

シンポジウム 4: 希少がん; Next 10 Years

後腹膜肉腫に対する薬物療法

産業医科大学医学部泌尿器科学講座

湊 晶規*・藤本直浩

(受付日: 2023 年 1 月 9 日)

抄録:

後腹膜には多様な悪性軟部腫瘍が生じ、脂肪肉腫と平滑筋肉腫が約 80 % を占める。その治療成績は未だ不良で、5 年全生存率は 36~60 % と報告されている。後腹膜肉腫 (Retroperitoneal sarcoma: RPS) 治療の中心は外科的切除であるが、切除不能再発・転移性病変の薬物療法マネジメントが最大のアンメットニーズであると思われる。2021 年 12 月に、本邦初の RPS 診療ガイドラインが作成された。切除不能再発・転移性 RPS のみを対象とした化学療法の前向き臨床試験がこれまで行われていないため、ガイドラインにおいては薬物療法の実施を明確に推奨できていないのが現状である。一次治療の key drug としてはドキソルビシンが標準的に使用されており、当科でのドキソルビシン+イホスファミド併用療法の治療成績を紹介する。近年、二次治療として、パゾパニブ・トラベクテジン・エリブリンが承認されたが、その治療戦略は確立していない。今回、二次治療の薬剤選択にあたり、これまでに示されたエビデンスに基づき、各レジメンにおいてどのような症例が適しているか概説する。また、遺伝子変異検索の技術進歩に伴い注目されている CDK4 といった新規治療ターゲットや免疫チェックポイント阻害薬適応の可能性など、最新の臨床研究に関する動向も併せて紹介する。

(西日泌尿. 85: 126-131, 2023)

キーワード: 後腹膜肉腫, 脂肪肉腫, 平滑筋肉腫, 化学療法, 予後

はじめに

軟部悪性腫瘍全体の 15~20% が後腹膜原発とされ、その発生頻度は 10 万人あたり 0.5~1 人とされる希少がんの一種である¹⁾。RPS の組織型としては、脱分化型脂肪肉腫が最も多く、次いで高分化型脂肪肉腫、平滑筋肉腫が続く約 80% を占める²⁾。言うまでもなく治療の中心は外科的切除で、治癒を目指すために切除断端陰性が鍵となることは共通認識であり、再発時も可能な限り切除を行うことが望ましい (Fig. 1)。RPS を治療するにあたり、実臨床において最も頭を悩ませるのは切除不能再発・転移性病変の治療ではないだろうか。化学療法に関して一定の効果があるとされるものの、治療戦略は確立していない。当科が以前に行った第 19 回九州泌尿

器科共同研究において、RPS 薬物治療のレジメンは多岐にわたっており³⁾、薬剤選択の難しさを表している。

今回は、切除不能再発・転移性 RPS の薬物療法に焦点を当て、当院の一次治療の成績を紹介し、これまでに示されたエビデンスに基づき二次治療や新規薬物治療の可能性について概説する。当院の臨床データの使用に関して、産業医科大学臨床研究審査委員会の承認を受けている (承認番号: UOEHCRCB21-074)。

ドキソルビシンを中心とした一次治療

現在まで、進行性 RPS の一次治療としてはドキソルビシンが最もよく使用され、単剤 (A 療法) での奏効率 (ORR) は 12~20 % と報告されている⁴⁾。2014 年に、容量依存的に効果が高まるイホスファミドの特性を利用したドキソルビシン+イホスファミド併用療法 (AI 療法) と A 療法を比較した EORTC62012 第 3 相試験の結果が報告された⁵⁾。AI 療法の ORR は、A 療法の 14 % に比べて 26 % と有意に高く、progression-free survival

* 〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1
TEL 093-691-7466, FAX 093-603-8724
E-mail a-minato@med.uoeh-u.ac.jp

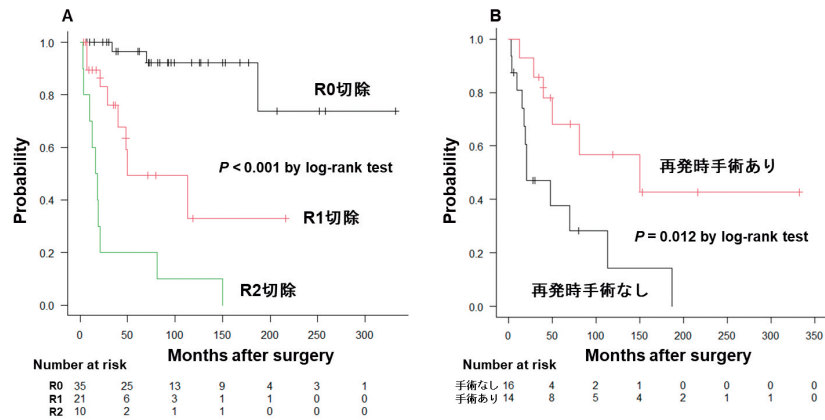


Fig. 1 産業医科大学における後腹膜肉腫手術後の全生存率
(A) 切除断端による比較, (B) 局所再発時手術の有無による比較

(PFS) は 2.8 カ月延長を認めた (7.4 カ月 vs 4.6 カ月, $p=0.003$)。Overall survival (OS) に関しては有意な傾向を示すのみ (14.3 カ月 vs 12.8 カ月, $p=0.076$) であったが、比較的良好な治療効果を示す AI 療法をわれわれは積極的に行ってきた (Table 1)。効果に関して、ORR は 23 %, 病勢制御率 (DCR) は 61.5 % であった。予後に関して、PFS の中央値は 6 カ月、OS の中央値は 15.5 カ月であり、臨床試験と遜色ない結果が得られている (Fig. 2)。有害事象のまとめを Table 2 に示す。Grade 3 以上の骨髄抑制が高率に生じる。また、イホスファミド脳症などの特異的な有害事象も認められるため、そのマネジメントには注意を要する。過去の報告においても、AI 療法の毒性の高さが指摘されている⁵⁾。ドキソルビシンは容量依存的に心毒性のリスクが増加するため、生涯投与量は 500 mg/m^2 を超えないことが望ましく⁶⁾、心駆出率 (EF) 50 % 未満の症例や経過中 10% 以上の EF 低下をきたす症例は循環器内科へのコンサルトを推奨する。

われわれは、performance status (PS) 良好で若い症例に対し、腫瘍縮小効果を期待して AI 療法を考慮する。逆に、有害事象を抑えたい高齢者や PS 低下を認める症例には A 療法を選択する方針としている。なお、イホスファミドの上乗せ効果が期待できる組織型としては脱分化型脂肪肉腫・粘液型脂肪肉腫・悪性末梢神経腫、効果を期待しにくい組織型としては平滑筋肉腫が挙げられる⁵⁾。現在、脱分化型脂肪肉腫および平滑筋肉腫を対象とした術前化学療法の国際第 3 相試験 (STRASS-2 試験) が進行中である。この試験の特徴としては、RPS を対象を絞った初めての前向き試験であることに加えて、脱分化型脂肪肉腫には AI 療法、平滑筋肉腫にはドキソル

Table 1 Patient characteristics N=13

年齢, 中央値 (IQR)	60 (56-71)
性別, n (%)	
男性	7 (53.8)
女性	6 (46.2)
Performance status, n (%)	
0	4 (30.8)
1	8 (61.5)
2	1 (7.7)
根治手術, n (%)	10 (76.9)
病変, n (%)	
局所	12 (92.3)
転移巣	8 (61.5)
組織型, n (%)	
脱分化型脂肪肉腫	6 (46.2)
平滑筋肉腫	3 (23.1)
その他	4 (32.7)
治療効果, n (%)	
CR	0 (0)
PR	3 (23.0)
SD	5 (38.5)
PD	5 (38.5)

CR : complete response, PR : partial response,
SD : stable disease, PD : progressive disease

ビシン+ダカルバジン併用療法といったそれぞれに相性の良いレジメンを使用しており、その結果が待たれるところである。

二 次 治 療

①パゾパニブ

マルチキナーゼ阻害作用を有する分子標的薬であるパゾパニブが、進行悪性軟部腫瘍に対して 2012 年に本邦で承認された。プラセボと比較した PALETTE 試験において、PFS は 3 カ月有意な延長を示した (4.6 カ月

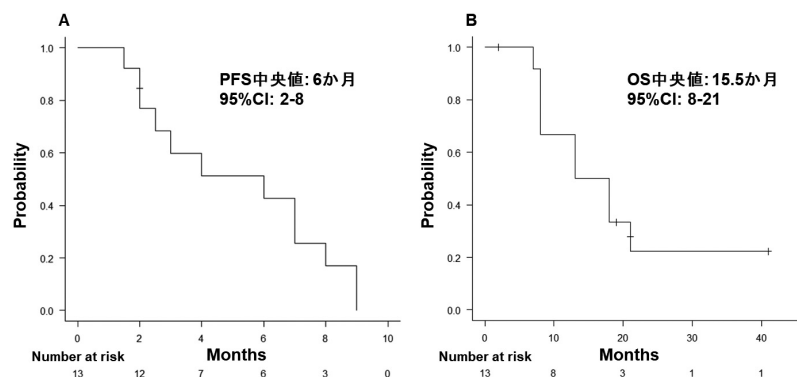


Fig. 2 産業医科大学における切除不能再発・転移性後腹膜肉腫に対するドキソルビシン＋イホスファミド併用療法の予後
(A) Progression-free survival, (B) Overall survival

Table 2 ドキソルビシン＋イホスファミド併用療法の有害事象

	Any grade, n (%)	≥ Grade3, n (%)
悪心	7 (53.8)	
脱毛	5 (38.5)	
体重増加	5 (38.5)	
四肢浮腫	3 (23.1)	
ifosfamide 脳症	2 (15.4)	2 (15.4)
口内炎	1 (7.7)	1 (7.7)
血尿	1 (7.7)	
骨髄抑制		
好中球減少	12 (92.3)	12 (92.3)
貧血	7 (53.8)	4 (30.8)
血小板減少	7 (53.8)	7 (38.5)
発熱性好中球減少症	4 (30.8)	4 (30.8)
肝機能障害 (AST/ALT 増加)	1 (7.7)	
腎機能障害 (Cre 増加)	1 (7.7)	

vs 1.6 カ月, $p < 0.001$)⁷⁾。ORR は 6 %, DCR は 73 % で、OS の延長効果は認めなかった。効果の期待できる組織型は平滑筋肉腫と滑膜肉腫が挙げられる。近年、GLI1 遺伝子増幅が認められる症例では治療効果が高いことが報告された⁸⁾。

RPS の二次治療としてパゾパニブを使用するにあたり考慮すべき点としては、第 2 相試験における脂肪肉腫に対する効果が不十分であったことから、第 3 相の PALETTE 試験に脂肪肉腫がリクルートされていないことである。本邦の検討において、悪性軟部腫瘍全体の PFS の中央値は 15.4 週であったのに対し、脂肪肉腫は 8 週であったと報告されている⁹⁾。

特徴的な有害事象としては、高血圧・下痢・肝機能障害・甲状腺機能障害などがあり、肺転移を有する場合は気胸のリスクが高くなるので注意が必要である⁷⁾。

②トラベクテジン

DNA 修復機構阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であるトラベクテジンが、進行悪性軟部腫瘍に対して 2015 年に本邦で承認された。ダカルバジンと比較した国際第 3 相試験 (NCT01343277) において PFS は 2.7 カ月有意な延長を示した (4.2 カ月 vs 1.5 カ月, $p < 0.001$)¹⁰⁾。ORR は 9.9 %, DCR は 60.9 % で、OS の延長効果は認めなかった。効果の期待できる組織型は脂肪肉腫と平滑筋肉腫が挙げられる。近年、悪性軟部腫瘍の 20 % に認められる染色体転座関連肉腫 (粘液型脂肪肉腫・孤立性線維性腫瘍 /SFT・滑膜肉腫・骨外性 Ewing 肉腫・線維肉腫・胞巣型横紋筋肉腫・明細胞肉腫など) に対して、トラベクテジンが有効であることが明らかとなり¹¹⁾、なかでも粘液型脂肪肉腫の ORR は 43.4 % と特出すべき結果が示された¹²⁾。

RPSの二次治療としてトラベクテジンを使用するにあたり考慮すべき点としては、血管外漏出による重度組織障害のリスクがあるため、24時間かけて中心静脈投与、すなわち入院が必要なことである。特徴的な有害事象としては肝機能障害や骨髄抑制があり、頻度は少ないものの横紋筋融解症による重篤な転帰をたどる症例が報告されており¹¹⁾、クレアチンキナーゼ（CK）の定期的な測定を推奨する。

③エリブリン

微小管重合阻害作用を有するタキサン系の抗悪性腫瘍剤であるエリブリンが、進行悪性軟部腫瘍に対して2016年に本邦で承認された。ダカルバジンと比較した国際第3相試験（NCT01327885）においてOSは2カ月有意な延長を示した（13.5カ月 vs 11.5カ月， $p=0.0169$ ）¹³⁾。ORRは4%，DCRは56%で、PFSの延長効果は認めなかった。効果の期待できる組織型は脂肪肉腫と平滑筋肉腫が挙げられる。RPSの二次治療としてエリブリンを使用するにあたり考慮すべき点としては、他の2剤とは異なり、PFSではなくOSに関して唯一優位性が報告されていることである。さらに、先の臨床試験の後に行われたサブグループ解析において、脂肪肉腫に限定した場合、OSは7.2カ月有意な延長を示している（15.6カ月 vs 8.4カ月， $p<0.001$ ）¹⁴⁾。OSのハザード比は脂肪肉腫が0.51，平滑筋肉腫が0.91となっている。以上を踏まえて、当院では二次治療の薬剤として積極的に使用している。

特徴的な有害事象としては末梢神経障害や骨髄抑制があり、特に好中球減少はほぼ必発である。また、投与後3日以内に薬剤熱が生じることがある（約20%）¹³⁾。

以上より、RPSに対する二次治療としてパゾパニブ・トラベクテジン・エリブリンの3剤が使用できるわけであるが、いずれのデータも悪性軟部腫瘍全般を対象とした臨床試験に基づくものであり（Table 3）⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾，RPS

についてサブ解析を行っているものはないので解釈には注意を要する。なお、ドキソルピシンを含む初回化学療法後に増悪した切除不能・転移性悪性軟部腫瘍に対して、これら3剤を直接比較した第2相試験（JCOG1802試験）が2019年10月より本邦にて進行中である。

新規薬物療法の可能性

①ペンブロリズマブ

進行悪性軟部腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-1抗体ペンブロリズマブの有効性を検証した国際第2相試験（SARC028）の結果が2017年に報告された¹⁵⁾。ORRは18%，DCRは55%で、PFSの中央値は4.5カ月だった。効果の期待できる組織型は脱分化型脂肪肉腫と未分化多形肉腫が挙げられる。特に未分化多形肉腫のORRは40%と良好であった。平滑筋肉腫は1例も効果を認めなかった。

本邦においては2018年に高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を認める進行悪性軟部腫瘍に承認されているが、Memorial Sloan Kettering Cancer Centerの次世代シーケンサー解析では、MSI-Highを有する症例は0.2%（474例中1例）しか認めなかったという注目のデータも示されている¹⁶⁾。

②ゲノム医療

高分化および脱分化型脂肪肉腫において、遺伝子増幅が高頻度に認められるMDM2やCDK4をターゲットとした阻害薬の開発が進められている。MDM2阻害薬は、がん抑制遺伝子p53の誘導作用、CDK4阻害薬は細胞周期のG1期からS期への移行を停止させることで抗腫瘍効果を発揮する。すでに、CDK4阻害薬であるパルボシクリブについてはPFS延長の可能性が示されている¹⁷⁾。

その他、がん遺伝子パネル検査を用いたコンパニオン診断としてNTRK融合遺伝子陽性の場合、2019年にエヌトレクチニブ、2020年にラトレクチニブがそれぞれ

Table 3 悪性軟部腫瘍に対する二次薬物療法（文献7，10，13より引用）

	パゾパニブ	トラベクテジン	エリブリン
対象	脂肪肉腫以外の悪性軟部腫瘍	脂肪肉腫，平滑筋肉腫	脂肪肉腫，平滑筋肉腫
対照薬	プラセボ	ダカルバジン	ダカルバジン
投与量	800 mg/日	1.2 mg/m ²	1.4 mg/m ²
投与経路	経口	24時間かけて中心静脈注射	2～5分かけて静脈注射
投与間隔	連日	day 1投与，21日周期	day 1，8投与，21日周期
ORR/DCR	6% / 73%	9.9% / 60.9%	4% / 56%
PFS中央値（対照薬）	4.6カ月（1.6カ月）	4.2カ月（1.5カ月）	2.6カ月（2.6カ月）
OS中央値（対照薬）	12.5カ月（10.7カ月）	12.4カ月（12.9カ月）	13.5カ月（11.5カ月）
予後延長効果	PFS	PFS	OS

ORR：objective response rate，DCR：disease control rate，PFS：progression-free survival，OS：overall survival

れ本邦で承認された¹⁸⁾。また、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (Inflammatory myofibroblastic tumor : IMT) に対して、ALK 遺伝子異常が認められる場合、クリゾチニブの有効性が示されている¹⁹⁾。

おわりに

希少がんのひとつである RPS の薬物療法について概説した。現時点ではエビデンスが乏しいものの、遺伝子変異の解析の進歩に伴い、新規薬物療法の開発や分子生物学的アプローチが今後 10 年加速するものと考えられる。また、診療ガイドラインが作成されたことで、本邦における治療体系化の第一歩を踏み出したと言える。われわれ実臨床の現場においては、RPS 全般ではなく、組織型別の治療成績を施設横断的に集積し、その結果をエビデンスとして積み上げることが今後肝要である。

文 献

- 1) Trans-Atlantic RPS Working Group.: Management of metastatic retroperitoneal sarcoma : a consensus approach from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). *Ann. Oncol.* **29** : 857-871, 2018.
- 2) Gronchi, A. et al. : Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) : A report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative RPS working group. *Ann. Surg.* **263** : 1002-1009, 2016.
- 3) Fujimoto, N. et al. : Demographics, management and treatment outcomes of benign and malignant retroperitoneal tumors in Japan. *Int. J. Urol.* **25** : 61-67, 2018.
- 4) Italiano, A. et al. : Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas : role of chemotherapy and survival. *Ann. Oncol.* **23** : 1601-1607, 2012.
- 5) Judson, I. et al. : Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma : a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **15** : 415-423, 2014.
- 6) Renu, K. et al. : Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy-an update. *Eur. J. Pharmacol.* **818** : 241-253, 2018.
- 7) van der Graaf, W. T. et al. : Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* **379** : 1879-1886, 2012.
- 8) Suehara, Y. et al. : Assessment of predictive biomarkers of the response to pazopanib based on an integrative analysis of high-grade soft-tissue sarcomas : analysis of a tumor sample from a responder and patients with other soft-tissue sarcomas. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **478** : 2461-2476, 2020.
- 9) Nakamura, T. et al. : The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma : A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer.* **122** : 1408-1416, 2016.
- 10) Demetri, G. D. et al. : Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J. Clin. Oncol.* **34** : 786-793, 2016.
- 11) Takahashi, M. et al. : Efficacy of trabectedin in patients with advanced translocation-related sarcomas : pooled analysis of two phase II studies. *Oncologist.* **22** : 979-988, 2017.
- 12) Di Giandomenico, S. et al. : Mode of action of trabectedin in myxoid liposarcomas. *Oncogene.* **33** : 5201-5210, 2014.
- 13) Schöffski, P. et al. : Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* **387** : 1629-1637, 2016.
- 14) Demetri, G. D. et al. : Activity of eribulin in patients with advanced liposarcoma demonstrated in a subgroup analysis from a randomized phase III study of eribulin versus dacarbazine. *J. Clin. Oncol.* **35** : 3433-3439, 2017.
- 15) Tawbi, H. A. et al. : Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028) : a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18** : 1493-1501, 2017.
- 16) Middha, S. et al. : Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO. Precis. Oncol.* **2017** : PO. 17. 000084, 2017.
- 17) Dickson, M. A. et al. : Progression-free survival

- among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: a phase 2 clinical trial. *JAMA. Oncol.* **2**: 937-940, 2016.
- 18) Assi, T. et al.: TRK inhibition in soft tissue sarcomas: a comprehensive review. *Semin. Oncol.* **47**: 73-84, 2020.
- 19) Schöffski, P. et al.: Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* **6**: 431-441, 2018.

SELECTING THE DRUG REGIMEN FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE
RECURRENT OR METASTATIC RETROPERITONEAL SARCOMA
AKINORI MINATO AND NAOHIRO FUJIMOTO

AKINORI MINATO AND NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, School of Medicine, University of
Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Abstract :

A variety of malignant soft-tissue tumors occur within the retroperitoneum, with liposarcoma and leiomyosarcoma accounting for about 80%. The treatment outcome is still poor, with overall 5-year survival rates reported to be 36%-60%. Although surgical resection is the mainstay of treatment of retroperitoneal sarcoma, the greatest unmet need appears to be the management of unresectable recurrent or metastatic lesions with pharmacotherapy. In December 2021, Japan's first guideline for the treatment of retroperitoneal sarcoma was developed. Since there have been no prospective clinical trials on chemotherapy exclusively for unresectable recurrent or metastatic retroperitoneal sarcoma, the guidelines do not clearly recommend the use of drug therapy. Doxorubicin is the standard key drug for first-line treatment, and we present the results of combination therapy with doxorubicin and ifosfamide in our department. Recently, pazopanib, trabectedin, and eribulin have been approved for second-line treatment, but their treatment strategies have not been established. In this article, we outline which patients are suitable for each regimen based on the evidence presented to date on selecting drugs for second-line treatment. The latest trends in clinical research are also presented, including novel therapeutic targets such as CDK4, which is attracting attention due to technological advances in gene mutation detection, and the possibility of applying immune checkpoint inhibitors. (Nishinohon J. Urol. **85**: 126-131, 2023)

key words : retroperitoneal sarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, chemotherapy, prognosis
