

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462260

研究課題名(和文) 転移性骨腫瘍に対するイメージ下凍結療法の開発と確立

研究課題名(英文) Image-guided cryoablation for palliative therapy of skeletal metastases.

研究代表者

筑紫 聡 (Tsukushi, Satoshi)

愛知県がんセンター(研究所)・腫瘍免疫学部・研究員

研究者番号：90378109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究には局所治療の範囲を決定すべく、悪性軟部腫瘍の局所制御に主眼をおいて研究を行った。非円形細胞肉腫387例の解析の結果、5年生存率は85.7%、5年無局所再発生存率89.8%であった。単変量解析にて組織学的悪性度( $p=0.015$ )・組織学的切断端陽性( $p<0.001$ )・腫瘍の深さ( $p=0.003$ )・腫瘍径( $p=0.005$ )が有意な予後不良因子となった。多変量解析では組織学的悪性度( $p<0.001$ )と組織学的断端陽性( $p=0.03$ )のみが有意な予後不良因子として残った。これらの因子を念頭において局所治療の範囲を決定すべきである。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate local control of in non-small round cell soft tissue sarcomas. The overall survival rates at 5 years were 85.7%. The local recurrence-free survival rates at 5 years were 89.8% (positive margin: 72.5%, margin of 2 mm or less: 60.6%). In the univariate analysis size, depth, histological grade and positive margin were significant unfavorable prognostic factors for local recurrence free survival. In multivariate analyses, we showed that positive margin and histological grade were significant independent predictors of local recurrence free survival. Positive margin and histological grade were important prognostic factors for local recurrence. Close margin (2 mm or less) in the longitudinal direction was associated with a high risk of local recurrence. The reach of the local treatment should be decided based on these factors.

研究分野：肉腫

キーワード：肉腫 組織学的浸潤 切除縁 広範切除術

### 1. 研究開始当初の背景

転移性骨腫瘍に対しては放射線治療が第一選択となるが、手術治療やビスフォスホネートを含む薬物療法等による体系的な治療により管理される。しかし臨床の現場でこれらの積極的な治療に携わると、以下に示す如く十分な ADL 維持が困難である症例にしばしば遭遇する。(1)腎癌や甲状腺癌の如く転移性骨腫瘍全体の 20-30%は放射線抵抗性とされ十分な治療効果は期待できない。(2)放射線治療の効果は充分でない場合手術治療が選択されるが、多くの合併症により全身治療に影響を与える。脊椎や骨盤部の病変の場合、生命を危ぶむ合併症を引き起こすことがある。(3)放射線治療後に照射範囲と隣接した部位に新たな転移病巣が出現した場合、放射線治療ができないもしくは照射線量の減量を余儀なくされる。

分子標的治療開発の目覚ましい進歩に伴いその予後は著しく改善し、転移性骨腫瘍を有する患者の長期 ADL 維持に対する需要は年々高まっている。特に上記の様な治療に難渋する症例に対しては、全身補助療法に影響を与えず早期に効果が得られる局所治療の確立が望まれている。

癌に対する凍結療法は 1980 年代より肝臓癌を中心に行われ、現在肺癌・肝癌・腎臓癌・前立腺癌等においても臨床試験が進んでいる。凍結免疫は 1970 年に Ablin らが転移を有する前立腺癌患者に凍結手術を行い転移巣が消失したことを報告したことが始まりで、腫瘍細胞に対して腫瘍蛋白や腫瘍関連抗原が残存するため、炎症とともに抗腫瘍免疫を反応刺激し免疫増強を起こすことが報告されている。

上記の背景より凍結免疫や骨転移に対する局所効果を明らかにすることの意義は極めて大きい。

### 2. 研究の目的

本研究は癌患者の QOL を著しく悪化させる転移性骨腫瘍に対して手術を行わない経皮的凍結療法による新規治療法を開発・確立することを目的としている。

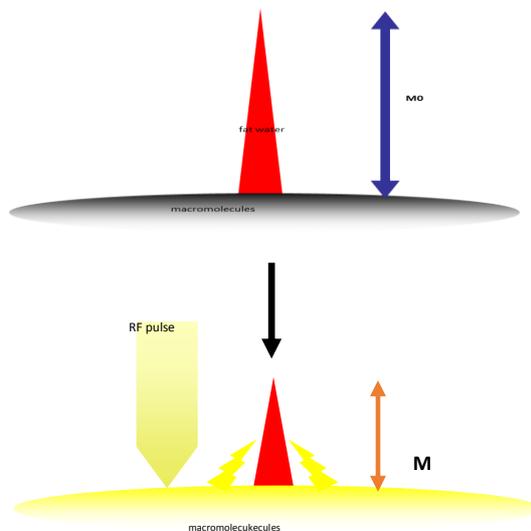
主研究者の施設異動に伴い、上記計画の目的を変更した。凍結治療器の購入および治療研究の実施継続が困難となったため、悪性骨軟部腫瘍の局所治療効果を定量的に評価する研究へと変更した。研究の目的は第一に悪性骨軟部腫瘍の組織学的な浸潤所見を詳細に評価すること、第二に局所治療を実施することで得られる効果を定量的に画像評価することとした。局所治療には質的診断が不可欠で、治療後の MRI による定量画像評価法である交差緩和率イメージング (equivalent cross-relaxation rate imaging/ECRI)を使用した。(図 1)

### 3. 研究の方法

①2001年から2014年までに当腫瘍グループで根治手術を行った非円形細胞肉腫 387 例(男性 213 例、女性 174 例)を対象とした。

平均年齢は 54 歳、平均経過観察期間は 60 ヶ月であった。補助放射線治療は 18%に併用した。画像所見と術後組織学的浸潤所見を対比し、局所制御に与える因子を解析し安全な切除縁について検証した。

②ECRI が骨軟部肉腫における術前治療の病理組織学的な治療効果を反映するかどうかについて検討した。術前治療を施行した症例のうち、初診時と術前治療から腫瘍切除術までの間に ECRI を撮影した 8 例を対象とした。初診時と術前治療後の ECR 変化率を算出し、病理組織学的な治療効果判定との関連性について検討した。尚、ECR 変化率は (初診時 ECR 値 - 術前治療後 ECR 値) / 初診時 ECR 値 × 100 と定義した。(図 2)



$$\text{ECR (Equivalent cross-relaxation rate)} = 100 \times (M_0 / M_S - 1)$$

図 1 ECR の原理と算出式

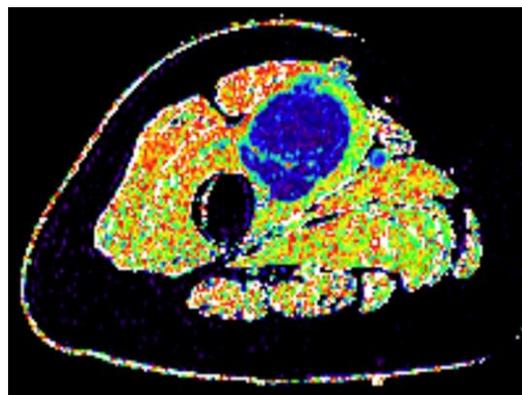


図 2 軟部肉腫の ECR imaging

#### 4. 研究成果

①腫瘍学的転帰は CDF258 例 NED42 例 AWD30 例 DOD46 例 DOOD11 例であった。非円形細胞肉腫 387 例全体の治療成績は、5 年生存率は 85.7%、5 年無再発生存率は 70.4%、5 年無局所再発生存率 89.8%であった。(図 3)

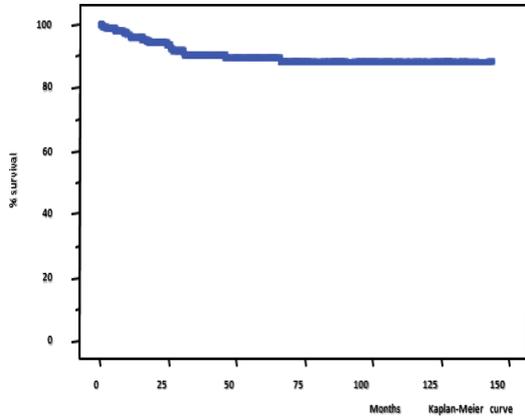


図 3 無局所再発生存率

組織型別の 5 年無局所再発生存率は、それぞれ UPS82.1%・MFS80.4%・平滑筋肉腫 83.3%・脂肪肉腫 91.8%・MPNST100%・滑膜肉腫 100%であった。(図 4) 単変量解析にて組織学的悪性度( $p=0.015$ )・組織学的切端陽性( $p<0.001$ )・腫瘍の深さ( $p=0.003$ )・腫瘍径( $p=0.005$ )が有意な予後不良因子となった。

(図 5) 骨・血管・神経の計画的温存手術は予後不良因子とならなかった( $p=0.950$ )。

(図 6) 多変量解析では組織学的悪性度( $p<0.001$ )と組織学的断端陽性( $p=0.03$ )のみが有意な予後不良因子として残った。非円形軟部肉腫の局所制御を解析した結果、最も重要な戦略的要素は barrier 理論に基づいた計画的広範切除である。画像上の浸潤所見より、安全な切除縁を設定し腫瘍の存在するコンパートメントを切除することで良好な局所制御が得られる。しかし悪性度・組織型・解剖学的位置・術中所見など多くの煩雑な因子が介在し、それらに応じた前向きな治療戦略が必要となる。

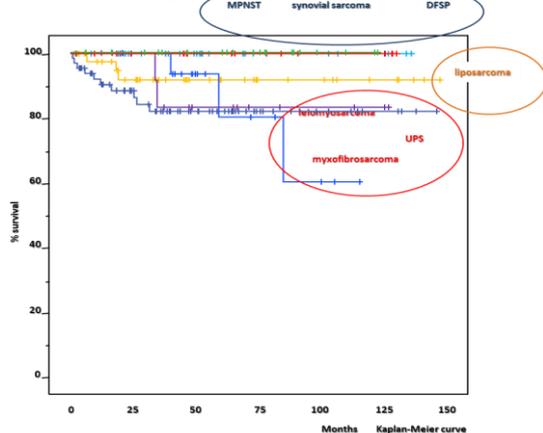


図 4 組織型による無局所再発生存率

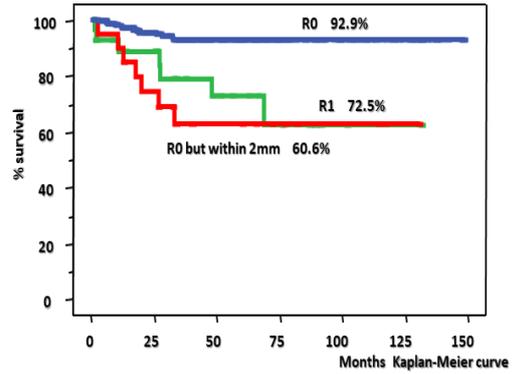


図 5 切除縁による無局所再発生存率

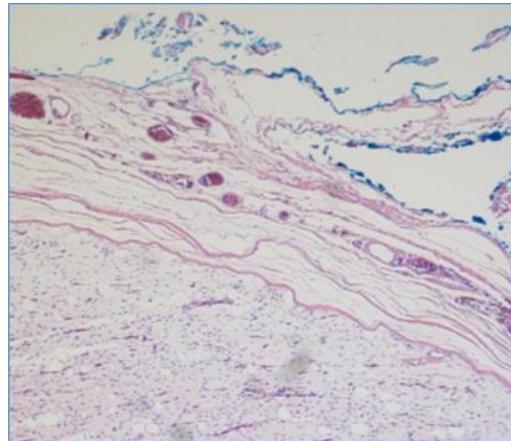
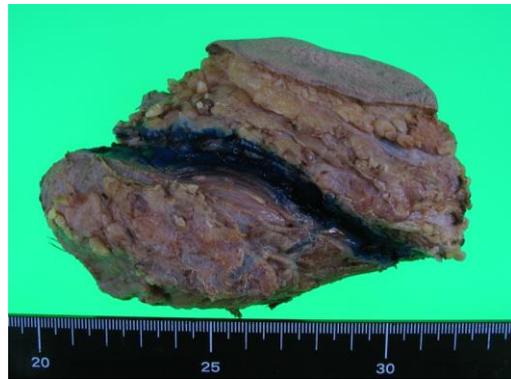


図 6 計画的温存手術の病理評価

②病理組織学的な治療効果判定は壊死率 50-90%の Grade I は 5 例、壊死率 90%以上の Grade II は 3 例であった。全症例の初診時 ECR 値は平均 44.8%、中央値 42.3%、術前治療後の ECR 値は平均 37.9%、中央値 40.5%、ECR 変化率は平均 13.4%、中央値 9.3%であった。また、Grade I における ECR 変化率は平均値 10.5%、中央値 8.4%、Grade II における ECR 変化率は平均値 18.3%、中央値 11.8%であり、Grade II で ECR 変化率が高い傾向にあった。

骨軟部腫瘍において術前治療の効果判定を行うことは適切な化学療法を選択する上で重要である。これまで骨軟部腫瘍の ECR 値と組織型との相関性や ECR 値と組織の細胞密度との相関性について明らかにしてきたが、今回の検討で術前治療前後における ECR 変化率が術前治療効果を反映している可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Predictors of complications in heat-treated autograft reconstruction after intercalary resection for malignant musculoskeletal tumors of the extremity.

Ikuta K, Nishida Y, Sugiura H, Tsukushi S, Yamada K, Urakawa H, Arai E, Hamada S, Ishiguro N. *J Surg Oncol*. 2018 Mar 7. doi: 10.1002/jso.25028. [Epub ahead of print]

2. Long-term functional outcome of tibial osteomyelitis reconstruction with free tissue transfer.

Takanari K, Toriyama K, Kambe M, Nakamura R, Nakamura Y, Sato H, Ebisawa K, Tsukushi S, Nishida Y, Kamei Y. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 May;71(5):758-760. doi:10.1016/j.bjps.2017.11.021. Epub 2017 Nov 28. No abstract available.

3. Analysis of the Infiltrative Features of Chordoma: The Relationship Between Micro-Skip Metastasis and Postoperative Outcomes.

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. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):912-919. doi: 10.1245/s10434-017-6268-6. Epub 2017 Nov 27.

4. Analysis of Factors for Predicting Survival in Soft-tissue Sarcoma with Metastatic Disease at Initial Presentation. Nakamura T, Katagiri H, Shido Y, Hamada S, Yamada K, Nagano A, Yamada S, Tsukushi S, Ishimura D, Matsumine A, Sudo A, Nishida Y. *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):3137-3141.

5. 鈴木周一郎, 筑紫 聡, 吉田雅博, 小澤英史, 臨床経験 腫瘍用人工関節感染に対して再置換術を行った 6 例の治療経験、臨床整形外科 (0557-0433)52 巻 6 号 Page551-556,2017

6. Perineal alveolar soft part sarcoma treated by laparoscopy-assisted total pelvic exenteration combined with pubic resection. Aiba T, Uehara K, Tsukushi S, Yoshino Y, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. *Asian J Endosc Surg*. 2017

May;10(2):198-201. doi: 10.1111/ases.12342. Epub 2016 Nov 10.

7. Oncological outcome after lung metastasis in patients presenting with localized chondrosarcoma at extremities: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium study.

Nakamura T, Matsumine A, Yamada S, Tsukushi S, Kawanami K, Ohno T, Katagiri H, Sugiura H, Yamada K, Yamada Y, Sudo A, Nishida Y. *Onco Targets Ther*. 2016 Jul 29;9:4747-51. doi: 10.2147/OTT.S107638. eCollection 2016.

8. Simple resection of truncal desmoid tumors: A case series.

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, Ishiguro N. *Oncol Lett*. 2016 Aug;12(2):1564-1568. Epub 2016 Jun 28.

9. Giant cell tumor of bone arising in long bones possibly originates from the metaphyseal region.

Futamura N, Urakawa H, Tsukushi S, Arai E, Kozawa E, Ishiguro N, Nishida Y. *Oncol Lett*. 2016 Apr;11(4):2629-2634. Epub 2016 Feb 23.

10. 筑紫 聡: 悪性骨腫瘍の診断と治療の最前線 上肢悪性骨腫瘍の患肢温存手術と術後機能. 整形・災害外科, 59: 8,1051-1058,2016.

[学会発表] (計 12 件)

1. 筑紫 聡, 吉田雅博, 小澤英史, 林卓馬, 西田佳弘: 高齢者軟部肉腫の治療戦略. 第 55 回日本癌治療学会学術集会, 2017, (横浜) [口演]

2. 筑紫 聡, 吉田 雅博, 小澤 英史, 鈴木周一郎, 西田 佳弘: 上腕骨近位悪性骨腫瘍切除後の clavícula prohumero 法. 口演、第 90 回日本整形外科学会学術集会, 2017, (仙台) [口演]

3. 筑紫 聡, 吉田雅博, 小澤英史, 鈴木周一郎, 西田佳弘: 画像所見と組織学的所見からみた非円形軟部肉腫の安全な切除縁. 第 50 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会, 2017, (東京) [口演]

4. 筑紫 聡, 吉田 雅博, 小澤 英史, 鈴木周一郎, 西田 佳弘: 高齢者の悪性骨軟部腫瘍に対する治療 高齢者軟部肉腫の治療成績. 第 128 回中部日本整形外科災害外科学会, 2017, (神戸) [シンポジウム]

5. 筑紫 聡, 吉田雅博, 長谷川弘晃, 鈴木周一郎: 初診時原発不明癌骨転移の治療戦略. 第 54 回日本癌治療学会学術集会, 2016, (横浜) [口演]

6. 筑紫 聡, 吉田 雅博, 長谷川 弘晃, 西田佳弘, 浦川 浩, 杉浦 英志: 非小円形細胞肉腫の治療成績 補助化学療法の意義. 第 89 回日本整形外科学会学術総会, 2016, (横浜), [ポスター]

7.筑紫 聡, 吉田 雅博, 長谷川 弘晃 : 初診時原発不明癌骨転移の治療戦略. 第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会,2016,(東京),[口演]

8.筑紫 聡, 吉田 雅博, 長谷川 弘晃, 西田佳弘, 浦川 浩, 石黒 直樹 : 切除可能非小円形細胞肉腫に対する補助化学療法の意味. 第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会,2016,(東京),[口演]

9.Tsukushi S、 MasahiroY, Hiroaki H, Nishida Y : Analysis of local control and patterns of local relapse in soft tissue sarcoma.The11th Meeting of The Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society,2016, (シンガポール) ,[口演]

10.筑紫 聡, 西田 佳弘, 高橋 満, 杉浦 英志, 石黒 直樹 : clavícula pro humero 法による再建術後の合併症とその対策. 第 124 回中部日本整形外科災害外科学会, 2015, (金沢), [口演]

11. Satoshi Tsukushi, Masahiro Yoshida, Hiroaki Hasegawa,Takafumi Ueda, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro , : Planned preservation surgery for soft tissue sarcomas adjacent to critical structures.2015ISOLS&MSTS,2015, (フロリダ), [ポスター]

12. Satoshi Tsukushi, Masahiro Yoshida, Hiroaki Hasegawa, Takafumi Ueda, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro , : Posterior flap location and larger tumor size( $\geq 10$ ) were significant risk factors for morbidity after microvascular free flap surgery in musculoskeletal sarcomas.2015ISOLS&MSTS,2015, (フロリダ), [ポスター]

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者  
筑紫聡 (TSUKUSHI, Satoshi)  
愛知県がんセンター(研究所)腫瘍免疫学  
部研究員  
研究者番号 : 90378109

(2) 研究分担者  
西田佳弘 (NISHIDA, Yoshihiro)  
名古屋大学医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 50332698

浦川 浩 (URAKAWA, Hiroshi)  
名古屋大学・医学部附属病院・病院講師  
研究者番号 : 60584753

小澤 英史 (KOZAWA, Eiji)  
愛知県がんセンター(研究所)・分子病  
態学部・研究員  
研究者番号 : 60635572

新井英介 (ARAI Eishuke)  
名古屋大学・医学部附属病院 医員  
研究者番号 : 40612841

生田 国大 (IKUTA, Kunihiro)  
名古屋大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号 : 40732657

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号 :

(4) 研究協力者

吉田雅博 (YOSHIDA, Masahiro)  
林卓馬 (HAYASHI, Takuma)  
長谷川弘晃 (HASEGAWA, Hiroaki)  
鈴木周一郎 (SUZUKI, Syuichiro)