

悪性軟部腫瘍(軟部肉腫)に対する分子標的治療

(文責:整形外科 岡本 健)

軟部肉腫は軟部組織が存在するあらゆる部位に発症しうる稀な悪性腫瘍である。その組織型は極めて多彩であるが、「小円形細胞肉腫」と「非円形細胞肉腫」に大別される。小円形細胞肉腫(ユウイング肉腫、横紋筋肉腫など)は比較的若年齢で発症し、一般に化学療法や放射線治療が奏功するため、これらと外科切除を組み合わせた集学的治療によって治療成績は向上してきた。一方、非円形細胞肉腫(脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫など)は成人に発症し、化学療法や放射線治療への反応性に乏しく、外科切除が治療の中心となる。1980年代後半から90年代にかけて外科的切除縁の概念が確立され、治療成績も改善されてはきたが、高悪性度・深部発生・腫瘍径5cmを超えるStageⅢでは再発または遠隔転移率が高く、5年生存率50%、10年生存率35%程度と依然予後不良である。軟部肉腫の死亡原因のほとんどが肺をはじめとする臓器転移であることから、遠隔転移を制御しうる全身化学療法の併用に期待が持たれ、2000年に入って ifosfamide, doxorubicin を key drug とした化学療法が行われ、切除単独に対しての優位性が示された。しかし再発例、転移例に対しては未だ確立された治療戦略はなく、使用可能な薬剤は存在しなかった。昨今、上皮系悪性腫瘍や造血器悪性腫瘍に対しては分子標的治療薬が開発、使用され、治療戦略のパラダイムシフトが起こっていることは周知の通りである。軟部肉腫の進行例に対しても様々な分子標的治療薬が試されたが、有効性はことごとく否定された。

このような背景のもとに2012年9月、軟部肉腫に対する初めての分子標的治療薬パゾパニブが国内承認された。パゾパニブは血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、幹細胞因子受容体(c-Kit)に対して阻害作用を有するマルチキナーゼ阻害薬である。標的となる VEGF, PDGF は悪性軟部腫瘍の多くで発現し、悪性度、予後不良との関連が報告されており、パゾパニブはこれらを阻害することにより血管新生を抑制し、腫瘍増殖抑制に働く。2008年より本邦を含む国際共同臨床試験(無作為化二重盲検プラセボ比較試験、PALETTE study)が開始され、アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して増悪が認められた、転移を有する軟部肉腫において、無増悪生存期間をプラセボ群に比較して有意に延長したという報告がなされた。

本年よりパゾパニブが本邦においても成人で、化学療法施行後の増悪例に対して使用されている。本剤は1日1回の内服薬で、800mg/日が定量となっているが、有効性、有害事象についてのデータはまだ少なく(PALETTE study の日本人登録は47例)、また化学療法未施行例や他剤との併用、減量した場合の有効性に関してデータは全くない。当科でも従来の化学療法に全く不応となった多発肺転移症例に対して部分寛解となる症例を経験している。しかし強い倦怠感、抑うつ、難治性気胸などの有害事象の発生率も臨床試験のデータより高い印象がある。今後さらに症例を蓄積しながら長年停滞する治療成績を向上できるよう、検討を進めていきたい。