

201438061A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

Adolescent and young adult (AYA) 世代
に及ぶ骨・軟部肉腫ならびに固形がん
に対する妊娠、晩期合併症に考慮した
治療プロトコール開発に 関する研究
(課題番号：H26-革新的がん-一般-062)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 黒田 達夫

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、学校法人慶應義塾が実施した平成26年度「Adolescent and young adult (AYA) 世代に及ぶ骨・軟部肉腫ならびに固形がんに対する妊娠、晩期合併症に考慮した治療プロトコール開発に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費委託業務成果報告書目次

I. 委託業務成果報告（総括）

Adolescent and young adult (AYA) 世代に及ぶ骨・軟部肉腫ならびに固形がんに対する妊娠、
晩期合併症に考慮した治療プロトコル開発に 関する研究

..... 1

<黒田 達夫>

(資料) 横紋筋肉腫臨床試験計画

ユーイング肉腫臨床試験計画

肝細胞癌国際共同研究プロトコル案

陽子線治療施設限定観察研究中間解析結果

データセンター構築

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. データセンター..... 21

<瀧本 哲也>

(資料) 図1 小児固形腫瘍観察研究登録状況 (2014年12月31日現在)

表1 小児固形腫瘍観察研究 AYA世代登録状況 (2014年12月31日現在)

図2 観察研究オンラインシステム画面遷移略図

2. 横紋筋肉腫に対する新規治療プロトコル開発..... 28

<細井 創>

3. 横紋筋肉腫の遺伝子診断、リスク評価、病理学的解析に関わる技術開発

<大喜多 肇>..... 30

4. 横紋筋肉腫に対する新規治療プロトコル開発に関する研究

(高リスク群) 32

<小川 淳>

5. 横紋筋肉腫に対する新規治療プロトコル開発に関する研究

(中間リスク群) 35

<細野 亜古>

6. ユーイング肉腫に関わる治療開発..... 37

<尾崎 敏文>

7. ユーイング肉腫に関わる治療開発：新規プロトコール開発・評価 検討会の実施 放射線治療.....	39
<角 美奈子>	
8. 肝細胞がんに対する治療開発.....	42
<菱木 知郎>	
9. 肝細胞がんに対する治療開発：陽子線治療の開発.....	45
<福島 敬、石田 裕二、櫻井 英幸>	
(資料) 表 疾患別陽子線治療症例数 (20歳以下)	
図1 疾患別陽子線治療症例数 (20歳以下)	
図2 年齢別陽子線治療実施症例数 (20歳以下)	
図3 年代別陽子線治療実施症例数 (20歳以下)	
図4 日本の陽子線治療施設	
図5 プレパレーション/トレーニング効果	
III. 学会等発表実績.....	51
IV. 学会等発表実績の刊行物・別冊.....	63

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

Adolescent and young adult (AYA) 世代に及ぶ骨・軟部肉腫ならびに固形がん
に対する妊娠、晩期合併症に考慮した治療プロトコール開発に 関する研究
(H26-革新的がん一般-062)

業務主任者 黒田 達夫 慶應義塾大学 小児外科 教授

研究要旨

【研究目的】

JCCG の大規模臨床研究の一環として AYA 世代発症のがんもしくは AYA 世代における小児がん生存者の問題に焦点を当てて、この世代に発症の多い横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、肝細胞がんなどの新規治療プロトコールやモダリティ開発を目的とした。新規治療の開発にあたっては、妊孕性の温存や二次がん発症の抑制、臓器機能温存と根治性の両立した局所治療法の開発など AYA 世代の問題解決を主眼とした。また全国規模の臨床試験の共通基盤の構築・整備をも目指した。

【研究方法】

- 1) 研究フィールドの確保と臨床研究基盤の整備について：中央診断に基づいた 30 歳以下の新規発症症例の観察研究計画が策定され、JCCG 臨床研究の共通基盤構築につき検討された。
- 2) 横紋筋肉腫に対する臨床試験：横紋筋肉腫新規臨床試験（JRS-2）の体制整備ならびに、低リスク、中間リスク、高リスクの各群に対する妊孕性温存など合併症軽減を図った新規治療プロトコールが検討された。
- 3) ユーイング肉腫に対する新規治療戦略の開発：最新標準治療である VDC-IE 療法に対する観察研究ならびに二次がん発症抑制を図った新規プロトコールにつき検討された。
- 4) 思春期以降発症の肝細胞癌に対する治療開発：JPLT 登録例から該当症例のデータベース化が図られ、同時に国際共同臨床試験に向けた準備が検討された。
- 5) 陽子線治療の Pilot study：筑波大学ならびに静岡県立がんセンターにおける陽子線治療症例が解析され、諸がん種の臨床試験における陽子線治療の盛り込みにつき検討された。

【研究結果】

- 1) 研究フィールドの確保と臨床研究基盤の整備について：中央診断に基づく観察研究と連動したデータセンター、BBJ と連携した検体保管・管理システムなどの臨床研究の共通基盤が構築された。
- 2) 横紋筋肉腫に対する臨床試験：JRS-2 の改訂リスク分類、中央病理診断手順、外科治療指

針が完成された。低リスク群、中間リスク群に対してサイクロフォスファミド使用量を低減し、イリノテカン導入で治療強度を維持した新規治療プロトコールが完成された。さらに高リスク群に対しては新規維持療法が検討中である。

3) ユーイング肉腫に対する新規治療戦略の開発：VDC-IE 療法では国内の観察研究でも 46 例中 3 例の二次がん発症がみられ、二次がん発症抑制のためにエトポシドを除いてトポテカンを導入した VDC-TI 療法プロトコールが策定された。

4) 思春期以降発症の肝細胞癌に対する治療開発：欧米と共同で Pediatric International Hepatic Tumor Trial (PIHTT) が計画され、30 歳以下の肝細胞癌に対する PLADO (CDDP + DOX) にソラフェニブを加えたランダムイズ試験が検討されている。

5) 陽子線治療の Pilot study：国内の陽子線治療 2 施設の 313 症例がデータベース化された。原疾患は脳腫瘍、横紋筋肉腫が最も多くそれぞれ 22%、次いで神経芽細胞腫の 17%、ユーイング肉腫の 10% などが続き、骨軟部肉腫が上位を占め、このうち陽子線による major な有害事象は同定されなかった。横紋筋肉腫臨床試験では陽子線治療の選択が可能になった。

【結論】

研究所年度である本年度は、各がん種に共通の臨床試験基盤が整備され、それぞれのがん種で観察研究や AYA 世代の合併症や臓器機能不全回避に向けた新規治療プロトコールの開発が進められた。次年度中にこれら新規プロトコールによる臨床試験開始が見込まれる。

研究組織

業務主任者：

黒田 達夫 (慶應義塾大学医学部 小児外科教授)

担当責任者：

横紋筋肉腫に関する臨床試験・付随研究

細井 創 (京都府立医科大学大学院医学研究科 小児発達医学 教授)

小川 淳 (新潟県立がんセンター新潟病院 小児科 部長)

細野 亜古 (国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 医長)

北條 洋 (福島県立医科大学会津医療センター 病理診断科 教授)

池田 均 (独協医科大学越谷病院 小児外科教授)

原 純一 (大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター 副院長)

菊田 敦 (福島県立医科大学 小児腫瘍内科教授)

康 勝好 (埼玉県立小児医療センター 血液腫瘍科 科長兼部長)

副島 俊典 (兵庫県立がんセンター 放射線治療科 部長)

ユーイング肉腫に関する臨床試験

大喜多 肇 (慶應義塾大学医学部 病理学教室 准教授)

陳 基明 (日本大学医学部 小児科学系小児科学分野 准教授)

尾崎 敏文 (岡山大学大学院 整形外科学教授)

佐野 秀樹 (福島県立医科大学 小児血液腫瘍内科 准教授)

角 美奈子 (がん研究会有明病院 放射線治療部 副部長)

河本 博 (国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医長)

肝細胞がんに関する研究

菱木 知郎 (千葉県こども病院 小児外科主任医長)

陽子線治療実用化に関する研究

櫻井 英幸 (筑波大学医学医療系教授 (放射線腫瘍科))

福島 敦 (筑波大学医学医療系准教授 (小児

科学))

石田 裕二(静岡県立静岡がんセンター 小児科 部長)

データセンター

瀧本 哲也(国立成育医療研究センター 臨床研究開発センターデータ管理部小児がん登録室長)

統計解析

吉村 健一(金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授)

A. 研究目的

我が国のこれまでの小児がん臨床試験により低年齢発症の骨・軟部肉腫の治療成績は欧米の臨床試験グループと比肩し得るレベルに到達しているが、AYA世代発症例を包括的に扱った臨床試験データはほとんどなく、治療後晩期合併症の把握は端緒にたばかりである。AYA世代発症のがんの治療実態は把握されておらず、治療戦略の未確立により治療成績は米国SEERのデータでも小児期発症例より劣る。近年、トランジション医療に対する社会的関心や需要の高まりを受けて、AYA世代のがん患者が二次がん発症や妊孕能廃絶など多くの重要社会生活機能障害を抱える実態が指摘される。特に骨・軟部肉腫に関しては、AYA世代のQOLを重視した治療概念の改変が求められている。こうしたAYA世代がん治療の問題の洗い出しと治療戦略確立のため、新しい概念を取り入れた臨床試験実施は喫緊の課題である。代表的なAYA世代がんの一つである横紋筋肉腫においては、中間リスク症例に対するVAC療法のなかでサイクロフォスファミド(CPM)累積30.6g/m²の増量により本邦の全生存率は80%を越えた。一方でCPMは男児で累積9g/m²、女児で25g/m²を越えると妊孕性を失うことが知られる。このため妊孕能温存にはイリノテカンなど新規薬剤の組み合わせによりCPMの投与量を低減した新規治療の開発が求められている。高リスク横紋筋肉腫では寛解導入率は50-60%ながら無病生存率は30%で、陽子線治療など臓器温存・局所治療の見直しと新たな維持療法の開発が必要である。同じく代表的なAYA世代がんであるユーイング肉腫(限局

性)では米国より、VDC/IE交替療法による無病生存率の向上が報告されたが、エトポシド(E)使用による2次性白血病の増加が問題となった。本邦では、2次性白血病の発生抑制のためエトポシドに替えてトポテカン(T)を導入したVDC/TE療法を開発し、安全性ならびに有効性の検証を行う予定である。さらに思春期肝細胞癌の国際共同試験や、AYA世代に対する陽子線治療の検討が求められる。

そこで本研究では、これまで顧みられることの少なかったAYA世代発症の骨・軟部肉腫、がんを包括的に臨床試験に取り込み、従来の救命を第一義とした治療から、正確なリスク評価に基づいて、可能な群に対しては妊孕能温存など成人機能をより重視した治療への治療戦略の革新的なパラダイム転換を目指した。すなわち本研究は第4次対がんて新しく追加されたAYA世代のがんに対する総合的な治療改善を目標とした。本研究で取り組む臨床試験は、AYA世代も含めた高リスク症例の治療成績改善とともに、救命を第一義として犠牲にされた多くの臓器機能、生活行動の温存、二次がん予防を目的にするもので、長期生存者の社会性、精神・身体的保健の観点からも大きな利益が期待される。

本研究では小児がん研究グループ(JCCG)が連携し、小児、若年発症の肉腫、がんのAYA世代の問題点を把握し、妊孕能温存、二次がん抑制など治療後QOL改善のための新規治療を臨床試験により検証し、小児からAYA世代に至るシームレスながん治療を確立することを目的とする。

研究の遂行に当たっては、小児がん研究グループ(JCCG)として、複数がん種で共通の臨床試験基盤を構築し、中央診断に基づいたリスク評価、均てん化された治療を進め、効率的に質の高い臨床試験を遂行できる体制を取ることを目指した。臨床試験では横紋筋肉腫とユーイング肉腫を中心に、AYA世代発症例を取り込んだ治療成績が本邦で初めて系統的に把握される。また、AYA世代における各種腫瘍のサーベイとともに、今後のAYA代の臨床研究の基盤を確立することをも目指した。

B. 研究方法

I. 研究フィールドの確保と臨床研究基盤の整備について

日本小児がんグループ (JCCG) の中で、小児からAYA世代に至る複数のがん種に対して新規臨床試験を行うための共通化した研究基盤の在り方を検討し、各種システムを開発・構築した。

対象を30歳未満の発症例とし、骨・軟部肉腫を中心に思春期肝細胞癌などの成人領域とは異なる治療を要する希少がんも含めて、本邦の小児からAYA世代の固形がんを悉皆的に集積し、中央病理、分子診断およびリスク評価を行い、これらの臨床情報をデータベース化するようにした。さらに妊孕能、長期合併症、二次がん情報も含めたデータベースを構築する発展性を検討した。

II. 横紋筋肉腫に対する臨床試験

1. 臨床試験基盤の整備

データセンター機能の見直しを行った。先行する横紋筋肉腫に対する臨床試験JRS-1の結果を検討し、これに基づいて、次期ステップの臨床試験JRS-2において基盤となるリスク分類、病理組織診断フロー、外科治療・放射線治療ガイドラインを改訂した。

2. 低リスク横紋筋肉腫に対する新規プロトコルの策定

JRS-1の結果に基づいて、妊孕能温存のための最低リスク群、低リスク群の治療プロトコルを検討した。

3. 中間リスク横紋筋肉腫に対する妊孕性温存治療プロトコルの策定

従来のVAC2.2プロトコルのCPM累積投与量を半量とし、ビンクリスチン/イリノテカンを交互に投与するVAV2.2/VIプロトコル (CPM総量15.4g/m²) を導入し、primary endpointを3年無増悪生存割合として臨床試験計画を策定した。

4. 高リスク横紋筋肉腫治療プロトコルの策定

AYA世代の社会生活、臓器機能温存の観点から局所治療を見直し、心毒性低減のTHP-ADRプロトコルの有用性検証、パゾパニブやビノレルビンなど新規薬剤による維持療法を盛り込んだ、新規プロトコルを策

定した。

III. ユーイング肉腫に対する新規治療戦略の開発

1. VDC/IEプロトコルの臨床試験

欧米でユーイング肉腫に対する標準治療の一つとなっているbiweekly VDC/IE治療について、登録期間内に発症した転移のない限局型のユーイング肉腫ファミリー症例を対象に、観察研究を行なった。3年無病生存割合を主要評価項目として、有害事象ならびにコース期間短縮効果も調査研究した。観察研究ではあるが外科治療や放射線治療からなる局所療法についても治療ハンドブックを作成して明確に規定した。

2. VDC/VIプロトコルの開発

エトポシドによる二次性白血病のリスクを減らすため、代替としてトポテカンを使用したbiweekly VDC/VI (bVDC/VI) プロトコルの開発を検討した。プロトコルでは、非転移性もしくは切除可能転移巣のみを有する初発ユーイング肉腫に対して標準的化学療法 biweekly VDC/IE (bVDC/IE) のエトポシドをトポテカンに変更したG-CSF併用VDC/VI療法による寛解導入療法と、放射線併用療法の安全性を第I相試験にて確認する。その後計画している第II相試験では初発限局性ユーイング肉腫に対して米国標準治療bVDC/IEを対照群、bVDC/VIを試験治療群としてランダム化して実施することとした。主要評価項目は3年無病生存割合で、2:1で試験治療群を多く割付けることにより、試験治療群の安全性情報を多く集積できるデザインとした。

IV. 思春期以降発症の肝細胞癌に対する治療開発

思春期以降発症の肝細胞癌症例をJPLT登録症例中から洗い出し、後方視的に検討した。思春期以降肝細胞がんに対する統一プロトコルを検証し、欧米と共同で計画中のPLADO (CDDP + DOX) にソラフェニブを加えたランダムマイズ試験につき検討した。

V. 陽子線治療のPilot study

筑波大学附属病院、静岡県立静岡がんセン

ターにおいて陽子線治療症例を後方視的に分析し、集学的治療全体の有効性と安全性、AYA世代の治療としての有用性を検証した。これに基づきAYA世代の骨・軟部肉腫に対する臨床試験に陽子線治療の選択肢を組み入れ、集学的治療の有効性と安全性とを検証した。

VI. データセンター 登録状況・中間解析
JCCGデータセンターにおける登録症例の中間解析を行った。

C. 研究結果

I. 研究フィールドの確保と臨床研究基盤の整備について

日本小児がんグループ (JCCG) の中でAYA世代の肉腫、がんの臨床試験を扱う頻度の高いJRSG (横紋筋肉腫)、JESS (ユーイング肉腫)、JPLT (思春期肝細胞がんなど) ならびに思春期がん治療合併症軽減の効果が期待されている陽子線治療研究グループが共同で連携して、AYA世代がんの新規治療開発、臨床情報のデータベース化、検体の保管・管理などを進める研究体制を構築した。さらにJCCGの他の研究班とも連携して、中央診断やデータ管理などの臨床試験基盤を共通化したシステムの開発を進めた。

データセンターは国立成育医療研究センター内におき、疾患発症時の初期登録から、インフォームドコンセントを取得した上で観察研究、介入研究へのランダム化割付など、各がん種で共通のシステムで行われるように、システムの開発を行った。登録の対象は30歳未満の発症例とし、骨・軟部肉腫を中心に思春期肝細胞癌などの成人領域とは異なる治療を要する希少がんも含めて、本邦の小児からAYA世代の固形がんを悉皆的に登録される観察研究計画を今年度に策定し、報告書作成時点でデータセンターの設置している国立成育医療研究センターの倫理審査の承認を受けている。これに沿って、従来の悉皆的小児がん観察研究をAYA世代がんまで拡張して、中央病理診断、分子診断およびリスク評価情報を含めた臨床情報がデータベース化されるシステムを開発、構築した。将来的に

妊孕能、長期合併症、二次がん情報も含められる発展性を目指した。さらに臨床試験開始後は、臨床試験参加の同意が得られた症例に関しては、観察研究ではなく介入研究が割り付けられるシステムを想定しており、新規発症症例を可及的悉皆的に捕捉することを目指した。

このシステムと連動して、腫瘍組織、正常部組織、血液、DNA、RNAの検体を集積して保管するシステムもあわせて開発中である。この検体管理・保存システムは組織バンク機関 Biobank Japan (BBJ) と連携する形になっており、体細胞DNAなどの検体が、今年度中に一部の検体はBBJ側へ送られて、保管、管理が委託される。

さらに今年度、新たな方向性として、病理、放射線画像の中央診断システムを発展させて、JCCGに包括される全がん種で共通の画像診断、治療に関するコンサルテーションシステムの開発に着手された。これは従来、各臨床試験グループでばらばらにインターネット・プロトコールの画像のやりとりで行われていたものを、DICOM出力の共通画像ファイルを高度セキュリティ保護下に配信して、中央診断と連動した標準治療のコンサルテーションを可能にするもので、試験システムの設計段階まで進んでいる。

II. 横紋筋肉腫に関する臨床試験

1. 臨床試験基盤の整備

a) データセンターの登録

今年度は、従来の絵臨床研究グループ事務局経由ではなく、データセンターが中心になった新規発症症例登録システムを構築し、運用を開始した。これにより従来、事務局経由で入っていた登録情報が、データセンターへ直接に入り、症例番号の割付などが行えるようになった。

2014年12月31日までの累積で、データセンターに125例が登録されている。このうち121例が横紋筋肉腫、1例が未分化肉腫であった。累積で81例が観察研究に参加している。

b) 外科治療委員会

先行するJRS-Iの臨床研究は、欧米先進国の横紋筋肉腫治療成績に匹敵する治療成

績向上を目指して、国際的 IRS (Interrhabdomyoma study) のプロトコルを基盤にした臨床試験プロトコルを策定し、これにより高リスク群においても全体で3年間の progression free survival 47.1%という治療成績を到達した。今年度より、治療合併症の軽減を目的に、治療全般を見直し、新たな臨床試験 JRS-II に向けた外科治療プロトコルを設定した。まず今年度に行った JRS-I の外科治療の見直しでは、傍髄膜原発症例の予後が極めて不良であること、一方で前立腺、膀胱原発症例の予後は、病理組織型に関わらず非常に良好で死亡例が出ていないことが明らかにされた。さらに四肢原発症例では、領域リンパ節の郭清が徹底されていない実態も明らかにされた。これらをもとに外科治療ガイドラインを改定し、新たな外科治療記載用紙を策定した。

c) 放射線治療委員会

同じく局所治療手段として、放射線治療の見直しが進められ、新プロトコル用の放射線治療指針がまとめられた。この中で、治療手段として陽子線治療を容認することとし、詳細についてはさらに本研究班で検討してゆくこととした。

d) リスク分類改定

リスク分類は、臨床試験における治療割付の基礎になるもので極めて重要であることは言を待たない。先行する JRS-I のリスク分類は、欧米の先行臨床試験 IRS プロトコルを元に定められ、Low risk A, Low risk B, Intermediate risk, High risk の4段階に設定された。今回は JRS-I の治療成績の見直しから、治療成績の良好な胎児型病理組織をもつ Stage 2、Group II 症例および Stage 1、Group II 症例を、最も低リスクの Low risk A 群に含めるようにリスク分類を改定した。この群に属する症例に関しては、低リスクグループの中でも治療が従来より緩和されることになる。準備中の臨床試験では、この緩和治療で低リスク A 群の治療成績が落ちないことを検証する。

e) 病理診断手順改定

前項のリスク分類の設定に関連して、リスク分類設定の大きな基準は従来の JRS-1 に

おいては病理組織診断であった。

今年度、JRS-1 の結果について、引き続き行われた病理組織、分子診断の結果と予後の相関が検討された。分子診断の対象とされた横紋筋肉腫症例中、胎児型の病理組織診断例が胎児型とされた症例は85例、胞巣型もしくは胞巣型と胎児型の混合型とされた症例が78例あり、キメラ遺伝子は胎児型では1例も検出されなかった。これに対して、胞巣型もしくは胞巣型と胎児型の混合型とされた症例中では59例(76%)がキメラ遺伝子陽性であった。胞巣型57例でキメラ遺伝子の詳細を調べると PAX3-FKHR が48例(57%)、PAX7-FKHR が9例(16%)で陽性であった。病理組織型ではなく、キメラ遺伝子によって生存曲線を描くと、overall survival はキメラ遺伝子陰性群で $84.9 \pm 3.9\%$ であるのに対して陽性群では $39.6 \pm 8.4\%$ 、progression free survival はキメラ遺伝子陰性群で $76.8 \pm 4.4\%$ であるのに対して陽性群では $46.0 \pm 7.3\%$ といずれも有意にキメラ遺伝子陰性群で低かった。これらのうち、キメラ遺伝子陰性の胞巣型症例を分けて生存曲線を検討したところ、overall survival は $81.5 \pm 11.9\%$ 、progression free survival は $75.0 \pm 12.5\%$ で、これは胎児型の overall survival $85.4 \pm 4.3\%$ 、progression free survival $76.3 \pm 4.9\%$ とほぼ完全に重なった。これよりリスク群分類としては、従来の秒路書式診断よりもキメラ遺伝子の genotype を優先することの優位性が示唆された。

一方で、病理診断に比較して、分子診断結果が治療施設に届くまでに約2週間の遅延が予想されることも明らかにされた。さらに、採取された生検検体の状態などから分子診断が不可能な場合も考えられ、この場合、genotype と相関する免疫組織化学検査などを組み合わせて、genotype 分類を行う必要がある。

新規の JRS-2 臨床試験において、病理診断によるリスク分類を、従来型の病理組織 Phenotype に基づいたものにするか、新たに genotype に基づいたものにするかに関しては、多くの検討がなされたが、後述のように、新規の JRS-2 プロトコルでは、かなりの治

療緩和を予定しており、加えてリスク分類においてもgenotypeを基盤にすることにより、症例によっては二重に治療緩和される症例が出ることから、その治療成績が従来より低下する可能性が完全には否定できない。

そこで結果として、先行研究に引き続いてphenotype基盤のリスク分類を踏襲するものの、これまでのMyogeninの免疫染色性の検討結果を勘案して、今年度はMyogenin labelling indexおよびNOS-1の染色性を加えた新規のPhenotypeによる病理診断フローを完成した。あわせて、中央病理診断システムを新たに見直して、オンライン中央診断システム、Front-End reviewによるコンセンサス診断システムによる中央病理診断が実施段階まで開発された。

2. 低リスク横紋筋肉腫に対する新規プロトコルの策定

低リスク横紋筋肉腫に関する臨床試験に関しては、他のJCCG内の研究班においても中心的課題として研究されているが、ホン研究班においても、上述のリスク分類、病理組織分類、分子生物学的情報の解析と関連して、検討が行われた。今年度は、Stage 1, 2mth Group I, IIおよび眼窩Group III症例を対象としたLow risk A群と、上記以外のStage 1, 眼窩Group III症例とStage 3, Group I, II症例を対象としたLow risk B群に対する臨床試験プロトコルを完成した。Low risk A群に対してはビンクリスチン、アクチノマイシンD、サイクロフォスファミド1.2g/m²の3剤を用いた4サイクル12週間の治療に4サイクル12週間のVA療法を追加したプロトコルを用いることとした。Low risk B群に対しては、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、サイクロフォスファミド1.2g/m²の3剤を用いた4サイクル12週間の治療とビンクリスチン、イリノテカンによるVI療法を交互に挟んだプロトコルを用いる。Low risk A群のVAC+VA療法はサイクロフォスファミドの総投与量が4.8g/m²になり、従来のプロトコルによる妊孕性の障害を大きく軽減することが期待される。一方、Low risk B群では過度の治療緩和による治療成績の低下を避けるために、イリノテカンの併用プロトコル

とした。

今年度に完成されたこれらのプロトコルは、現在、学会などの臨床試験審査委員会へ提出準備中で、承認が得られれば臨床試験を開始する。

3. 中間リスク横紋筋肉腫に対する妊孕性温存治療プロトコルの策定

今年度、中間リスク群の症例に対する臨床試験プロトコルが完成された。

従来の中間リスク群に対するVAC2.2プロトコルのCPM累積投与量を半量とし、ビンクリスチン/イリノテカンを交互に投与するVAV2.2/VIプロトコル（CPM総量15.4g/m²）を導入し、primary endpointを3年無増悪生存割合として臨床試験を行なうようにした。今年度に完成されたこのプロトコルは、現在、学会などの臨床試験審査委員会へ提出準備中で、承認が得られれば臨床試験を開始する。

4. 高リスク横紋筋肉腫治療プロトコルの策定

上述の外科治療ガイドライン、放射線治療ガイドラインの改定に加えて、高リスク群症例に対しても今年度、新たな臨床試験プロトコルが策定された。本邦の先行臨床試験JRS-1ならびに欧米の臨床試験の成績の検討から、比較的高い官界導入率があるにもかかわらず中・長期の生存率が3~4割まで低下することから、新規プロトコルでは維持療法の開発に力を入れた。その結果、試験的に国内の数施設で導入されているWT-1ワクチン接種、パゾパニブやビノレルビンなど新規薬剤による維持療法プロトコルを策定した。しかしながら、WT-1ワクチンに関しては保険未収載治療であり、臨床試験への組み込みの倫理的問題につきさらに詳細な検討が必要と判断された。

III. ユーイング肉腫に対する新規治療戦略の開発

1. VDC/IEプロトコルの臨床試験

3週間隔VDC/IE療法に関する第II相臨床試験（JESS04試験）では、2004年12月から2008年5月までの登録期間内に53例が登録され、中央診断で不適格とされた7例を除く46例を

対象に、治療後のフォローアップデータが集積、解析された。プロトコル完遂例は36例で増悪によるプロトコル中止が5例、他の理由によるプロトコル中心が5例含まれた。プロトコルを完遂した36例中無病生存は22例あり、再発・増悪が11例、二次がん発症が3例あった。この3例中2例は死亡している。5年間の無増悪生存割合は69.6%であった。

2. VDC/TIプロトコルの開発

ユーイング肉腫はVDC-IE療法に対して感受性は高いが、エトポシドに起因すると思われる高い二次がんの発症率が報告されており、二次がん発症率を抑えるためにエトポシドの代わりにトポテカンを導入したVDC/TIプロトコルが今年度、策定された。臨床試験計画はほぼ完成しており、次年度はじめには学会等の審査へ提出できる見込である。

IV. 思春期以降発症の肝細胞癌に対する治療開発

JCCGの中で肝腫瘍に関する観察研究、介入研究を中心的に取り扱うJPLTにおいても、思春期に発症する肝腫瘍の症例は稀少である。今年度は先行するJPLT-2臨床試験の中から思春期発症の肝細胞癌症例を検索し、臨床情報をデータベース化する作業が行われたが、該当する症例は19例のみであった。病理学的検討においては、低年齢で多く発症する肝芽腫と、高年齢で発症する肝細胞癌の移行期的な所見を持つ症例の存在が示唆されたが、これらは病因論的にも独立した疾患単位とみなしうるかどうか、現段階ではコンセンサスが得られていない。本研究において構築した登録システムを活用して、さらに継続的な症例の登録と情報の蓄積が必要と思われた。

思春期以降発症の肝細胞癌に対しては、欧米と共同で国際共同臨床試験Pediatric International Hepatic Tumor Trial (PIHTT)が計画されている。本研究班もこのプロジェクトに加わり、臨床試験の準備をすすめているが、今年度中では症例の稀少さから各国の足並みが揃わず、臨床試験開始には至っていない。このプロジェクトでは30歳以下の肝細胞癌の症例を対象として、PLADO(CDDP + DOX)にソラフェニブを加えたランダマイズ試験

を検討中である。

V. 陽子線治療のPilot study

今年度は筑波大学附属病院ならびに静岡県立静岡がんセンターにおいて陽子線治療を受けた症例を同定、データベース化し、後方視的な解析を行った。研究対象は313症例で、原疾患は脳腫瘍、横紋筋肉腫が最も多くそれぞれ22%、次いで神経芽細胞腫の17%、ユーイング肉腫の10%などが続き、骨軟部肉腫が上位を占めた。このうち、陽子線によるmajorな有害事象は同定されなかった。

これらの症例について、追跡調査プロトコル作成の準備を開始した。

横紋筋肉腫に関しては、まもなく開始される臨床試験JRS-2において、陽子線治療も放射線プロトコルで許容されるようになっており、追跡調査により安全情報などのデータをまとめて、陽子線治療の標準化を図る。

VI. データセンター 登録状況・中間解析

2014年12月31日時点での累積登録症例数は、一次登録症例1402例、うち中央病理診断例検体提出が1138例あり、この中で1112例は余剰検体保存の同意が取得されていた。

登録症例中、観察研究の対象となったものが累積で796例、介入的臨床研究に参加した症例が累積で217例を越える。これらはデータセンターで管理、クリーニング、解析、効果安全性評価、監査を行なっている。

D. 考察

今年度、小児がんの臨床研究ならびに基礎研究を総合的、包括的に行う組織としてJCCG (Japan Children's Cancer Group) が設立され、いくつかの研究課題について新たな研究活動が開始された。本研究課題はそのうちのひとつで、AYA世代肉腫を中心に、小児から30歳までの症例を対象に、AYA世代における治療合併症の軽減をテーマにいくつかの研究プロジェクトを平行して行うことを目指した。

研究プロジェクトごとに研究計画の今年度における達成状況と今年度の研究成果の意義をまとめる。まず、横断的領域として、

研究基盤としてのデータセンター、検体センターの構築、整備に関しては、各がん種の臨床試験共通の登録システムが構築、運用され、観察研究計画が倫理審査を完了して開始された。観察研究には、国立成育医療研究センターを中心とした検体保管ならびに中央診断システムが連動する様になっており、加えて一部の検体の保管はBiobank Japan (BBJ)とも連携して行われるシステムが構築された。これらの研究基盤整備は、ほぼ計画通りの達成状況で、今後、漸次、開始される各がん種の介入型臨床試験の遂行に当たり、従来よりも効率的で質の高いデータ管理や検体管理が可能になった。今年度のシステム開発と、新たな観察研究計画の策定により、AYA世代の問題を見据えて、小児から30歳までの症例がデータセンターに登録される。今後のシステム開発の課題として、合併症などの治療後晩期のフォローアップ情報をデータベース化して行くためのシステムの発展性が挙げられる。また、今年度にクローズアップしてきた課題として、中央診断による標準化されたプロトコールで質の高い臨床研究を行うために、画像や治療のコンサルテーションシステムを構築する必要性が指摘された。次年度以降に、データセンター業務と連動させて、匿名化された画像情報などを中央診断委員に配信し、オンラインで討議の出来るシステムを開発してゆくことを計画している。

横紋筋肉腫に関する臨床試験は、本課題の最も大きなプロジェクトである。先行するJRS-1の臨床試験の最終解析結果が、昨期から一部、今年度にかけて出され、これをもとに第2段階のIRS-2の臨床試験計画の策定が最終段階に入った。まずリスク群分類を改訂して、JRS-1で治療成績の良かった群に関しては最低リスク群（低リスク A群）へこう見込まれる様になり、治療緩和が図られた。さらに低リスクB群、中間リスク群、高リスク群と合わせて4つのリスク群分類が確定した。リスク群分類の最も大きな柱になるのは病理組織診断であるが、JRS-1で予後との相関性の良かったキメラ遺伝子の発現によるgenotypeを基盤にしたリスク群分類に変更するか否かは、時間をかけて慎重に検討され

た。詳細は結果の項に述べられた様に、欧米における治療緩和が必ずしも良い治療成績と結びついていない現状を考慮し、JRS-2の開始時点では、完全なgenotype優先のリスク群分類への変更ではなく、従来の病理組織診断を遺伝子検査で補強した形の改訂病理診断フローに基づいたリスク群分類とすることが決められた。これにより、一部の症例で、stage・groupに遺伝子診断が加わって二段階の治療緩和になる危険を犯さないこととなった。病理組織診断、遺伝子診断とリスク群分類に関しては、本研究課題の最も先端的な部分でもあり、さらに検討を継続して、新たな改訂の可能性を残している。

このほかJRS-1の結果を基に、外科治療、放射線治療などの局所療法ガイドラインが見直され、次期ステップの臨床試験の詳細が固められた。

今年度中に低リスクA群、B群および中間リスク群に関する妊孕性温存治療のプロトコール査定がほぼ完了した。これは計画通りの達成状況であり、学会などの審査を経て、次年度、可及的に早い時期に臨床試験を開始できる見込みである。

一方で高リスク群横紋筋肉腫に対しては、欧米のプロトコールARST0431で寛解導入率が66%まで上昇したにもかかわらず、36ヶ月のイベントなし生存率は32%まで低下する。これより革新的な維持療法の開発が必須とされ、その一案としてビノレルビン、パゾパニブなどの導入と平行して、WT-1ワクチンの導入が検討された。しかしながら、WT-1ワクチンは作用機序などが他と全く異なり、それ自体が実験的治療の段階で、これを介入型臨床試験に盛り込むことの是非を再検討し、高リスク群に対する臨床試験計画を見直すこととされた。これにより高リスク群症例に対する新たな臨床試験計画の達成状況は、当初の計画よりやや遅れている。

AYA世代の骨・軟部肉腫として重要なユースティング肉腫に関する臨床研究は、欧米の標準治療であるVDC-IE療法の国内臨床試験結果の最終解析と、二次がん発症率軽減を目指した新規のVDC-TI療法の臨床試験計画の策定を中心に進められた。国内VDC-IE療法の解析

でも3例の二次がん症例が同定されており、従前の治療法に比較して成績の改善をみているものの、二次がん発症は今後もAYA世代の大きな問題になるものと思われた。VDC-TI療法の臨床試験計画は当初、2015年半ばに完成を見込まれていたが、すでにほぼ策定を完了しており、2015年5月には学会などへの審査へ提出できる状態となっている。新規治療プロトコールでは、二次がんとの関係が指摘されるエトポシドの使用を避け、トポテカンとイフォスファミドを組み込んでいる。治療成績を落とすこと無く二次がんの発症を軽減できるか、重要な臨床試験となる。

AYA世代の肝腫瘍として、肝細胞がんの国際共同臨床試験も本研究課題のプロジェクトに挙げられている。AYA世代の肝細胞がんは、疾患概念を従来の小児や成人の肝腫瘍とどのように関連づけるか議論の残るところである。近年、小児期腫瘍から成人癌への移行的な腫瘍とする考え方も提唱されるが、まだ広くコンセンサスは得られていない。疾患の希少性から国際的な連携で症例数を積み重ねることが重要と考えられている。Pediatric International Hepatic Tumor Trial (PIHTT)として、国際共同臨床試験プロトコールの大枠が固められているが、その後、詳細にわたっての決定にはまだ時間を要するものと思われる。

以上の様なAYA世代の主要ながん種に対する臨床試験とともに、本研究課題では陽子線治療に対する検討も進められている。今年度の研究では陽子線治療で国内のトップを走る2施設の症例がデータベース化され、解析された。陽子線は進達度が制御可能であり、透過型の従来の放射線照射治療とは異なり、がん部に特異的な組織線量の設定が可能と思われる。これは、管腔臓器の上皮由来の癌が多い成人がんよりも、骨・軟部や実質臓器原発の肉腫が多い小児からAYA世代のがんの局所治療で、近接臓器の障害を軽減するのに有用な治療手段となりうる。今回の解析でも、横紋筋肉腫とユーイング肉腫は全治療例の3分の一を占めていた。JRS-2の放射線治療ガイドラインでは、陽子線による治療を容認

しており、今後は、より具体的な治療ガイドラインの策定と、他のがん種の臨床試験にも陽子線治療を組み込んでいくように、治療の標準化が課題であると思われる。

E. 結論

1. 全日本の総括的小児がん臨床研究グループ JCCG による臨床試験の一環として、データセンターを整備し、BBJ と連携した検体管理や中央診断と連動した観察研究計画を策定し、倫理審査を経て研究を開始した。
2. AYA 世代の代表的ながんの一つである横紋筋肉腫に対して、先行試験に続く第2段階の臨床試験 JRS-2 のリスク分類など基本骨格をを確定した。
3. 横紋筋肉腫低リスク A 群、B 群ならびに中間リスク群の臨床試験計画を完成した。同時に高リスク群の臨床試験計画も策定し、さらに修正を検討している。
4. 同様に AYA 世代の代表的ながんの一つであるユーイング肉腫に関して、欧米の標準治療である VDC-IE 療法の成績を国内で検討した。治療の遂行可能性と、比較的高い生存率が得られる一方で、二次がんの発症率が高いことが指摘された。
5. 上記 VDC-IE 療法の二次がん発症を軽減するための新規 VDC-TI 療法のプロトコールをほぼ確定した。
6. AYA 世代の肝細胞がん症例の洗い出しとデータベース化を進めつつ、Pediatric International Hepatic Tumor Trial に参加して国際共同臨床試験の準備を進めた。
7. 国内の代表的陽子線治療施設における治療症例、治療状況をデータベース化した解析した。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報は無い

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hotta R, Fujimura T, Shimojima N, Nakahara T, Fuchimoto Y, Hoshino K, Morikawa Y, Matsufuji H, **Kuroda T.** Application of nuclear medicine to achieve

less invasive surgery for malignant solid tumors in children. *Pediatr Int.* 2014 Dec;56(6):896-901. doi: 10.1111/ped.12368. Epub 2014 Nov 10. PubMed PMID:24773623.

(2014.5.9・大阪)

2) **Kuroda T**, Hoshino K, Nosaka S, Shiota Y, Nakazawa A, Takimoto T. Critical hepatic hemangioma in infants: recent nationwide survey in Japan. *Pediatr Int.* 2014 Jun;56(3):304-8. doi: 10.1111/ped.12347. PubMed PMID: 24689756.

H. 知的財産の出願・登録状況
なし

3) 宇高 徹, 須佐 美知郎, 中山 ロバート, 渡部 逸央, 堀内 圭輔, 星野 健, 黒田 達夫, 佐々木 文, 向井 万起男, 戸山 芳昭, 森岡 秀夫: 横紋筋肉腫治療後 26 年で発症した放射線誘発性軟骨肉腫の 1 例、臨床整形外科 49 (8) 723-728(2014.08)

2. 学会発表

1) 石田 也寸志, 邱 冬梅, 前田 美穂, 藤本 純一郎, 気賀沢 寿人, 小林 良二, 佐藤 真穂, 岡村 純, 吉永 信治, 力石 健, 七野 浩之, 清谷 知賀子, 工藤 寿子, 浅見 恵子, 堀 浩樹, 川口 浩史, 稲田 浩子, 足立 壮一, 真部 淳, 黒田 達夫: 小児がん診断後の二次がん発症に関する疫学研究 15 病院における後ろ向きコホート(Secondary cancers after cancer diagnosis in childhood: A hospital-based retrospective cohort study in Japan)(英語)、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会・口頭発表 (2014.11.30・岡山)

2) 高橋 信博, 富田 紘史, 石濱 秀雄, 藤村 匠, 加藤 源俊, 藤野 明浩, 星野 健, 嶋田 博之, 高橋 孝雄, 黒田 達夫: 当院での進行・再発神経芽腫に対する外科的治療の検討、第 51 回日本小児外科学会学術集会・ポスター発表 (2014.5.9・大阪)

3) 黒田 達夫, 森川 康英, 池田 均, 大植 孝治, 木下 義晶, 仁尾 正記, 檜山 英三: 小児悪性固形腫瘍の臨床研究グループの現状と今後 日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)の展開と臨床試験の今後の課題、第 51 回日本小児外科学会学術集会・口頭発表

<添付資料>

横紋筋肉腫臨床試験計画

新規リスク分類改定

JRS-II リスク分類案

胎児型	I			II			III			IV
	+	0	-	+	0	-	+	0	-	
1(予後良好部位)	Low A			Low B						
2(不良部位)	Low A			Low B			Intermediate			
3(不良部位)	Low B			Intermediate			High			
4(遠隔転移)							High			

胞巣型	I			II			III			IV
	+	0	-	+	0	-	+	0	-	
1(予後良好部位)	Int.			Intermediate						
2(不良部位)	Int.			Intermediate			High			
3(不良部位)	Int.			Intermediate			High			
4(遠隔転移)							High			

病理組織診断フロー改定

JRS-II (2015) 組織分類

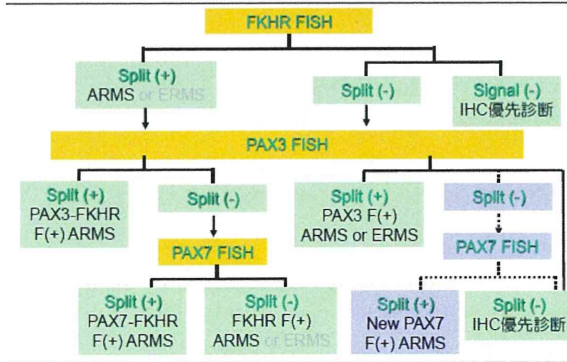
組織型、組織亜型 (Histologic type/variant)

- 胞巣型、非特定 ARMS, NOS (not otherwise specified)
- 胞巣型、充実型系 ARMS, solid variant
- 胎児型、非特定 ERMS, NOS
- 胎児型、高密度型系 ERMS, dense variant
- ぶどう状型 ERMS, botryoid
- 紡錘細胞 ERMS, spindle cell
- 類上皮型・ラブドイド横紋筋肉腫 ERMS, epithelioid/rhabdoid
- 多形型* Pleomorphic RMS
- 硬化型** Sclerosing RMS
- 胎児型胞巣型混合型 (個別腫瘍) Mixed ERMS & ARMS (discrete tumor)
- 横紋筋肉腫、未決定 RMS, subtype indeterminate

退形成、局所性及びまん性 Anaplasia, focal and diffuse
未分化肉腫 Undifferentiated sarcoma
外胚葉間葉腫 Ectomesenchymoma

ARMS: ARMS >50%, Sp ERMS: Sp ERMS >80%
*小児では退形成と捉え胎児型や胞巣型に区分 ERMS or ARMS subgroup
**小児の硬化型は胎児型や胞巣型に区分 ERMS or ARMS subgroup

FISH解析のフローチャート



JRS-II Study リスク組織型

ERMS Histology

- ERMS
- 組織診断困難例 (下記に従う、IHC phenotypeを優先)

ARMS Histology

- Fusion(+) ARMS
- Fusion(-) ARMS
- 組織診断困難例 (下記に従う、IHC phenotypeを優先)

IHC subgroup*

ERMS Histology

- ERMS
- Non-A non-E (遺伝子型を参照)

ARMS Histology

- ARMS
- Non-A non-E (遺伝子型を参照)

*ARMSにembryonal IHC phenotypeを示したJRS例はなく、逆にERMSにalveolar IHC phenotypeを示した例はない

外科治療プロトコール・報告用紙改訂

JRSG事務局宛 (本用紙をFAXした後、手術記録のコピーを郵送してください)

JRSG 外科治療報告用紙 FAX:03-3356-8804 (JRSG 専用)

1. 施設・患者情報

施設名・科名 TEL/FAX /
登録医師名 E-mail
患者イニシャル 姓 名 JRSG番号
手術年月日 西暦 年 月 日 記入日 西暦 年 月 日

施設病理診断* 胎児型 ぶどう状型 紡錘細胞型 類上皮型 硬化型
 中央病理診断 胞巣型 多形型 その他 ()

* 中央病理診断が施設病理診断より早く判明した場合は中央病理診断にチェックをしてその内容を記載

2. ステージ (治療開始前の病期分類)

stage	原発部位	T	size	N	M
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 眼窩 (傍腫瘍を除く) <input type="checkbox"/> 泌尿生殖器 (膀胱・前立腺を除く) <input type="checkbox"/> 肝・胆道	<input type="checkbox"/> T1	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> N0	<input type="checkbox"/> M0
		<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> N1	<input type="checkbox"/> M1
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 膀胱・前立腺 <input type="checkbox"/> 四肢 <input type="checkbox"/> 傍腫瘍 <input type="checkbox"/> 他 (右を注す)	<input type="checkbox"/> T1	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> N0	<input type="checkbox"/> M0
		<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> N1	<input type="checkbox"/> M1
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 膀胱・前立腺 <input type="checkbox"/> 四肢 <input type="checkbox"/> 他 (右を注す)	<input type="checkbox"/> T1	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> N1	<input type="checkbox"/> M0
		<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> N1	<input type="checkbox"/> M1
<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 眼窩・頭頸部 (傍腫瘍を除く) <input type="checkbox"/> 傍腫瘍 <input type="checkbox"/> 泌尿生殖器 (膀胱前立腺を除く) <input type="checkbox"/> 膀胱・前立腺 <input type="checkbox"/> 肝・胆道 <input type="checkbox"/> 四肢 <input type="checkbox"/> 体幹 <input type="checkbox"/> 紅門周囲 <input type="checkbox"/> 消化管 <input type="checkbox"/> 後腹膜 <input type="checkbox"/> 胸腔内 <input type="checkbox"/> 骨髄 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> T1	<input type="checkbox"/> a	<input type="checkbox"/> N0	<input type="checkbox"/> M1
		<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/> N1	<input type="checkbox"/> M1

1. 原発部位 T1: 原発部位に限定 T2: 原発部位を越えて遠隔または周囲組織に浸襲
2. 大きさ (size) a: 最大径が5cm以下 b: 最大径が5cmを越える
3. 領域リンパ節(N) N0: リンパ節転移なし N1: 領域リンパ節に転移あり (遠隔または理学所見上)
4. 遠隔転移 Nx: 転移の有無は不明 (特に領域リンパ節転移の詳細な部位を注す) M: あり M0: なし

3. グループ (化学療法開始時の病期分類)

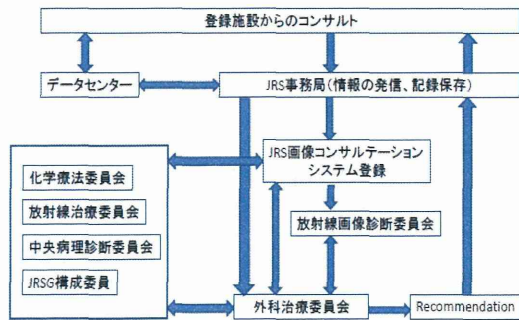
<input type="checkbox"/> I	組織学的に全摘出された限局性腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 原発腫瘍または筋に限定 <input type="checkbox"/> b. 原発腫瘍または筋を越えて(筋膜を超えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない。
<input type="checkbox"/> II	肉眼的に全摘出された領域内進展腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍浸潤あり。ただし領域リンパ節に転移を認めない。 <input type="checkbox"/> b. 組織学的にリンパ節の完全切除を行ったが、廓清した領域リンパ節に組織学的に転移を認め (N1)、かつ廓清した最も遠位のリンパ節に組織学的に転移を認めない <input type="checkbox"/> c. 原発部の切除断端に顕微鏡的腫瘍浸潤があり、かつ廓清した最も遠位の領域リンパ節に転移を認める (N1)
<input type="checkbox"/> III	肉眼的な浸襲腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 全摘出 <input type="checkbox"/> b. 完全切除(≧90%)または50%以上の部分切除を施行
<input type="checkbox"/> IV	遠隔転移 <input type="checkbox"/> a. 遠隔転移 (<input type="checkbox"/> 肺 <input type="checkbox"/> 肝 <input type="checkbox"/> 骨 <input type="checkbox"/> 脳 <input type="checkbox"/> 遠隔筋組織 <input type="checkbox"/> 遠隔リンパ節) <input type="checkbox"/> b. その他 () <input type="checkbox"/> c. 脳脊髄液中に腫瘍細胞が存在 <input type="checkbox"/> 胸水中に腫瘍細胞が存在 <input type="checkbox"/> 腹水中に腫瘍細胞が存在 <input type="checkbox"/> d. 肉腫腫瘍 <input type="checkbox"/> 腹膜(大網)腫瘍を伴う

4. 手術の内容

手術の内容	<input type="checkbox"/> Primary resection <input type="checkbox"/> PRE <input type="checkbox"/> 初回手術なし <input type="checkbox"/> 生検
転移巣に対する手術	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (部位)
術中・術後合併症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (具体的に)
手術方針の決定	<input type="checkbox"/> 外科ガイドラインを参照 <input type="checkbox"/> JRSG事務局へ相談(以下) <input type="checkbox"/> いずれでもない
JRSG事務局への相談内容を具体的に記載	

(重要) 手術記録コピーは「患者氏名・患者 ID 番号」を黒く塗りつぶし、患者イニシャルを付記して提出してください

外科治療コンサルテーションのフローチャート



放射線治療プロトコル改定 中間リスク

- 胞巣型傍精巣腫瘍のGroup Iにおいて、腫瘍が白膜内に収まっている場合は原発巣に対する照射は施行しない。

緊急照射

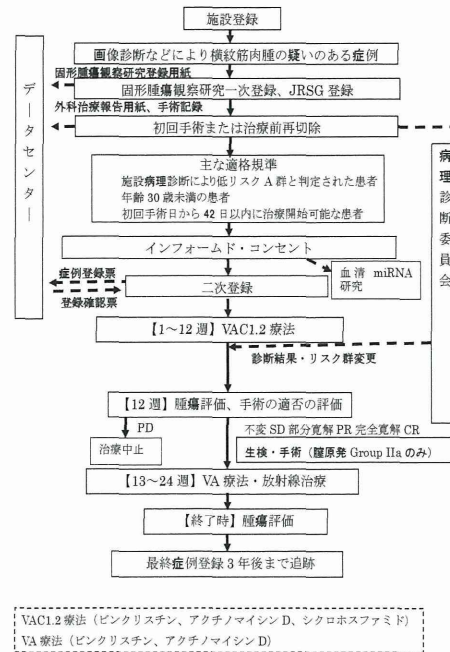
8-4-4 放射線治療のタイミング

1. 放射線治療は第13週の化学療法第2コースと同時に開始する。
2. 傍髄膜症例において頭蓋内進展のある症例においては化学療法開始と同時に (day 0) に放射線治療を開始する。
3. 脊髄圧迫症状などにより緊急照射を必要とする患者の場合には速やかに開始する。

照射装置

1. IMRTは許容する。
2. 電子線は適切な線量計算を行えば使用しても構わない。
3. 組織内/腔内小線源治療を施行する場合は、事前に放射線治療事務局に連絡する。
4. 陽子線の使用は許容される。重粒子線治療は許容しない。

低リスクA群横紋筋肉腫 臨床試験プロトコル



8.2. VAC1.2/VA療法

登録後、登録日を含めて4日以内にプロトコル治療を開始する。
プロトコル治療は、以下のとおりとする。

VAC1.2/VA療法：第1週VAC1.2投与開始から第25週終了までとする。

第1コース
週

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	評価
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
A			A			A			A			
C+			C+			C+			C+			

第2コース
週

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	評価
V	V	V	V	V	V	V	V	V					
A			A*			A*			A				

放射線照射 (適応例)

<1週間の投与スケジュール>

VAC	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						
A:アクチノマイシンD		*					
C:シクロホスファミド			*				
原則的に上記投与順に使用する。							

V	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						

AC	Day 1	2	3	4	5	6	7
A:アクチノマイシンD		*					
C:シクロホスファミド			*				
原則的に上記投与順に使用する。							

VA	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						
A:アクチノマイシンD		*					
原則的に上記投与順に使用する。							

A	Day 1	2	3	4	5	6	7
A:アクチノマイシンD		*					

VAC/VI療法: 第1週 VAC 投与開始から第43週終了までとする。

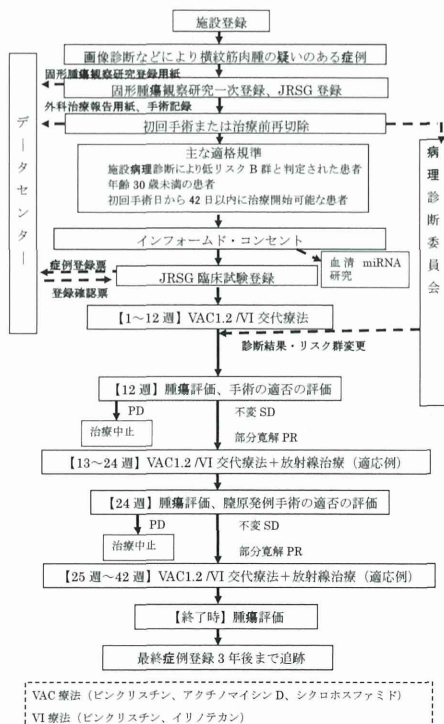
第1コース	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	評価
A				A			Im			A		二期手術
C+◆				C+◆						C+◆		(腫瘍発N0以外)

第2コース	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
V	V	V	V	V	V	V	V	V		V	V	評価
Im				Im						A*		生検
							C+◆			C+◆		(腫瘍発N0)

第3コース	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
V	V		二期手術	V			V	V		V		
A			(腫瘍発N0)	A			Im			Im		
C+◆						C+◆						

放射線照射 (適応例)	37	38	39	40	41	42	43
V	V		V				評価
A			A				
C+◆							C+◆

低リスクB群横紋筋肉腫 臨床試験プロトコール



+◆=G-CSF・メスナ

<1週間の投与スケジュール>

VAC	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						
A:アクチノマイシンD		*					
C:シクロホスファミド			*				
原則的に上記投与順に使用する。							

V	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						

VIrin	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						
Irin:イリノテカン	*	*	*	*	*	*	*
原則的に上記投与順に使用する。							

VC	Day 1	2	3	4	5	6	7
V:ビンクリスチン	*						
C:シクロホスファミド		*					
原則的に上記投与順に使用する。							

中間リスク群横紋筋肉腫 臨床試験プロトコール

プロトコール治療

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
A		Ir				Ir				A	
C										C	
Ev											

1.2VAC×1コース'
2.2VAC×8コース'
VI×5コース'
計14コース
CPM総投与量18.8g/m²

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Ir		Ir								A		
										C		C
rad'												

1コース目1.2VAC'
全リスク共通

26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
V	V			V	V			V		V	V			V
		A		Ir				A		A		A		A
		C						C		C		C		C
Ev														

プロトコール治療(薬剤投与量)

VAC2.2療法

薬剤名	年齢	用量	投与日
V ビンクリスチン	1歳未満 1歳以上3歳未満 3歳以上	0.025 mg/kg IV x 1 0.05 mg/kg IV x 1 1.5 mg/m ² IV x 1 (1回最大投与量2 mg)	Day 1, 8, 15 (Day 1のみの例外あり)
A アクチノマイシンド	1歳未満 1歳以上	0.025 mg/kg IV x 1 0.045 mg/kg IV x 1 (1回最大投与量2.5 mg)	Day 1
C シクロホスファミド	1歳未満 3歳未満 3歳以上	36/kg DIV x 1 73 mg/kg DIV x 1 2200 mg/m ² DIV x 1	Day 1

VI療法

薬剤名	年齢	用量	投与日
V ビンクリスチン	1歳未満 1歳以上3歳未満 3歳以上	0.025 mg/kg IV x 1 0.05 mg/kg IV x 1 1.5 mg/m ² IV x 1 (1回最大投与量2 mg)	Day 1, 8, 15 (Day 1のみの例外あり)
Ir イリノテカン		50 mg/m ² DIV daily x 5 (max 100mg)	Day 1-5

高リスク群横紋筋肉腫 臨床試験プロトコール案

8.1. VPCI/EI/VAC 療法

以下のレジメンを行う。

第1コース

週

1	2	3	4	5	6
V	V	V	V	V	評
A			Ir		価
C					

第2コース

週

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
V	V	I		V	V	I		V	V	I		評
P	E	P		E	P		E	P		E		価
C			C				C					

第3コース

週

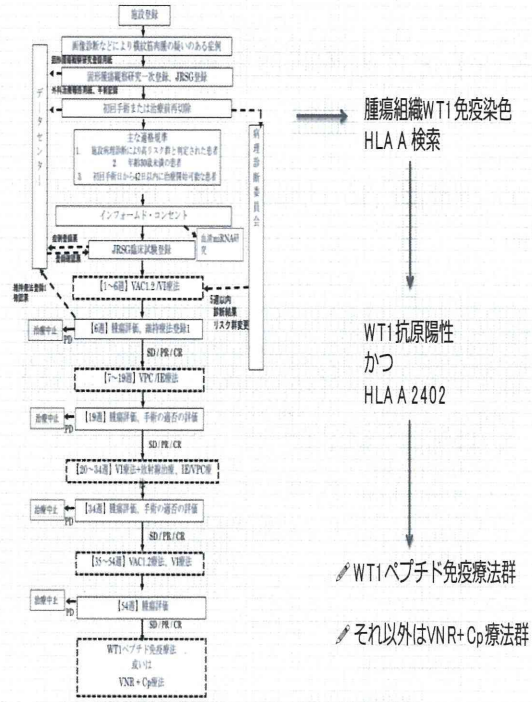
20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
V	V	V	V	I		V	V	I		V	V	I		評
Ir		Ir			E	P		E		P		E		価

放射線照射 (適応例)

週

35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
V	V		V	V	V		V	V		V	V		V	V		V	V		評
A		A		A		Ir				Ir					Ir				価
C		C		C															

放射線照射 (適応例)



VNR+Cp療法

	Day 1	8	15	22
VNR ビンレリピン (25mg/m ²)	*	*	*	
Cp 経口シクロホスファミド (25mg/m ²)	→	→	→	→

28日を1サイクルとして12サイクル施行する。

3. 評価項目

主要評価項目 : 3年EFS

副次評価項目 : 3年OS、6週の奏効率 (Overall Response Rate : ORR)、19週の奏効率ORR、54週の奏効率ORR、有害事象の発現頻度と程度、WT1ワクチン療法群の3年EFSおよび3年OS

探索的評価項目 : 診断時miRNA206の発現レベルとPFSとの相関、治療中、治療後の血清miR-206の発現の推移、WT1ワクチン治療群における免疫学的モニタリング

4. 評価項目

目標登録症例数 : 52例

【設定の根拠】

症例登録率は登録期間(3年間)中一定、全症例追跡可能、生存期間の分布(は指数分布に従うと仮定する。対照群の3年無イベント生存率は約40%であり、これを閾値3年無イベント生存率とする。本療法の期待3年無イベント生存率が55% (増悪ハザード=0.199/年) のとき、帰無仮説 : 3年無イベント生存率 = 40% (増悪ハザード=0.305/年) を、片側有意水準5%のハザードの最尤推定量に基づく検定を用いて、検出力80%で棄却するために必要な症例数は52例となる。

集積見込み

学会登録2008-2010 JRS1の実績4年間

RMS全体 53人/年
Group IV 23例 Group III 11例