

院内がん登録情報による骨軟部肉腫の治療内容と予後の検討

研究分担者 齋藤亜由美 国立がん研究センター中央病院腫瘍内科 医員

研究要旨 骨軟部肉腫の院内がん登録データならびに治療内容とその予後に関する研究を開始した。骨軟部肉腫は希少のひとつであり、がん登録が普及し詳細な組織型毎の罹患率が正確にわかるようになった。しかしながら、組織型ごとの治療内容や、治療薬の発展に伴いその予後改善効果については明確になっていない。治療薬の発展による予後改善の有無、またそのメリットが大きい組織型の同定を行うことを目的とした。さらに、欧州・米国と承認状況が異なるため、軟承認状況の違いが予後に影響を及ぼしていないか、を他国のデータと比較する基礎データとなりうる。骨軟部肉腫のハイボリュームセンターである国立がん研究センター中央病院の2000年から2020年の院内がん登録データを用いて、治療内容と予後改善の有無の評価を行った。院内がん登録のデータは全国がん登録と比較して、化学療法が必要となること多い肉腫の組織型の頻度が高かった。特に集学的治療を要しAYA世代に多く見られる滑膜肉腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫にその傾向が強かった。全症例、薬物療法の投与を受けた症例において年代ごとに予後は改善傾向であった。薬物療法の種類による全生存期間への影響ではアドリアマイシンの投与が予後不良であることが示された。アドリアマイシンは転移再発肉腫の第一次療法として用いられることが多く、化学療法感受性の低い組織型や進行が早く予後不良な組織型が多く含まれている可能性が考えられた。診断年ごとに全症例、薬物療法を受けた症例いずれにおいても全生存期間の改善が認められており、さまざまな治療技術の向上が寄与している可能性を考える。近年承認された薬剤の投与を受けることでの生存期間の改善は認められなかったが、組織型によって治療成績が異なる可能性がある。組織型別の予後の評価、他国データとの比較が今後の課題である。

A. 研究目的

悪性軟部腫瘍は軟部組織や骨から発生するまれな悪性腫瘍である。内部は非常に不均一な疾患集団からなり、その発症年齢・薬剤感受性・予後は様々である。薬剤感受性が極めて高いユーイング肉腫、胎児型・胞巣型横紋筋肉腫や、小児に多い骨肉腫などは抗がん剤、放射線・手術を組み合わせた集学的治療が推奨され、それぞれ決まった多剤併用療法を使用することが標準的である。一方薬剤感受性が相対的に低い軟部腫瘍は、特定のレジメンは存在せず、原則

「悪性軟部腫瘍」として一律の治療方針となる。1970年代にアドリアマイシンの有効性が報告され、古くからイホマイド、ダカルバジンや2000年代にはゲムシタビン、ドセタキセルが骨軟部肉腫への有効性が報告された。2010年以降は複数の新規薬剤の有効性が報告され2012年パゾパニブ、2015年トラベクテジン、2016年エリブリンが軟部肉腫に対して本邦で承認がされた。治療薬の進歩に従って軟部腫瘍に対する予後の改善が期待されるが、日本全体での軟部肉腫の治療内容や詳細な組織型に

よる予後のデータは存在しない。本研究では骨軟部肉腫のハイボリュームセンターである当院でがん登録された骨軟部肉腫の治療内容と予後との関連を評価する。治療薬の発展による予後改善の有無、またそのメリットが大きい組織型の同定を行う。欧州・米国と承認状況が異なるため、軟部肉腫として広く承認されている日本と異なる。承認状況の違いが予後に影響を及ぼしていないか、を他国のデータと比較する基礎データとなりうる。

B. 研究方法

本邦データの収集：国立がん研究センター中央病院で 2000 年から 2020 年に院内がん登録が行われた骨軟部肉腫を対象とした。診断年が 2000 年から 2020 年で 16 歳以上の腫瘍内科・泌尿器・後腹膜腫瘍科・骨軟部腫瘍科で薬物療法を受けた症例を解析対象とする。治療体系が異なる 16 歳以下の症例、GIST は対象から除外した。

年齢、性別、診断年、組織型、治療内容（手術、放射線、薬物療法）について院内がん登録から収集した。薬物療法の種類、投与を受けた期間について電子カルテからレビューした。患者背景、生存期間について後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

院内がん登録の提供申請を行う際に研究者を利用者として申請し、承認を得てがん登録情報を取得した

C. 研究結果

対象症例は 3196、うち薬物療法を行われたのは 510 例であった。臨床病理学的特徴

を表 1 に記載する。2014 年から登録症例の増加が認められた。2011 年から 2017 年の全国がん登録データと比較して脱分化型脂肪肉腫、繊維肉腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、滑膜肉腫の割合が高かった。薬物療法の内訳はアドリアマイシンもしくは併用療法を受けた症例が 206 例、イホマイド単剤もしくは併用療法を受けた症例が 124 例、イホマイド・アドリアマイシン療法を受けた症例が 120 例であった。他、トラベクテジンが 157 例、エリブリン 114 例、ヴォトリエント 73 例、そのほかの薬物療法は 319 例で投与を受けていた。全症例のうち、診断年が新しい症例、手術をうけた症例は予後良好であり、化学療法をうけた症例は予後不良であった。多変量解析では化学療法をうけた症例のうち、アドリアマイシンをうけた症例が予後不良であった。

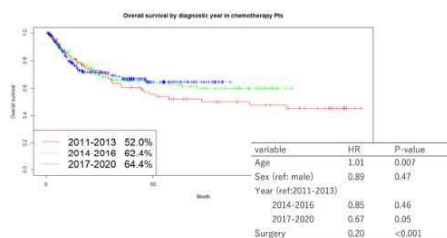
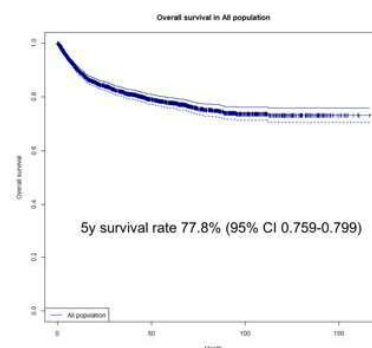


図 1.全生存期間、診断年ごとの全生存

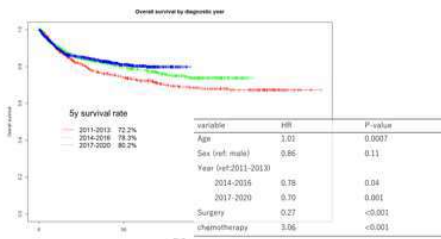


図 2.薬物療法を受けた患者群の全生存期間

表 2.全生存期間の多変量解析

variable	HR	P-value
Age	1.01	0.19
Sex (ref: male)	0.84	0.26
Surgery	0.22	<0.001
Year (ref:2011-2013)		
2014-2016	0.85	0.46
2017-2020	0.67	0.05
Regimen		
Adriamycin	1.61	0.009
Ifosfamide	0.73	0.09
AI therapy	0.52	0.05
Trabectedin	0.74	0.18
Eribulin	0.97	0.87
pazopanib	0.96	0.83

D. 考察

院内がん登録のデータは全国がん登録と比較して、化学療法が必要となることが多い肉腫の組織型の頻度が高かった。特に集学的治療を要しAYA世代に多く見られる滑膜肉腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫にその傾向が強かったと考えられる。年ごとに肉腫の生存期間は延長している傾向があり、治療技術や薬物療法の向上が関与している可能性が示唆された。薬物療法の種類による全生存期間への影響ではアドリアマイシンの投与が予後不良であることが示された。アドリアマイシンは転移再発肉腫の第一次療法として用いられることが多く、化学療法感受性の低い組織型や進行が早く予後不良な組織型が多く含まれている可能性が考えられた。

E. 結論

ハイボリュームセンターである当院では全国がん登録に比較して、手術のみで治療完遂しがたい組織型が多く認められた。診断年ごとに全症例、薬物療法を受けた症例いずれにおいても全生存期間の改善が認められており、さまざまな治療技術の向上が寄与している可能性を考える。近年承認された薬剤の投与を受けることでの生存期間の改善は認められなかったが、組織型によって治療成績が異なる可能性がある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし