

進行軟部肉腫に対する化学療法の最近の進歩

(文責:整形外科 岡本 健)

はじめに

軟部肉腫は脂肪、筋、血管、神経等の間葉系軟部組織から発生する、稀な悪性腫瘍であり、全身のあらゆる部位に発症する。発生する正常組織が多様であることから軟部肉腫の組織型は非常に多彩であり、かつ時代とともに変遷している。治療にあたっては組織型、悪性度、化学療法や放射線治療に対する反応性によって異なった戦略が必要となる。一般にユーイング肉腫、横紋筋肉腫などの「小円形細胞肉腫」は化学療法、放射線治療ともに反応性が高く、手術とこれらの補助治療を組み合わせた集学的治療が確立されている。一方、脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫などの大部分の「非円形細胞肉腫」は小円形細胞肉腫に比べると化学療法感受性に低く、手術による完全切除が基本的な治療戦略であり、進行例(切除不能、再発、転移例)の治療は困難であった。しかし近年の化学療法の進歩に伴い、進行軟部肉腫に対する治療選択肢が増えてきている。

進行軟部肉腫に対する過去の治療戦略

「非円形細胞肉腫」に対して最も奏功性の高い薬剤はドキソルビシン及びイホスファミドであり、標準治療となっている¹⁾²⁾。標準治療が不応または再発例に対する二次治療としてゲムシタビン及びドセタキセル併用療法が報告されている³⁾。しかしその奏効割合は16%と高くなく、間質性肺炎などの重篤な有害事象にも注意が必要である。

進行軟部肉腫に対する治療選択肢の拡大

近年本邦において、切除不能、再発、転移軟部肉腫に対する second line 以降の治療選択肢としてパゾパニブ、トラベクテジン、エリブリンの3剤が相次いで承認された。

パゾパニブはマルチチロシンキナーゼ阻害剤であり、血管新生阻害剤に分類される分子標的治療薬である。進行、転移性軟部肉腫を対象としてプラセボを比較した国際多施設共同試験(PALETTE試験)の結果、無増悪生存期間を有意に延長した(4.6ヶ月 vs 1.6ヶ月、 $p<0.0001$)が、全生存率では有意差を認めなかった(12.5ヶ月 vs 10.7ヶ月)⁴⁾。

トラベクテジンは前治療において使用可能な化学療法に無効又は不応となった、染色体転座が報告されている進行軟部肉腫に対する国内第Ⅱ相比較試験がベストサポータティブケア(BSC)を対照として行われ、無増悪生存期間を有意に延長し(5.6ヶ月 vs 0.9ヶ月、 $p<0.0001$)、また奏効率は8.1%と報告された⁵⁾。

上記2剤は新規承認となった薬剤であるが、エリブリンは手術不能又は再発乳がんに対して適応されていた。脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の進行例に対して、ダカルバジンを対照とした国際他施設共同第Ⅲ相試験において、全生存期間を有意に延長した(13.5ヶ月 vs 11.5ヶ月、 $p=0.0169$)と報告された。無増悪生存期間は有意差がなく(両群とも2.6ヶ月)、また奏効率も差がなかった(4%

vs 5%)⁶⁾。

現在の second line 以降の治療戦略としては、個々の組織型でそれぞれエビデンスに基づく薬剤選択(染色体転座を有する軟部肉腫ではトラベクテジン、脂肪肉腫ではエリブリンなど)を行い、それに加えて患者の基礎疾患、有害事象などに留意しながら治療しているのが現実である。しかしエリブリンが脂肪肉腫と平滑筋肉腫に、トラベクテジンが染色体転座を有する肉腫になぜ有効なのかという分子メカニズムは全く解明されておらず、今後の基礎研究が望まれる。

今後の展望について

上記の 3 剤にしても奏効率は高いとは決して言えず、治療選択肢は広まったとは言え依然進行軟部肉腫の治療成績は不良である。現在本邦で進行中の臨床試験として

1. 進行または転移性軟部肉腫を対照とした PDGF モノクローナル抗体であるオララツマブの第Ⅲ相試験
 2. 切除不能の明細胞肉腫または胞巣状軟部肉腫に対する抗 PD-1 抗体であるニボルマブの医師主導試験(OSCAR trial)
- がある。

これらの臨床試験を積み重ねることによってさらに進行軟部肉腫の治療選択肢が広がり、治療成績が改善していくことが期待される。

- 1) Pervaiz N, et al. Cancer 2008; 113:573-581
- 2) Tanaka K, et al. Jpn J Clin Oncol 2015; 45(6):555-561
- 3) Maki RG, et al. J Clin Oncol 2007; 25:2755-2763
- 4) van der Graaf WT, et al. Lancet 2012; 379: 1879-1886
- 5) Kawai A, et al. Lancet Oncol. 2015; 16: 406-416
- 6) Schoffski P et al. Lancet 2016; 387: 1629-1637