

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20591762

研究課題名(和文) 軟部肉腫に対する抗血管新生療法確立のための基礎的研究

研究課題名(英文) Establishment of anti-angiogenic therapy for soft tissue sarcomas

研究代表者 加谷 光規 (KAYA MITSUNORI)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：10398315

研究成果の概要(和文): 軟部肉腫に対する抗血管新生療法確立のための基礎的研究として、粘液型線維肉腫に焦点を絞り、再発あるいは遠隔転移出現を規定する因子を検討した。不適切な切除縁のみならず、骨・関節への接着が粘液型線維肉腫の局所再発の危険因子であった。粘液型線維肉腫の局所浸潤能と血管新生の関与を評価することにより、軟部肉腫に対する抗血管新生療法の応用に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文): To establish the anti-angiogenic therapy for soft tissue sarcomas, the risk factors of the local recurrence of myxofibrosarcoma were retrospectively analyzed. Inadequate surgical margins and bone and/or joint attachment were associated with an increased recurrence rate. Further evaluation of the role of angiogenesis to invasiveness of myxofibrosarcoma will be necessary for the establishment of anti-angiogenic therapy for soft tissue sarcoma.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 整形外科学

キーワード：軟部肉腫、遠隔転移、局所浸潤、血管新生

1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫の治療の大原則は原発腫瘍を適切な切除縁で広範切除することにより局所の根治性を獲得することであるが、広範切除後に出現する遠隔転移により死の転帰を取る症例が多いのが現状である。したがって、軟部肉腫の治療成績向上の為に遠隔転移の制御が必須である。

遠隔転移の制御には、抗がん剤を用いた化学療法に頼らざるを得ないのが現状である。しかしながら、軟部肉腫の好発年齢である高齢者においては副作用の問題から、適応

にならない症例も多く、積極的な治療に限界を生じる原因となっている。したがって、高齢者にも適応を拡げることが出来る副作用の少ない新しい治療方法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、軟部肉腫の肺転移の成立機序における血管新生の関与を検討することにより抗血管新生療法の可能性を模索することにある。したがって、本研究は軟部肉腫に対する抗血管新生療法導入の基礎的

研究と位置づけた。

高齢者四肢に好発する軟部肉腫である粘液型繊維肉腫は、局所浸潤能が高く、腫瘍周囲の筋膜に異型細胞が広がっている事が知られている。CTやMRI等の画像検査でも腫瘍の進展範囲を的確に評価することが困難で、結果として適切な切除縁の獲得が困難なことが多い。このような理由で、腫瘍切除後にもかかわらず、高い局所再発率を示すことが本疾患の特徴である。

われわれも、粘液型繊維肉腫全症例において腫瘍周囲の筋膜への異型細胞が広範囲に浸潤していることを確認し報告している(Kaya M et al, , Skeletal Radiol, 2008)。

本研究では、粘液型繊維肉腫切除後の局所再発の危険因子を検討すること、粘液型繊維肉腫不適切切除例に対する術後放射線照射の局所再発抑制効果を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)本研究では、腫瘍切除後の局所再発の危険因子を検討した。当科で治療を行った粘液型繊維肉腫症例 23 例(男性 11 例、女性 12 例、平均年齢 68.3 歳)を対象として後ろ向き調査を行った。腫瘍発生随部位は体幹 7 例、四肢 16 例、悪性度は FNCLCC grade 1 が 5 例、grade 2&3 が 18 例、病期は stage 1&2 が 17 例、stage 3 が 6 例であった。MRIにて腫瘍周囲の筋肉の筋膜への異常信号の拡がりを 20 例に認めた。検討項目として局所再発率、局所再発の時期、Kaplan-Meier 法による生存率を算出した。また、性別、年齢、腫瘍サイズ、腫瘍の局在部位、骨・関節との接着、組織学的悪性度(FNCLCC 分類)、MRIにおける異常信号の拡がりの有無、組織学的異型細胞の有無、外科的切除縁を局所再発に關与する因子として、exact Fisher test を用いて単変量解析を行った。

(2)粘液型繊維肉腫不適切切除例に対しては追加切除が技術的に困難であったり、機能障害が大きくなることもあって、放射線照射が選択されることが多い。しかしながら、粘液型繊維肉腫不適切切除例に対して放射線照射を行った場合の、局所再発の予防効果に関して確立されたエビデンスはない。したがって本研究では、粘液型繊維肉腫不適切切除例に対する術後放射線照射の局所再発抑制効果を検討した。粘液型繊維肉腫 14 症例に対して 19 回の不適切手術が施されており(初回手術 14 回、再発手術 5 回)この 19 手術を本研究の対象とした後ろ向き調査を行った。不適切切除縁は時肉眼的には明らかな腫瘍の露出は無ものの、顕微鏡検査で切除縁に異型細胞を認めた場

合を microscopic positive margin と明らかに肉眼的に腫瘍の露出を認める場合を grossly positive margin と定義した。症例を microscopic positive 群と grossly positive 群の 2 群に別け、局所再発率を比較することで、腫瘍の切除縁と放射線照射(50Gy; 25Fr)の効果の評価した。

4. 研究成果

(1)平均経過観察期間 63.3 カ月(9-191 カ月)で 23 例中 8 例(34.7%)に局所再発を生じた。初回手術から局所再発までの期間は平均 24.8 カ月(8-52 カ月)であった。5-year local recurrence free survival は 55.9%、5-year overall survival は 95.6%であった。exact Fisher test を用いた単変量解析では不適切な切除縁($P=0.026$)と骨・関節への接着($P=0.001$)が統計学的に有意な粘液型繊維肉腫の局所再発の危険因子であった。腫瘍が骨、あるいは関節に接着していることが局所再発の危険因子であると判明しました。骨や関節に接した粘液型繊維肉腫は外科的切除が技術的に困難であること、また評価以上に腫瘍の浸潤が広範囲である可能性がある。これが、高い局所再発率となる原因ではと推測した。

Clinicopathological factors		5-year local recurrence free survival (%)	p value
Age	<70 yrs	56.7	0.61
	>70 yrs	53.3	
Gender	female	45.7	0.76
	male	69.4	
Location	trunk	80.0	0.92
	extremities	60.6	
Grade	stage 1	60.0	0.89
	stage 2&3	53.8	
Surgical margin	adequate	77.8	0.026
	inadequate	21.4	
Stage	stage 1 & 2	67.0	0.16
	stage 3	40.0	
MRI signal extension	+	48.8	0.19
	-	100	
Site	<5cm	60.0	0.88
	>5cm	56.2	
Depth	subcutaneous	55.1	0.92
	deep	66.2	
Bone joint involvement	+	15.0	0.001
	-	100	

表 1 局所再発危険因子の単変量解析

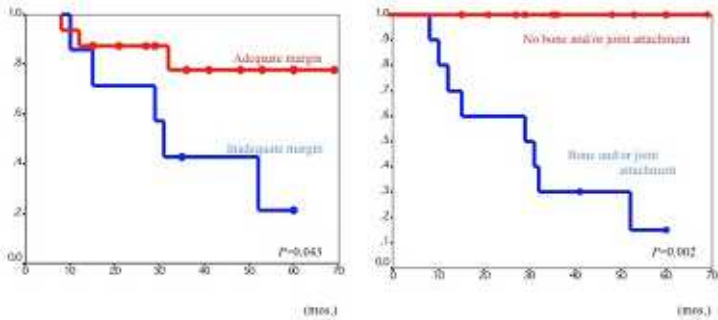


図1 切除縁と骨・関節への接着の有無をエンドポイントとした無再発生存率

(2)microscopical positive group は13手術で8例に放射線照射を試行した。1例で局所再発を生じたものの、7例では局所再発は認めなかった。放射線照射を行わなかった5例では全例で局所再発を生じた。grossly positive group の6例では、2例に放射線照射を試行し、4例では放射線照射は行わなかった。全例に局所再発を認めた。切除縁が microscopical positive margin となった症例に対しては、放射線照射を追加することで、局所再発を予防しうる可能性が高いが、grossly positive margin と評価された症例では放射線照射を行っても局所再発の予防は望めない。したがって grossly positive margin と評価された症例に対しては放射線照射ではなく追加切除などの治療法を選択するべきであると結論する。

Margin classification	Postoperative radiation		Total
	No	Yes	
Microscopic positive			
Local recurrence			
No	0	7	7
Yes	4	1	5
Total	4	8	12
Grossly Positive			
Local recurrence			
No	0	0	0
Yes	5	2	7
Total	0	2	7

表1 各群での局所再発出現症例

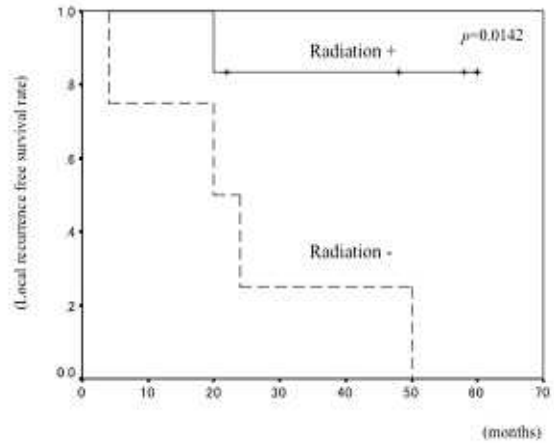


図2 microscopical positive group の無再発生存率

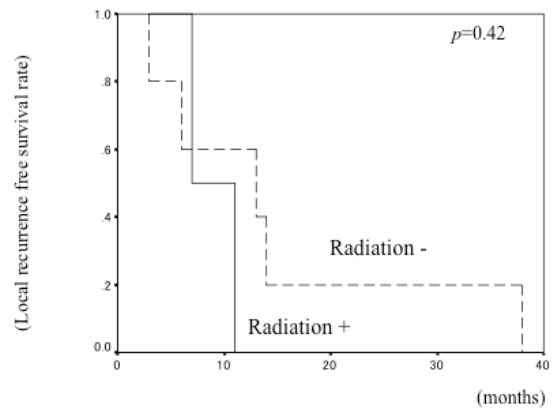


図3 grossly positive group の無再発生存率

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2件)
Kaya M, Wada T, Nagoya S, Sasaki M, Matsumura T, Yamashita T. The level of vascular endothelial growth factor as predictor of a poor prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*, 91B, 1142-1147, 2009. 査読あり

Kaya M, Wada T, Nagoya S, Sasaki M, Matsumura T, Yamaguchi T, Hasegaswa T, Yamashita T. MRI and Histological Evaluation of the Infiltrative Growth Pattern of Myxofibrosarcoma. *Skeletal Radiology*, 37,1085-1090, 2008, 査読あり

〔学会発表〕(計6件)

Kaya M, Wada T Nagoya S, Sasaki M, Emori M, Yamashita T. High serum levels of VEGF predict poor prognosis for patients with osteosarcoma: A prospective study 2010 78th American Academy of Orthopedic Surgeons. 2011 Feb San Diego, U S A

Kaya M, Wada T Nagoya S, Sasaki M, Emori M, Yamashita T. Risk Factors for local recurrence of myxofibrosarcoma. 2010 Connective tissue Oncology Society Meeting. 2010.11.11. Paris

Kaya M, Wada T Nagoya S, Sasaki M Emori M, Yamashita T. High serum levels of VEGF predict poor prognosis for patients with osteosarcoma: A prospective study 2010 Connective tissue Oncology Society Meeting. 2010.11.11. Paris

Kaya M, Wada T Nagoya S, Sasaki M, Emori M, Yamashita T. Risk Factors for local recurrence of myxofibrosarcoma. The 20th Japanese-Korean Combined Orthopaedic Symposium 2010.6.3. Ibusuki

Kaya M, Wada T, Nagoya S, Sasaki M, and Yamashita T. Radiological and histological evaluation of the infiltrative growth pattern of myxofibrosarcoma International Symposium of : Lim Salvage and the Musculoskeletal Tumor Society, 2009 Sep 23-26 , Boston, U S A

Kaya M, Wada T, Nagoya S, Sasaki M, Matsuura T, Kosukegawa I, and Yamashita T. Radiological and histological evaluation of the infiltrative growth pattern of myxofibrosarcoma 76th American Academy of Orthopedic Surgeons. 2009 Feb 25-28 Las Vegas, USA

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

加谷 光規 (KAYA MITSUNORI)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：10398315

(2) 研究分担者

和田 卓郎 (WADA TAKURO)
札幌医科大学・道民医療推進学講座・特任教授
研究者番号：00244369

山下 敏彦 (YAMASHITA TOSHIHIKO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：70244366