

「後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長
研究協力者 岩田慎太郎 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
研究協力者 加藤陽子 国立がん研究センター希少がんセンター
研究分担者 小田義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授

研究要旨

我が国において後腹膜肉腫診療ガイドラインを作成するにあたって、まず、国内における後腹膜肉腫の診療の状況、欧米におけるエビデンス確立の状況を、国立がん研究センター希少がんホットラインおよび国際共同研究グループ（TARPSWG）のデータより検討した。後腹膜肉腫に関する相談は希少がんホットライン全体の約6%を占め、組織型は脂肪肉腫20%、平滑筋肉腫20%、不明57%、相談時の診療施設は総合病院35%、大学病院23%、がん専門病院10%、不明・その他32%、主たる診療科は泌尿器科17%、外科15%、内科10%、整形外科8%、その他であった。TARPSWGでは、現在、後腹膜肉腫レジストリ研究など複数の共同研究が行われており、今後我が国からも参加を検討することとなった。これらの検討を基に、日本サルコーマ治療研究学会、日本病理学会など後腹膜肉腫の診断と治療に関する8学会をガイドライン作成主体として、統括委員を1名ずつ選出、2021年3月の公開を目指して後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を開始した。

代表的な希少がんである軟部肉腫は全身のいかなる部位にも発生しうるが、その15 - 20%は後腹膜に発生するとされる。後腹膜肉腫は外科的切除の困難さと再発率の高さが特徴的であり、その診療には画像・病理診断、手術・薬物療法・放射線治療など多診療科にまたがる multidisciplinary approach が必須とされている。一方、その希少性と多様性ゆえに、信頼に足るエビデンスも少なく、診療の現場では治療選択に苦慮することもないことから、適切な診療行為の指針となる診療ガイドラインの作成が求められている。

A．研究目的

本研究は、国内外における後腹膜肉腫の診療上の課題、臨床的なエビデンス確立の状況を、国立がん研究センター希少がんホットラインおよび後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ（The Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group：TARPSWG）のデータより明らかにし、本邦切の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に結びつけることを目的とした。

B．研究方法

1．希少がんホットラインからみた後腹膜肉腫診療の実態

希少がんホットラインは、希少がん患者の適切な診療を手助けするため、国立がん研究センター

希少がんセンターが実施している電話相談である。2014年の開設以来これまでに約25,000件の希少がん患者・家族・医療者からの相談を受けている。希少がんホットラインに相談のあった後腹膜肉腫症例を後方視的に解析し、その特徴について検討した。

2．TARPSWGにおける後腹膜肉腫研究

TARPSWGは欧州と北米の後腹膜肉腫を診療する医師を中心として2013年に設立された国際共同研究グループである。今回、2018年11月CTOS（Connective Tissue Oncology Society）meetingに合わせてローマで開催されたTARPSWG meetingに参加し、現在、欧米で進行・計画中の後腹膜肉腫の研究に関して情報収集、議論を行った。

3．後腹膜肉腫診療ガイドライン作成

希少がんホットラインへの相談状況などより、わが国において後腹膜肉腫の診療に関与していると考えられる診療科を同定、それらの医師の所属する学会より、ガイドライン作成のための統括委員を推薦いただき、ガイドライン策定を開始した。

C．研究結果

1．希少がんホットラインからみた後腹膜肉腫診療の実態

希少がんホットライン相談時の疾患名を頻度順に並べると、肉腫30%、悪性黒色腫8%、原発不明がん6%、悪性リンパ腫5%、GIST4%、神経内

分泌腫瘍 3%、その他、と肉腫が最も多くを占める。肉腫の発生部位としては、四肢が約 50%、次いで、子宮、後腹膜であり、後腹膜肉腫に関する相談は希少がんホットライン全体の約 6%を占めた。

後腹膜肉腫相談例の年齢は、29～88 才(平均 61.7 才) 男女比は 1 : 1.2 で、相談者の居住地は関東 46%、近畿 8%、東海 6%、九州 6%、四国 6%、その他であった。相談時の診療施設は、総合病院 35%、大学病院 23%、がん専門病院 10%、不明・その他 32%であった。主たる診療科は、泌尿器科 17%、外科 15%、内科 10%、整形外科 8%、その他であった。組織型は脂肪肉腫 20%、平滑筋肉腫 20%、その他 3%、不明 57%であり、正確な組織型が十分に把握されていない(少なくとも相談者には)ことが明らかになった。相談時の状況は、治療前 28%、手術後 26%、抗がん剤治療を含む集学的治療中 17%、不明 29%であった。

2. TARPSWG における後腹膜肉腫研究

TARPSWG は、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成など、希少な後腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している。

現在、TARPSWG では、後腹膜肉腫レジストリ研究 (RESAR)、切除可能原発性後腹膜肉腫に対する術前放射線療法の有効性に関する第 1 相前向き比較試験 (STRASS)、STRASS 試験と同様の背景を持つ患者のコホート研究 (STREXIT) など複数の研究が行われている。

RESAR 研究は、各施設で治療を受けた後腹膜肉腫患者の臨床病理学的情報を収集するレジストリ研究であり、欧州および北米を中心とした 22 施設から 530 人のデータが収集されている。STRASS 試験は、放射線治療群 (術前 50.4Gy + 手術) および手術単独群の計 256 人の登録を終了し、主たる結果は今年 2019 年の ASCO で発表予定である。

現在、国立がん研究センター中央病院では、RESAR 研究および今後予定されている切除可能原発性後腹膜肉腫に対する術前化学療法の有効性に関する第 1 相前向き比較試験 (STRASS 2) への参加に向けて準備を進めている。

3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成は、後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する 8 学会 (日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会) を作成主体とした。各学会から統括委員を 1 名ずつ選出いただき、統括委員によって、ガイドライン作成委員 11 名、システムティックレビュー委員 20 名、事務局 1 名が任命された。

第 1 回統括委員会が 2018 年 10 月に開催され、新たなガイドラインは Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に沿って作成すること、患者・

市民の参加については、作成されたガイドライン草案に対する外部評価のタイミングで参画いただくことなどが決定された。作成スケジュールとして、2021 年 3 月の公開を目指すこととなった。

第 1 回作成委員会が、日本サルコーマ治療研究学会 (JSTAR) 学術集会の開催に合わせて 2019 年 2 月に開催され、統括委員、作成委員、システムティックレビュー委員 26 名が参加した。作成手順、作成スケジュール、ならびに疾患の基本的特徴などについて意見交換を行った。その結果、新たなガイドラインが対象とする疾患として、後腹膜腔内の臓器以外の組織より発生した肉腫を対象とすること、デスモイド型線維腫症以外の中間型軟部腫瘍を含めること、婦人科領域の肉腫は対象外とすること、欧米のエビデンスのみでなくわが国の診療実態・治療体系も考慮したガイドラインとすることなどが決定された。

第 1 回作成委員会の議論を経て、2019 年 3 月までに疾患の基本的特徴および診療アルゴリズムが作られた。今後、重要臨床課題およびクリニカルクエスションの設定を行い、スコープ確定の後、システムティックレビュー、推奨文の作成を行い、ガイドラインの作成を進める予定である。

D. 考察および結語

今年度は、我が国において後腹膜肉腫診療ガイドラインを新たに作成するにあたって、まず、国内における後腹膜肉腫の診療の状況、欧米のエビデンス確立の状況を、国立がん研究センター希少がんホットラインおよび国際共同研究グループ (TARPSWG) のデータより検討した。

その結果、我が国においては、後腹膜肉腫に対する診療科・病院間での治療戦略の違いが大きいこと、今後、共同研究の推進、エビデンスに基づくわが国の医療提供体制にマッチした後腹膜肉腫治療体系の確立が必要であることなどが明らかとなった。これらの結果に基づいて、新たなガイドラインの作成主体、作成方針などが決定され、2021 年 3 月の公開を目指して作成に着手した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, **Kawai A**, Miyamoto S. Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction. *Microsurgery*. 39(2):138-143, 2019
2. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani

- F, Kawano H, Tanaka S, **Kawai A**. Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma. *J Orthop Sci*. pii: S0949-2658(19)30118-6, 2019
3. Asano N, Matsuzaki J, Ichikawa M, Kawauchi J, Takizawa S, Aoki Y, Sakamoto H, Yoshida A, Kobayashi E, Tanzawa Y, Nakayama R, Morioka H, Matsumoto M, Nakamura M, Kondo T, Kato K, Tsuchiya N, **Kawai A**, Ochiya T. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. *Nat Commun*. 10(1):1299, 2019
 4. Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, Asano N, Hirata M, Kubo T, Yamazaki F, Sakamoto H, Kato M, Makise N, Mori T, Yamazaki N, Sekine S, Oda I, Watanabe SI, Hiraga H, Yonemoto T, Kawamoto T, Naka N, Funauchi Y, Nishida Y, Honoki K, Kawano H, Tsuchiya H, Kunisada T, Matsuda K, Inagaki K, **Kawai A**, Ichikawa H. Frequent mutations of genes encoding vacuolar H⁺-ATPase components in granular cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 58(6):373-380, 2019
 5. Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features. *Mod Pathol*. 32(3):435-445, 2019
 6. Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults. *Am J Surg Pathol*. 43(4):523-530, 2019
 7. Araki Y, Yoshida A, Tanzawa Y, Endo M, Kobayashi E, **Kawai A**. Reconstruction of the Shoulder Joint with a Custom-Made Ceramic Implant After a Total Scapulectomy: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 8(1):e12, 2018
 8. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskeletal Osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity. *Histopathology*. 73(1):147-156, 2018
 9. Ogura K, Susa M, Morioka H, Matsumine A, Ishii T, Hamada K, Ueda T, **Kawai A**. Reconstruction using a constrained-type hip tumor prosthesis after resection of malignant periacetabular tumors: A study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *J Surg Oncol*. 117(7):1455-1463, 2018
 10. Yoshida A, Makise N, Wakai S, **Kawai A**, Hiraoka N. INSM1 expression and its diagnostic significance in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Mod Pathol*. 31(5):744-752, 2018
 11. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status. *Am J Surg Pathol*. 42(5):656-664, 2018
 12. Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, **Kawai A**, Eilber FC. Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol*. 36(2):111-117, 2018
 13. Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, Vincenzi B, Fedenko A, Maki RG, Somaiah N, Patel S, Brahmi M, Blay JY, Boye K, Sundby Hall K, Gelderblom H, Hindi N, Martin-Broto J, Kosela H, Rutkowski P, Italiano A, Duffaud F, Kobayashi E, Casali PG, Provenzano S, **Kawai A**. Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *Oncologist*. 23(1):62-70, 2018
 14. **Kawai A**, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R. Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement. *Cancer Sci*. 109(5):1731-1737, 2018
 15. Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, **Kawai A**. The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences. *BMC Cancer*. 18(1):614, 2018
 16. Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, Asano N, Lucibello F, Ben-Ami E, Ratan R, Teterycz P, Boye K, Brahmi M, Palmerini E, Fedenko A, Vincenzi B, Brunello A, Desar IME, Benjamin RS, Blay JY, Broto JM, Casali PG, Gelderblom H, Grignani G, Gronchi A, Hall KS, Mir O, Rutkowski P, Wagner AJ, Anurova O, Collini P, Dei Tos AP, Flucke U, Hornick JL, Lobmaier I, Philippe T, Picci P, Ranchere D, Renne SL, Sbaraglia M, Thway K, Wagrodzki M, Wang WL, Yoshida A, Mariani L, **Kawai A**, Stacchiotti S. Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib

- in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series. *JAMA Oncol.* 4(9):e180219, 2018
17. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, **Kawai A**. Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients. *J Orthop Sci.* pii: S0949-2658(18)30317-8, 2018
 18. Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, **Kawai A**. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan. *BMC Musculoskelet Disord.* 19(1):297, 2018
 19. Ogura K, Hosoda F, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Totoki Y, Yoshida A, Nagai M, Kato M, Arakawa E, Mukai W, Rokutan H, **Kawai A**, Tanaka S, Shibata T. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun.* 9(1):2765, 2018
 20. Toki S, Wakai S, Sekimizu M, Mori T, Ichikawa H, **Kawai A**, Yoshida A. PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours. *Histopathology.* 73(4):645-652, 2018
 21. Nakamura Y, Shida D, Shibayama T, Yoshida A, Matsui Y, Shinoda Y, **Iwata S**, Kanemitsu Y. Giant multilocular prostatic cystadenoma. *World J Surg Oncol.* 17(1):42, 2019
 22. Joo MW, Kang YK, Ogura K, **Iwata S**, Kim JH, Jeong WJ, Niu X, Chinder PS, Kim HS, Seo SW, Chung YG. Post-radiation sarcoma: A study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *PLoS One.* 13(10):e0204927, 2018
 23. **Iwata S**, Araki A, Funatsu H, Yonemoto T, Kamoda H, Itami M, Ishii T. Optimal surgical margin for infiltrative soft tissue sarcomas: Assessing the efficacy of excising beyond the infiltration. *J Surg Oncol.* 118(3):525-531, 2018
 24. Akiyama T, Ogura K, Gokita T, Tsukushi S, **Iwata S**, Nakamura T, Matsumine A, Yonemoto T, Nishida Y, Saita K, **Kawai A**, Matsumoto S, Yamaguchi T. Analysis of the Infiltrative Features of Chordoma: The Relationship Between Micro-Skip Metastasis and Postoperative Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 25(4):912-919, 2018
 25. Iwasaki T, Yamamoto H, **Oda Y**. Current Update on the Molecular Biology of Cutaneous Sarcoma: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Curr Treat Options Oncol.* 20(4):29, 2019
 26. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, **Oda Y**, Ohga S, Taguchi T. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int.* 35(5):551-557, 2019
 27. Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, **Oda Y**. HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors. *Hum Pathol.* 85:162-167, 2019 (corresponding)
 28. Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Iwamoto Y, **Oda Y**. Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors. *Oncol Letters* 17: 3523-3528, 2019 (corresponding)
 29. Komohara Y, Takeya H, Wakigami N, Kusada N, Bekki H, Ishihara S, Takeya M, Nakashima Y, **Oda Y**. Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma. *Med Mol Morphol.* 52(1):44-51, 2019
 30. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Ishii T, Nishida Y, Urakawa H, Ito I, Takahashi M, Inoue T, Ito M, Ohara Y, **Oda Y**, Toyokuni S. Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification. *Histopathology.* 72(5):729-738, 2018 (corresponding)
 31. Yasutake N, Ohishi Y, Taguchi K, Hiraki Y, Oya M, Oshiro Y, Mine M, Iwasaki T, Yamamoto H, Kohashi K, Sonoda K, Kato K, **Oda Y**. Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an independent prognostic factor in uterine leiomyosarcoma. *Histopathology.* 72(5):739-748, 2018 (corresponding)
 32. Yoshida Y, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Arakawa Y, Mineharu Y, Sugita Y, Yoshioka T, Araki A, Sato Y, Takeshima H, Okada M, Nishi A, Yamazaki T, Kohashi K, **Oda Y**, Hirato J, Yokoo H. CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue. *Brain Pathol.* 28(5):710-720, 2018
 33. Kobayashi T, Koga Y, Ishimura M, Nakashima K, Kato W, Ono H, Sonoda M,

Eguchi K, Fukano R, Honjo S, **Oda Y**, Ohga S. Fever and Skin Involvement at Diagnosis Predicting the Intractable Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Case-Series in a Single Center. J Pediatr Hematol Oncol. 40(3):e148-e153, 2018

34. Yahiro K, Matsumoto Y, Fukushi JI, Kawaguchi KI, Endo M, Setsu N, Iida K, Fukushima S, Nakagawa M, Kimura A, **Oda Y**, Nakashima Y. Class III β -Tubulin Overexpression Induces Chemoresistance to Eribulin in a Leiomyosarcoma Cell Line. Anal Cell Pathol (Amst). 2018:8987568, 2018

2. 学会発表

1. 加藤陽子, 後藤悌, 棟方理, 柴田大朗, 櫻井卓郎, 野口瑛美, 小林英介, **岩田慎太郎**, 荒川歩, 吉田朗彦, **川井章**, 西田俊朗. 希少がん Meet the Expert 開催報告 肉腫(サルコーマ)について. 第2回日本サルコーマ治療研究学会. 東京. 2019年2月
2. **小田義直**. 骨軟部腫瘍病理診断の現状、集約化とその問題点. 第2回日本サルコーマ治療研究学会. 東京. 2019年2月

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし