



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1683号
学位記番号	第1200号
氏名	相羽 久輝
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	<p>Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study (温熱併用放射線化学療法 of 悪性軟部肉腫に対する治療成績：骨軟部治療登録データベースを用いた matched-pair コホート研究)</p> <p>Cancer Med. 2018 Apr;7(4):1560-1571</p>
論文審査担当者	主査： 村上 英樹 副査： 芝本 雄太, 和田 郁雄

## 論文内容の要旨

Clinical outcomes of radio-hyperthermo-chemotherapy for soft tissue sarcoma compared to a soft tissue sarcoma registry in Japan: a retrospective matched-pair cohort study.

(温熱併用放射線化学療法の悪性軟部肉腫に対する治療成績：骨軟部治療登録データベースを用いた matched-pair コホート研究))

### 【Introduction】

悪性軟部肉腫は稀少がんの一種とされ、年間 10 万人あたり 3 人程度発生が報告されている。60-70%は四肢に発生すると報告されており、一般的に化学療法・放射線療法に抵抗性を示すと考えられている。手術では腫瘍の遺残が無いように切除することが望ましいとされているが、腫瘍が神経・血管などに近接している場合、完全切除が難しい場合があり、機能温存か、腫瘍の遺残かの難しい選択が必要である場合がある<sup>1</sup>。

温熱療法は、放射線療法・化学療法の抗腫瘍効果を高めることがこれまでの基礎研究で報告されており<sup>2-7</sup>、臨床研究では EORTC62691 試験の結果、化学療法単独群と化学療法+温熱療法併用群の無作為ランダム化比較試験において化学療法に対して無再発生存期間の延長が報告されている<sup>8</sup>。

我々の施設では、悪性軟部肉腫に対して放射線療法と化学療法に加え、温熱療法を組み合わせた治療法（温熱併用放射線化学療法；RHC）を考案し、術前に腫瘍を縮小させることにより、切除範囲を狭め、機能温存を目指した治療法を行っている。本研究では、RHC の治療成績に関して、骨軟部治療登録データベース(BSTT)から抽出した患者群をコントロール群として propensity score を用いて両群の患者背景の調整を行い、治療成績の比較検討を行った。

### 【Methods】

RHC：温熱併用化学療法として、腫瘍栄養血管に挿入した動注リザーバーから投与を行うと同時に（シスプラチンまたはピラルビシン）、サーモトロン CE150 による加温(42.5 度以上 60 分維持)を隔週で行った（day1,8,15,22,29）。また、放射線療法は分割照射(2Gy×20 回, day1-5, 8-12, 15-19, 22-27)を連日行った。RHC の効果判定として、術前の縮小率が PR 以上（造影 MRI を用いた modified RECIST 評価）であれば腫瘍の辺縁切除を許容し、神経・血管が近接している場合においても温存手術を行った。

RHC 群は、1994-2013 年までの期間で、Grade2 以上の高悪性度軟部肉腫に対する初回手術の術前に RHC を行われた患者 60 名を対象とした。またコントロール群として、11301 人の患者を BSTT より抽出し、RHC の適応外である体幹発生・低悪性度腫瘍・初診時遠隔転移例・15 歳未満 70 歳以上の症例などを除外し、さらに propensity score を個々の患者ごとに算出し、RHC 群と患者背景を neighbor algorithm にて 1:5 の割合でマッチングを行い、計 270 名を比較対象群とした。腫瘍学的転帰としては手術から 5 年後の全生存率(OS)・無再発生存率(PFS)・無 Kaplan meier

【Result】5 年生存率は大將軍で 78.3%、RHC 群で 81.2%であり、有意な差は得られなかった (p=0.326)。しかしながら、局所制御率は対象群で 85.1%、RHC 群で 97.7%であり有意に良好な結果であった(p=0.017)。また、手術方法に関しては BSTT 群では広汎切除が 85.3%、辺縁切除が 10.5%、腫瘍内切除が 4.2%であり、RHC 群では広汎切除が 60.0%、辺縁切除が 28.3%、腫瘍内切除が 11.7%であり、RHC 群の方が腫瘍に対して近接して手術が行われていた。

【Discussion】腫瘍に対する温熱療法は、薬剤に対する細胞外への排出の抑制や、細胞膜透過性の亢進により感受性を増強させると考えられている。一方で細胞周期のS期において、放射線感受性が低下している期間でも抗腫瘍効果を発揮することにより、相補的な作用を発揮することが報告されている。また低酸素状態の改善をもたらすことと報告されている。

EORTC62691では、無作為比較試験であったため、腫瘍の切除方法に関しては群間で相違はなかったが、本研究ではRHC群において、縮小手術を行っていたが、局所再発が少なかったことが結果として示すことができた。

1. Weiss S. W., and Goldblum J. R.. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th ed. Mosby - Elsevier, St Louis, 2008.
2. Edge S., Byrd D. R., ComptonHahn G. M., Braun J., and Har - Kedar I.. 1975. Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42 - 43 degrees) and adriamycin (of bleomycin) in mammalian cell inactivation. Proc. Natl Acad. Sci. USA 72:937-940.
3. Urano M., Kahn J., and Kenton L. A.. 1990. The effect of cis - diamminedichloroplatinum(II) treatment at elevated temperatures on murine fibrosarcoma. FSA - II. Int. J. Hyperthermia 6:563-570.
4. Herman T. S. 1983. Temperature dependence of adriamycin, cis - diamminedichloroplatinum, bleomycin, and 1,3 - bis(2 - chloroethyl) - 1 - nitrosourea cytotoxicity in vitro. Cancer Res. 43:517-520.
5. Nagaoka S., Kawasaki S., Sasaki K., and Nakanishi T.. 1986. Intracellular uptake, retention and cytotoxic effect of adriamycin combined with hyperthermia in vitro. Jpn. J. Cancer Res. 77:205-211.
6. Westra A., and Dewey W. C.. 1971. Variation in sensitivity to heat shock during the cell - cycle of Chinese hamster cells in vitro. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 19:467-477.
7. Rhee J. G., Kim T. H., Levitt S. H., and Song C. W.. 1984. Changes in acidity of mouse tumor by hyperthermia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10:393-399.
8. Issels R. D., Lindner L. H., Verweij J., Wust P., Reichardt P., Schem B. C., et al. 2010. Neo - adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high - risk soft - tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicenter study. Lancet Oncol 11:561-570.

(注) 和文で2, 000字以内でまとめる

## 論文審査の結果の要旨

【目的】悪性軟部肉腫は稀少がんの一種とされ、年間 10 万人あたり 3 人程度発生が報告されている。60-70%は四肢に発生すると報告されており、一般的に化学療法・放射線療法に抵抗性を示すと考えられている。腫瘍の遺残が無いように切除することが望ましいとされているが、腫瘍が神経・血管などに近接している場合、完全切除が困難な場合があり、患肢機能が低下することがある。温熱療法は、放射線療法・化学療法の抗腫瘍効果を高めることがこれまでの基礎研究で報告されており、我々の施設では、悪性軟部肉腫に対して放射線療法・化学療法に加え、温熱療法を組み合わせた治療法（温熱併用放射線化学療法；RHC）を考案し、術前に腫瘍を縮小させ、切除範囲を狭めることで機能温存を目指した治療法を行っている。本研究では、RHC の治療成績に関して、骨軟部治療登録データベース (BSTT) から抽出した患者群をコントロール群 (BSTT 群) として propensity score を用いて両群の患者背景の調整を行い、治療成績の比較検討を行った。

【方法】RHC 群は、1994-2013 年までの期間で、Grade2 以上の高悪性度軟部肉腫に対する初回手術の術前に RHC が行われた患者 60 名を対象とした。また、11301 人の患者を BSTT より抽出し、RHC の適応外である体幹発生・低悪性度腫瘍・初診時遠隔転移例・15 歳未満 70 歳以上の症例などを除外し、さらに propensity score を個々の患者ごとに算出し、RHC 群と neighbor algorism にて 1:5 の割合でマッチングを行うことで割当を行い、計 270 名を BSTT 群とした。本研究の主要評価項目を手術から 5 年後の全生存率・局所制御率とし、検討を行った。

【結果】5 年生存率は BSTT 群で 78.3%、RHC 群で 81.2% であり、有意差は認められなかった ( $p=0.326$ )。しかし、局所制御率は、BSTT 群で 85.1%、RHC 群で 97.7% であり、RHC を行った場合、有意に良好な成績であった ( $p=0.017$ )。また、手術方法に関しては BSTT 群では広汎切除が 85.3%、辺縁切除が 10.5%、腫瘍内切除が 4.2% であり、RHC 群では広汎切除が 60.0%、辺縁切除が 28.3%、腫瘍内切除が 11.7% であったことより、RHC 群でより縮小手術が行われている傾向であった。

【結論】腫瘍に対する温熱療法は、薬剤の細胞外排出の抑制や、細胞膜透過性の亢進により感受性を増強させると考えられている。一方で、放射線低感受性である G1/S 期においても、温熱療法は抗腫瘍効果を発揮することにより、相補的な作用が発揮されると報告されている。今回の結果から、RHC は局所制御において良好な結果を示したことより、臨床での有用性が示唆された。

【審査の内容】プレゼンテーション終了後、主査の村上教授から、RHC のコンセプトが誕生した経緯、RHC で最も効果がある腫瘍の種類、生存率が RHC により延長しない理由、RHC の副作用など、6 項目の質問がなされた。第 1 副査の芝本教授からは BSTT データベースの使用法、観察期間について、温熱療法のワット数、治療強度、高齢者に対する RHC の問題点・適応など 5 項目の質問がなされた。第 2 副査の和田教授からはクライオサージェリー、がんロコモ、大腿骨頸部骨折の治療法などの 3 項目の質問がなされた。これらの質問に対し、おおむね満足できる回答が得られ、申請者は学位論文の主旨を十分理解していると判断された。本研究は、RHC の臨床応用の重要性を示し、よりエビデンスの高い研究を行っていく必要があるという今後の研究の方向性を明らかにした。以上より本論文の著者は博士（医学）の称号を与えるにふさわしいと判断した。

論文審査担当者 主査 村上英樹 副査 芝本雄太、和田郁雄