4	1	0
血尿	4	1	3	0
イレウス	0	4	4	0
放射線皮膚炎	8	1	5	4

## まとめ

- 少数例ではあるが、IRSと同程度の治療成績が得られそう。
- 手術をスケジュールどおり行われない症例が多い。
- レジメンA後の治療開始が遅れる傾向があった。
- 通常化学療法では、粘膜障害がおもな有害事象
- 組織型診断違いによるリスク間違いが多い。
- 症例ごとに局所治療の妥当性の検討を予定
- 本年10月に最終解析予定

## 高リスク群委員

- 小児科
  - 熊谷昌明、西村真一郎、岡田恵子、原 純一
- 放射線科
  - 池田 恢、正木英一
- 外科
  - 森川康英、米田光宏、岸本誠司、上田孝文
- データセンター
  - 牧本 敦、河本 博

3. 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の第II相試験  
(JESS04)

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

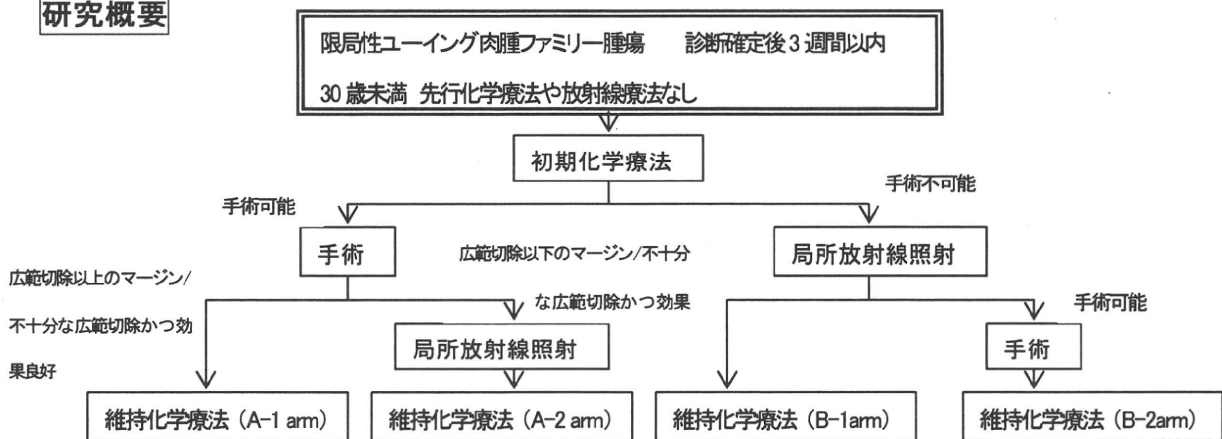
麦島 秀雄

陳 基明(研究協力者)

# 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の第Ⅱ相臨床試験 JESS04

研究略称: 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	試験進捗: 登録終了(2008年5月28日)
研究代表者: 麦島 秀雄      日本大学医学部小児科	試験開始日: 2004年12月27日
研究事務局: 陳 基明      日本大学医学部小児科	追跡終了予定: 登録終了後3年
データセンター: SUCCESS 治療開発支援センター	主たる解析予定: 登録終了後3年
データマネージャー: 木原 美和	統計担当: 森田 智視

## 研究概要



### ○研究目的

限局性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対して、標準化学療法及び必要な症例には放射線療法、外科手術療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価する。

### ○対象症例

- 1) 病理学的にユーイング肉腫ファミリー腫瘍と診断された症例
- 2) 中枢神経原発以外の限局性腫瘍
- 3) 病理学的診断確定後3週間以内
- 4) 登録に先立って化学療法や放射線治療を受けていない
- 5) 年齢30歳未満
- 6) 化学療法の支障となる臓器障害がない
- 7) 患者または代諾者により、試験参加について文書による同意が得られている

### ○エンドポイント

Primary endpoint : 3年間無増悪生存割合

Secondary endpoints : 有害事象の種類と割合/3年間全生存割合/初期化学療法における奏効割合(治療第11週時点)

### ○予定登録数、登録期間、追跡期間、総研究期間

予定登録数: 53例、登録期間: 3年5ヶ月、追跡期間: 登録終了後: 3年、総研究期間: 6年5ヶ月

### ○中間解析

なし

### ○試験進捗状況

2008年5月28日、予定全登録数の53例目が登録。登録終了。

厚生労働科学研究費

「小児悪性固形腫瘍領域における体系的な試験実施に基づく適応外薬品の臨床導入に関する研究」  
(班研究代表者 牧本 敦)

## 限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する

### 集学的治療法の第Ⅱ相臨床試験

中間解析 結果 2009.12

分担研究者: 日本大学医学部小児科 麦島秀雄 陳基明 2011.2.12

#### 目的

限局例のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対して標準化学療法及び必要な症例には放射線療法、外科手術療法を施行し、その集学的治療法の有効性と安全性を評価する。

#### 1. Primary endpoint

3年間無増悪生存割合

#### 2. Secondary endpoint

有害事象の種類と割合

3年間全生存割合

初期化学療法における奏効割合 (治療第11週時点)

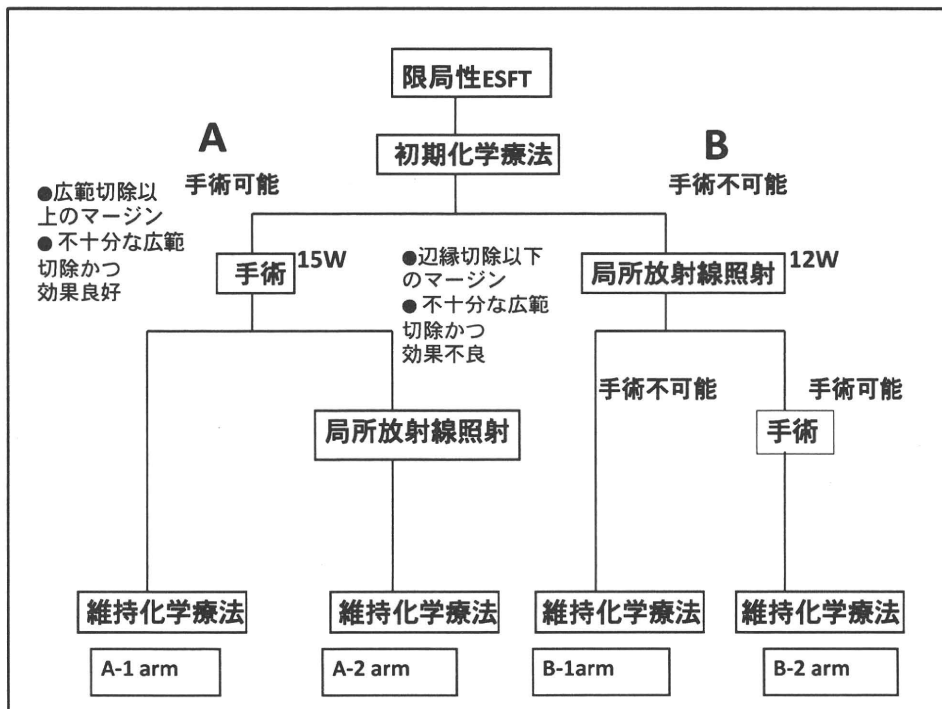
#### 3. その他のendpoint

5年無増悪生存割合および5年全生存割合

手術可能症例における病理組織学的奏効割合 (治療第15週時点)

## 対 象

1. 病理学的にEwing肉腫ファミリー腫瘍と診断された症例
2. 中枢神経原発以外の限局性腫瘍
3. 病理学的診断確定後3週間以内
4. 登録に先立って化学療法や放射線治療を受けていない
5. 年齢30歳未満
6. 化学療法の支障となる臓器障害がない
7. 患者または代諾者により、試験参加についての文章による同意が得られている。



## 初期化学療法 及び 維持療法前半

### Regimen I (VDC) : 0, 6, 12, 23, 29 week

Vincristine	1.5 mg/m <sup>2</sup>	day1
Doxorubicin	37.5 mg/m <sup>2</sup>	day1, 2
Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup>	day1

### Regimen II (IE): 3, 9, 17, 20, 26 week

Ifosfamide	1800 mg/m <sup>2</sup>	day1-5
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	day1-5

## 維持療法 後半

### Regimen I' (VC) : 35, 41, 47, 50 week

Vincristine	1.5 mg/m <sup>2</sup>	day1
Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup>	day1,2

### Regimen II (IE) : 32, 38, 44 week

Ifosfamide	1800 mg/m <sup>2</sup>	day1-5
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	day1-5



## 切除縁・組織学的奏効度による放射線療法

・切除度合	病理学的奏効度	PTV1	PTV2	PTV1+PTV2
・治癒切除 ・広範切除	問わず	0	0	0
・不十分な広範切除	良好	0	0	0
	不良	45/25f	0	45
・辺縁切除	良好	45/25f	0	45
	不良	45/25f	10.8/6f	55.8
・腫瘍内切除	画像的にCR	45/25f	5.4/3f	50.4
・切除不能 ・術前照射	画像的に nonCR	45/25f	10.8/6f	55.8

## 登録症例詳細

■登録期間: 2004.12—2008.5

■全登録例 53例

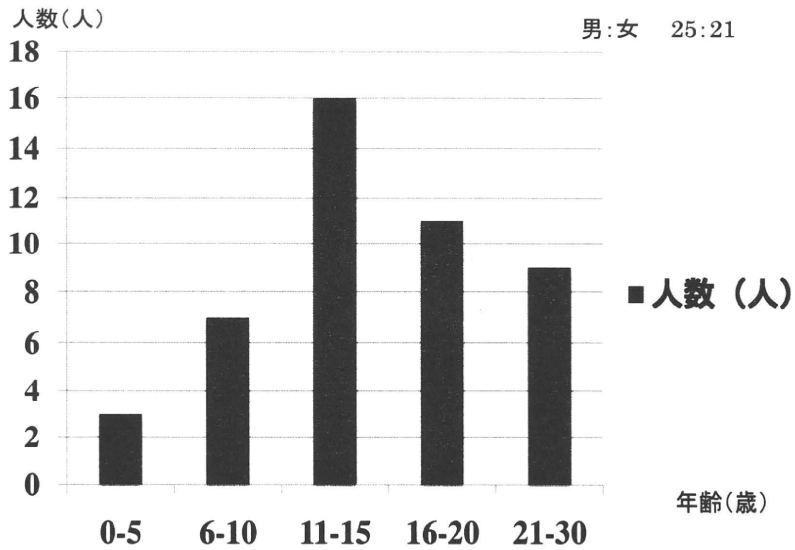
・登録後不適格例(診断、病期の誤り) 7例 (13%)  
 骨肉腫 1例、紡錘細胞肉腫 2例、横紋筋肉腫 1例  
 悪性神経鞘腫1例、T-LBL1例、転移例 1例

・ESFT診断登録例 46例

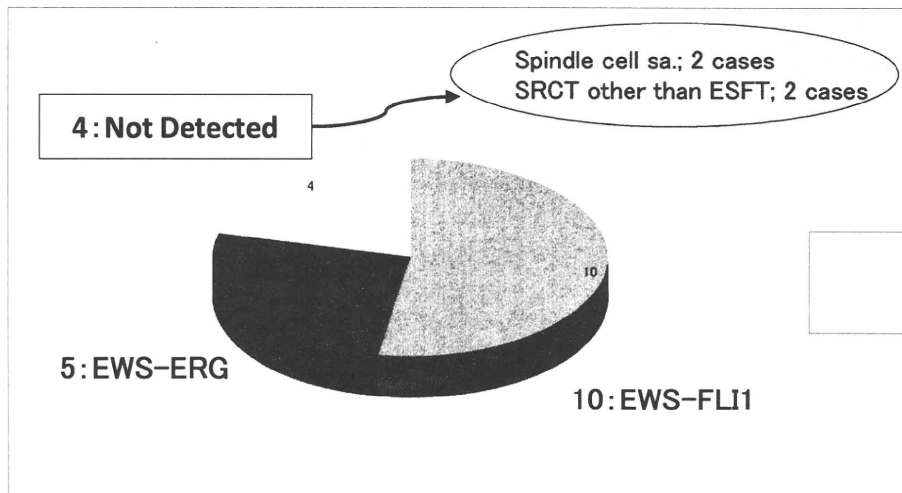
■年齢 0～10歳: 11例  
11～20歳: 31例  
21～30歳: 11例

■性別 男: 30例  
女: 23例

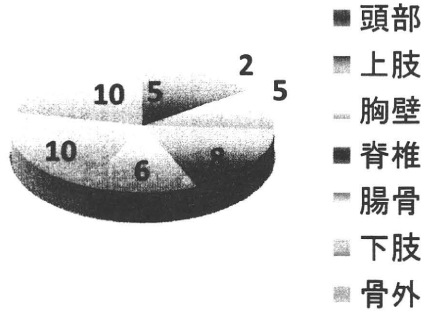
### ESFT診断例の年齢別分布



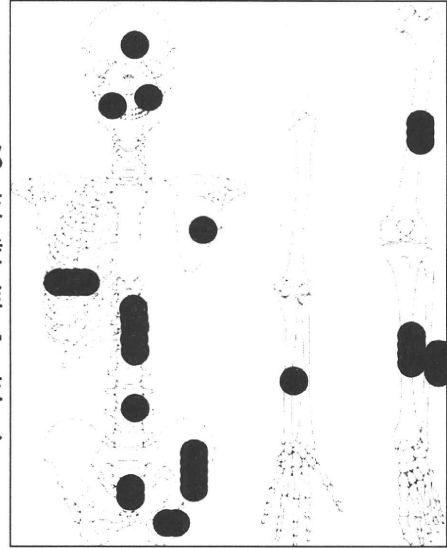
### キメラ遺伝子検索(全19例)



## 原発部位

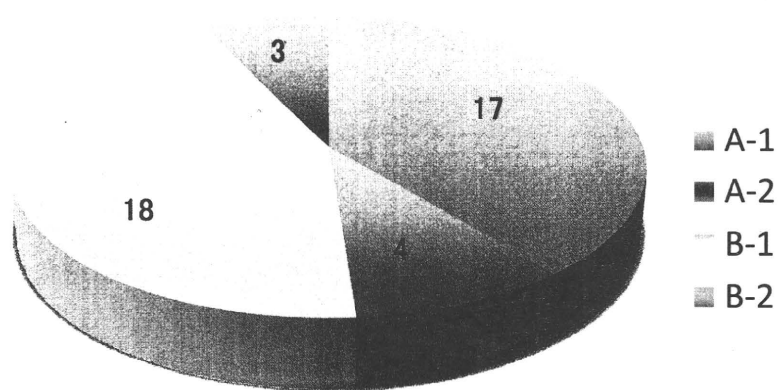


- 頭部
- 上肢
- 胸壁
- 脊椎
- 腸骨
- 下肢
- 骨外



## 選択治療アームの症例数

### 症例数



- A-1
- A-2
- B-1
- B-2

## 手術例24例の背景

- 年齢 4~27歳 中央値14.5歳
- 性別 男 10:女 14
- 部位 骨 18 骨外 6
- 腫瘍径 骨 8.4cm 骨外 9.4cm
- 治療アーム
  - A-1 17
  - A-2 4
  - B-2 3

## 手術例のアーム別原発部位

Tissue	Location	A-1	A-2	B-2	Total
Bone	Upper extremity	2	0	0	2
	Lower extremity	9	0	0	9
	Axial	4	2	1	7
Soft tissue	Extremity	1	1	0	2
	Body cavity	0	0	2	2
Viscera	Lung	1	0	0	1
	Kidney	0	1	0	1

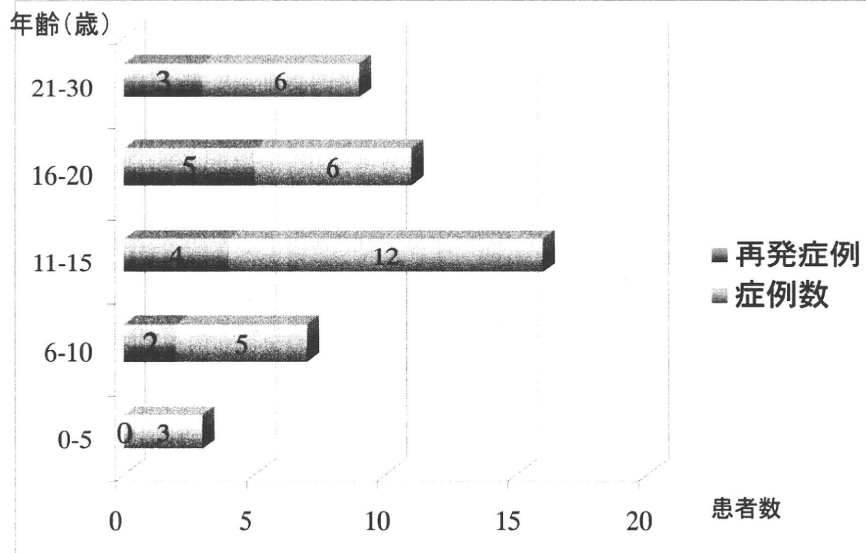
## 術前化学療法効果の組織学的評価

Grade	No. of patients
I	1
II	11 (1例はB-2 arm)
III	4 (1例はB-2 arm)
IV	7 (1例はB-2 arm)
Not evaluable	1 (切除生検)

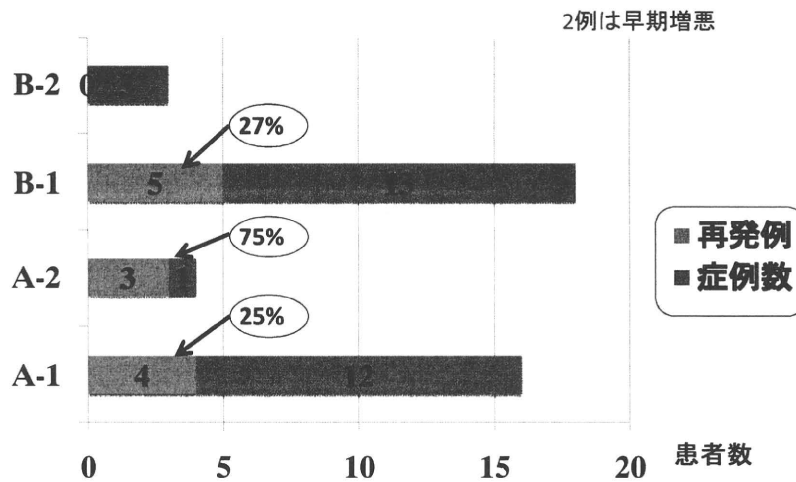
## 手術例における再発、転移

Case	Sites	Arm	Margin	Chemother. effect	Relapse pattern
S041018	Fibula	A-1	Wide, adeq→ Wide, inadeq	II	Local → metastasis
S041046	Fibula	A-1	Wide, adeq→ Intralesional	II	Local & metastasis
S041050	Vertebra	A-2	Intralesional	II	Local & metastasis
S041027	Scapula	A-2	Wide, inadeq	II	Metastasis
S041033	Fibula	A-1	Wide, adeq	II	Metastasis
S041035	Kidney	A-2	Marginal	II	Metastasis
S041037	Thigh	A-1	Wide, adeq	I	Metastasis

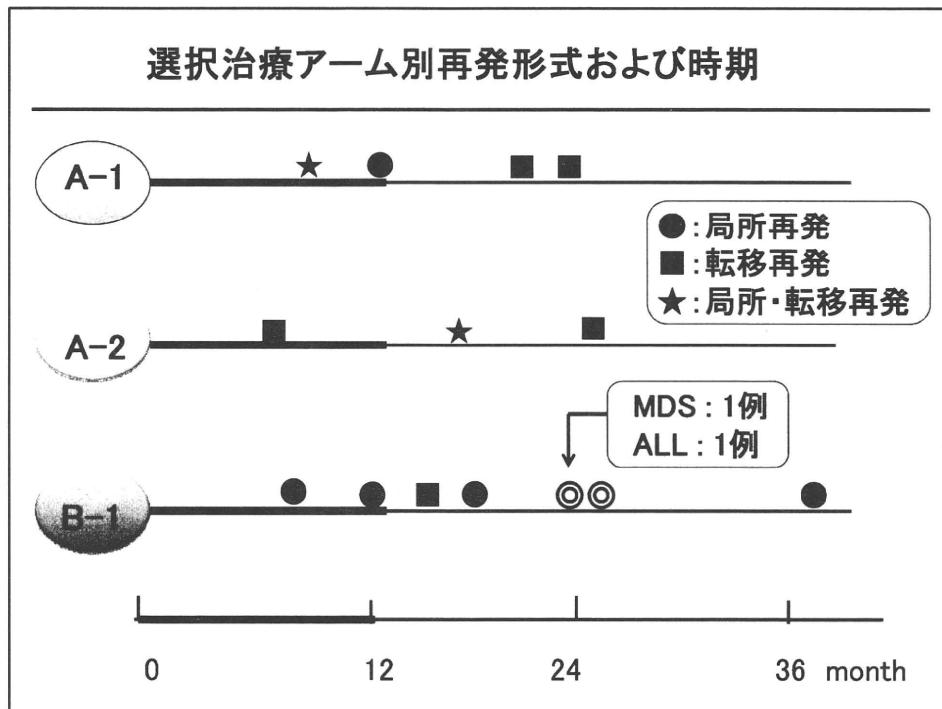
### 年齢別再発症例数



### 選択治療アーム別再発症例数



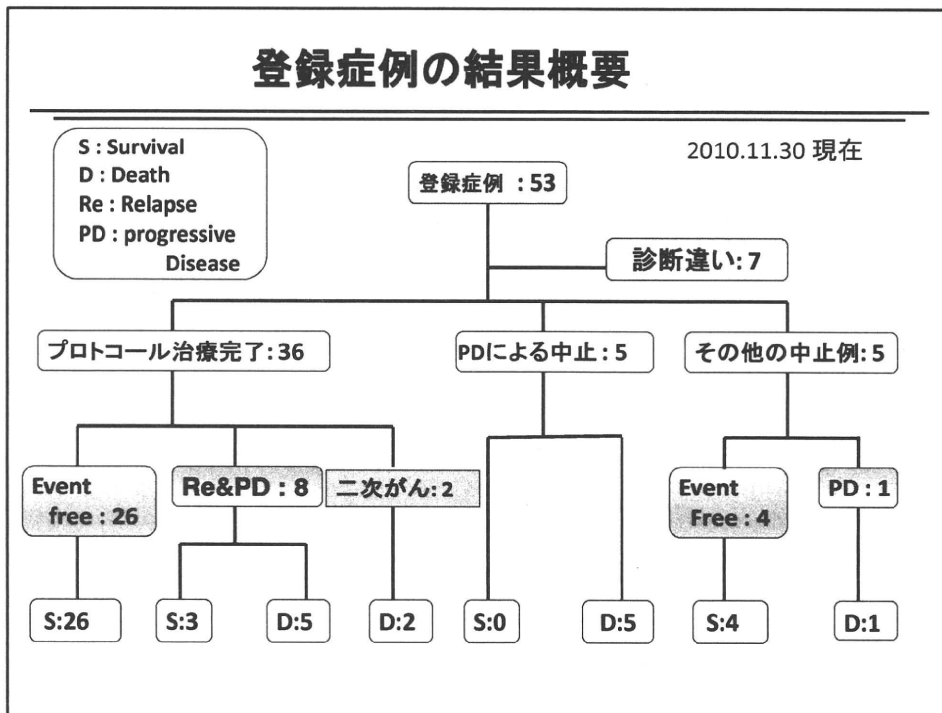
### 選択治療アーム別再発形式および時期



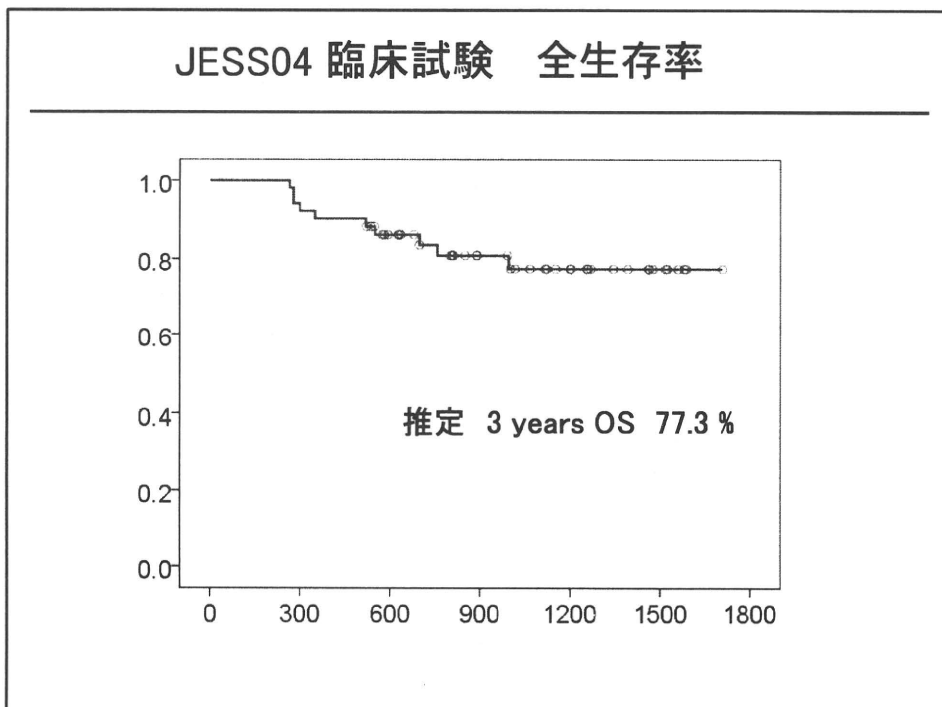
### Grade IVの非血液毒性有害事象

1. 高CPK: 4328 IU/L
2. 手術時の大量出血: 14,860 ml
3. 筋肉皮弁を用いた再手術
4. ECGにおいてQTc間隔の延長
5. Second malignancy: 2 cases  
MDS with 11q23 chromosome abnormality  
ALL with 11q23 chromosome abnormality

## 登録症例の結果概要

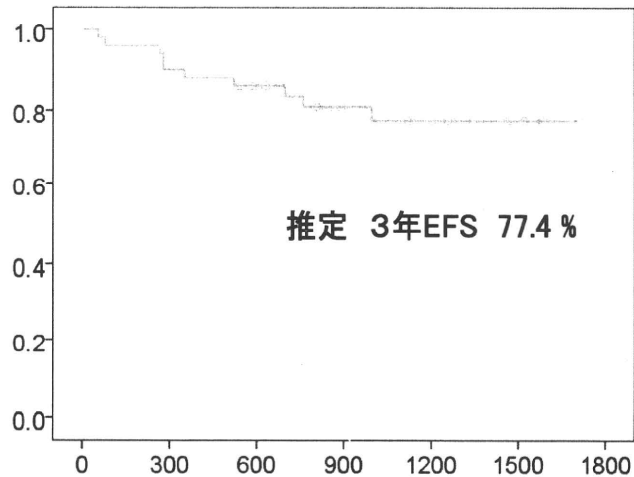


## JESS04 臨床試験 全生存率





## JESS04臨床試験 無病生存率



## JESS04のまとめ

- ✓登録例53例の内、登録不適格例(診断違い、病期違い)は7例(13%)であった。
- ✓ESFTと診断された46例中16例にイベントが発生している。
  - 2例……術前治療の時点で増悪
  - 2例……治療終了後、約一年で治療関連性白血病を発症
  - 12例……再発例(局所5例、転移5例、局所・転移2例)
- ✓各治療アーム別再発率
  - A-1 25%(4/12)、A-2 75%(3/4)、B-1 27%(5/18)、B-2 0%(0/3)
- ✓中間解析の段階であるが、推定3年無病生存率は、77.4%と良好で、限局例ESFTに対する標準的治療になると考えた。

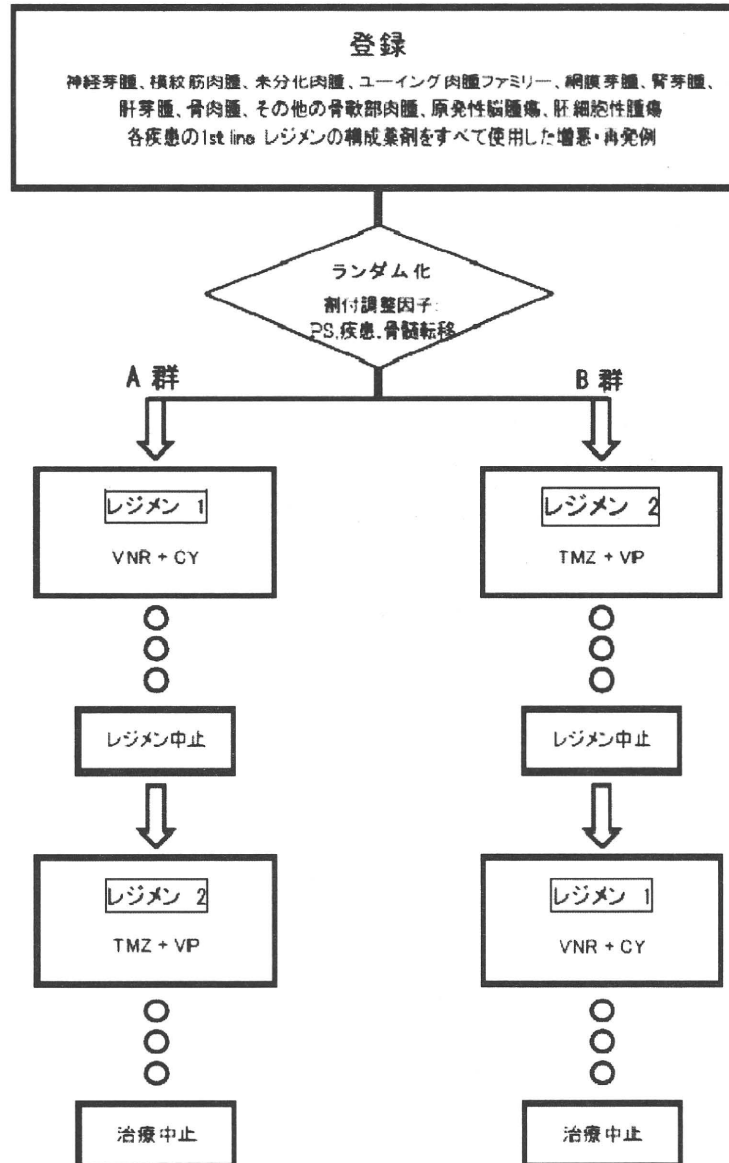
4. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+  
シクロホスファミド(VNR+CY)対テモゾロミド+エトポシド(TMZ+VP)  
ランダム化第Ⅱ相試験

新潟県立がんセンター新潟病院小児科

小川 淳

再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療  
 ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY)  
 対  
 テモゾロミド+エトポシド(TMZ+VP)  
 ランダム化第Ⅱ相試験 概要

1. シェーマ



2. 目的

増悪・再発後で既存薬（適応薬および準適応薬）での治療適応のない小児～若年成人期の固形腫瘍患者に対して、外来治療可能な 2 レジメン（VNR+CY、TMZ+VP）のいずれから始めた場合により長期の生存が得られるかについて検討する。また、それぞれのレジメンの緩和効果、有効性、安全性についても評価する。

試験タイプ： ランダム化第Ⅱ相試験（選択デザイン）

primary endpoint： 全生存期間

secondary endpoints： 無増悪生存期間、最終増悪までの期間、治療中止までの期間  
（1回目レジメン、プロトコール）、最良奏効割合、入院割合、  
在宅割合、Patient Oriented Score、有害事象発生割合

### 3. 対象

- 1) 罹患している悪性腫瘍が、以下の疾患であることが組織学的に診断されている  
神経芽腫、横紋筋肉腫、未分化肉腫、ユーイング肉腫ファミリー、網膜芽腫、  
腎芽腫、肝芽腫、骨肉腫、その他の骨軟部肉腫、原発性脳腫瘍、胚細胞性腫瘍
- 2) 4歳以上30歳以下
- 3) 標準的抗悪性腫瘍薬の投与歴がある
- 4) 罹患している悪性腫瘍の状態に関して、以下のいずれかを1つ以上を満たす
  - ① 直近の画像検査（CT、MRI）において、少なくとも1つの腫瘍性病変が確認されかつそれが縮小傾向にない
  - ② 腫瘍と関連する症状が存在する
  - ③ 腫瘍の骨髄転移が確認されている
- 5) 14日以内に抗悪性腫瘍薬の投与歴がない
- 6) 28日以内にニトロソウレアの投与歴がない
- 7) 21日以内に放射線照射の既往がない  
（ただし21日から15日の間は緩和目的の放射線照射は許容する）
- 8) 14日以内に外科手術（開放生検を含む）の既往がない
- 9) Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) が0~2のいずれか
- 10) 臓器機能が保たれている
- 11) 長径8mm錠剤が内服できる
- 12) 成年の場合： 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている  
満16歳以上の未成年の場合： 試験参加について患者本人および代諾者から文書で同意が得られている  
満15歳以下の年齢の場合： 試験参加について代諾者から文書で同意が得られている

### 4. 治療

割り付けられた群がA群であればレジメン1をB群であればレジメン2を開始する。レジメン中止規準を満たさない限り、繰り返し治療を行う。レジメン中止規準を満たした場合、施行中のレジメンを中止する。中止後レジメン開始規準をみたした後にA群であればレジメン2をB群であればレジメン1を開始し、レジメン中止規準を満たさない限り繰り返し治療を行う。いずれも外来治療とするが、各レジメンの1コース目は入院管理とする。G-CSFの予防投与はしない。