

# マルホ皮膚科セミナー

2023年9月18日放送

「第86回 日本皮膚科学会 東京支部学術大会 ④

シンポジウム2-3

頭部血管肉腫の治療 —過去・現在・未来—

がん研有明病院

皮膚腫瘍科部長 吉野 公二

## はじめに

血管肉腫は非常に稀な悪性腫瘍とされ、様々な報告がありますが、本邦では年間200人前後の患者数があるとされています。その中でも皮膚に生じる血管肉腫は全体の半数を占めており、斑状、結節、潰瘍のそれぞれの所見を頭部に呈し、斑状と結節病変が混在するタイプが多いとされています。また2次性に出現するものとして慢性リンパ浮腫や放射線に続発するタイプもあり、前者はStewart-Treves syndromeとして扱われ、乳がんや婦人科疾患で生じ、後者は乳癌部分切除後の放射線照射で多いとされています。治療は切除、放射線ならびに薬物療法を組み合わせた治療となりますが、本日は、頭部血管肉腫に対する治療について説明をさせていただきます。

## 手術を主体とした頭部血管肉腫に対する治療

頭部に生じた血管肉腫の治療はまず十分な範囲で切除を行い、その後同部位への放射線照射を行うことが最善とされてきました。しかし、その治療効果は日本皮膚外科学会が集積した報告では5年生存率が9%と非常に予後の悪い疾患とされ、特に肺に薄壁嚢胞を生じ、その後、血気胸のコントロールが付かなくなり死亡されることが多いです。薬物療法としてアドリアマ

### 皮膚血管肉腫

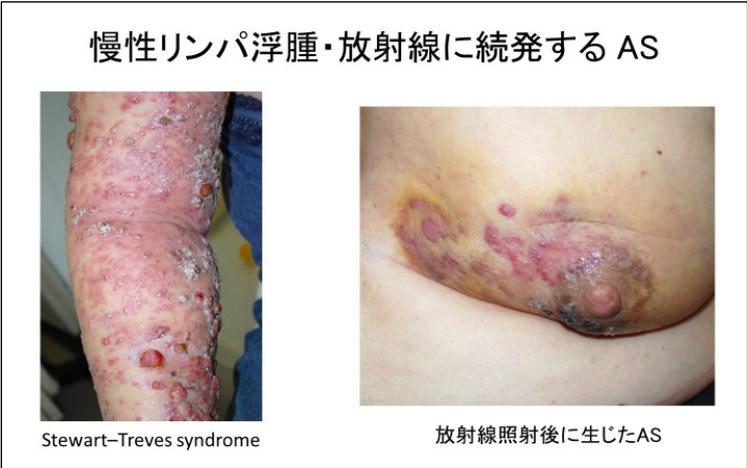


斑状病変+結節病変

斑状病変+潰瘍病変

結節病変

イシンを主体とした治療となりますが、本疾患が高齢者に多いこともあり骨髄抑制が遷延し、また心筋障害のリスクもあることから実臨床で使用される機会は限定されていました。一方、海外における治療成績は5年生存率が30~40%とされており、本邦の治療成績と大きく異なります。その原因として腫瘍径が指摘され、海外では径5cm以上の割合が少なく、逆に本邦では5cm以上の腫瘍径が大きい病変が多い傾向にあります。

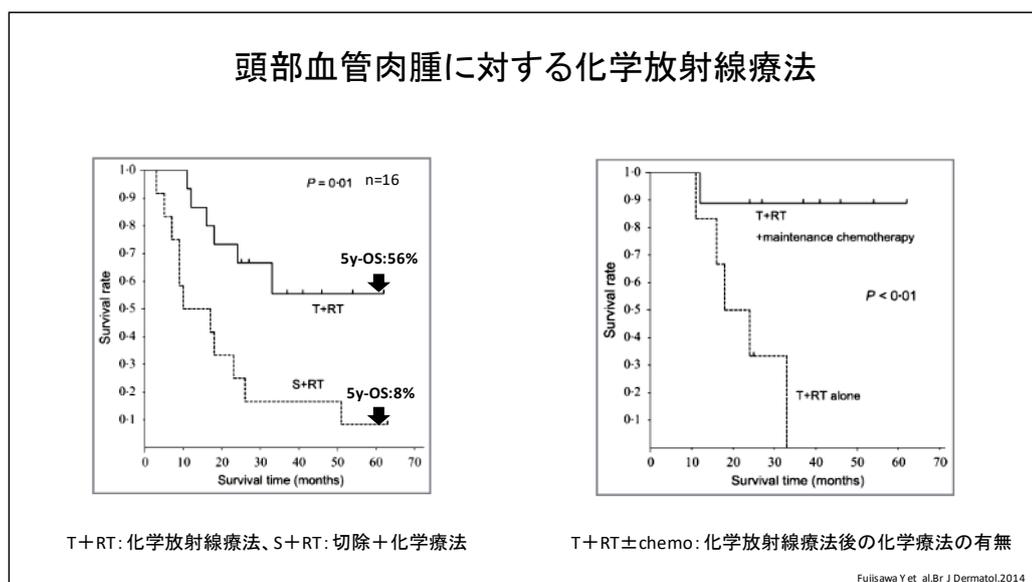


そのため手術を施行しても腫瘍断端が陽性となり、また十分な切除マージンを担保することができないため治療成績に影響を及ぼしていると考えられています。

**薬物療法を主体とした頭部血管肉腫に対する治療**

このように本邦では腫瘍径が大きな血管肉腫が大半を占めるために手術療法を主体とした治療には限界があり、本邦の血管肉腫に即した治療方針が求められ、手術と放射線照射による治療から、現在、薬物療法と放射線照射を併用する化学放射線療法が行われるようになってきました。本邦で行われた多施設共同研究では、タキサン系薬剤と放射線療法を併用した16例と、外科的切除と放射線療法を行った12例の5年生存率を比較すると、化学放射線療法群の予後が有意な差をもって優れていました。また、化学放射線療法群において放射線終了後も化学療法を継続した9例は放射線終了と同時にタキサン系薬剤を終了した7例よりも予後が良い傾向を示していました。これらの結果を踏まえ、腫瘍径の大きい頭部血管肉腫の治療法として、タキサン系薬剤と放射線照射による化学放射線療法を

行い、照射終了後も薬剤は継続していくことになります。近年、パクリタキセルが血管肉腫に対し公知申請され同薬剤を使用する頻度が多くなりましたが、パクリタキセルをいつまで継続するかについて明確な答えがない状況となっています。



## 化学放射線療法抵抗例に対する 2 次治療

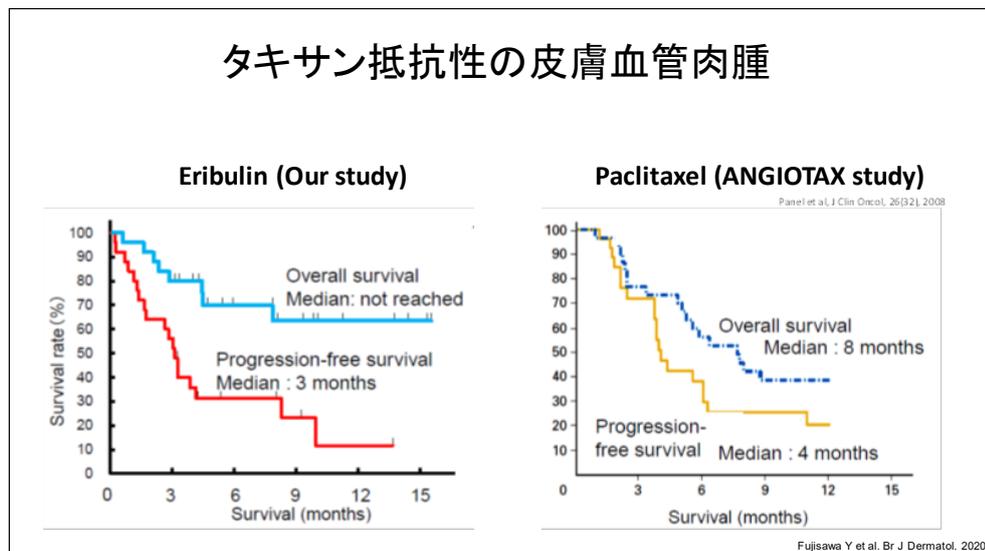
化学放射線療法を行うことで頭部血管肉腫の予後は大幅に改善しましたが、一部の症例ではパクリタキセルに抵抗性を示すことがあります。その場合の 2 次治療として症例数は多くはありませんが、エリブリンを用いた前向き観察研究が本邦から報告されています。エリブリンはクロイソカイ

メンから抽出されたハリコンドリン系の微小管ダイナミクス阻害剤です。

本剤を使用した多施設共同前向き観察研究として、皮膚血管肉腫 25 例に対しタキサン系薬剤に抵抗を示した症例に対して 2 次治療以降に投与された、投与 7 週時点の疾患制御率は 52%、部分奏功 20%、不変 32% で、治療開始 13 週および 6 カ月後における疾患制御率はそれぞれ 50%、27.3% でした。さらに全生存期間は 8.6 カ月、無増悪生存期間は 3 カ月とし、2 次治療以降の効果としては 1 次治療として行われた ANGIOTAX 試験と同等の効果を示しており、エリブリンの 2 次治療として十分な治療成績であることが分かります。

さらにパゾパニブも血管肉腫に使用されていますが、悪性軟部腫瘍に対する臨床試験において血管肉腫の症例がわずかに含まれている状況です。パゾパニブは進行期悪性軟部肉腫を対象とした無作為二重盲検国際共同第 III 相臨床試験 (PALETTE 試験) においてパゾパニブ投与群とプラセボ群における無増悪生存期間を比較し、それぞれ 4.6 カ月、1.6 カ月と有意差を認めました。この結果からパゾパニブは悪性軟部肉腫に対する治療薬として保険収載されています。しかし、血管肉腫患者の参加は 6 名であったため、本疾患に対する効果はこの臨床試験からは不明と言わざるを得ません。本邦では後方視的な報告として、頭部血管肉腫 8 例において疾患制御率が 25%、無増悪生存期間中央値が 1.81 カ月であり、明らかな効果は認めなかったと報告していますが症例数が少ないため、この結果をもって治療効果について結論をだすことはできません。現在、本邦ではパゾパニブを用いたタキサン系薬剤無効時の進行期血管肉腫に対する非ランダム化検証的試験

(JCOG1605) が行われており、その結果が待たれます。



## **Tumor Mutation Burden(TMB)-High 症例**

血管肉腫に対し使用されている代表的な薬剤について述べてきましたが、現在、がん種横断的に共通するバイオマーカーに基づいてペムブロリズマブが承認されています。血管肉腫が適応となるのは「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」となり、TMB-High を有する固形がん患者への治療はコンパニオン診断として承認された

FoundationOne®CDx がんゲノムプロファイルを F1CDx で測定します。TMB-High と関連する因子として、悪性黒色腫では紫外線、非小細胞肺癌では喫煙が指摘されており、TMB が高くなる傾向にあります。頭部血管肉腫と紫外線について関連性は不明ですが、露光部であることが TMB-High となる可能性もあり、1次治療が奏功しなかった場合は積極的に検査を行うことをお勧めします。

## **最後に**

血管肉腫は従来の手術を中心とした治療から薬物療法へと移行したことで生存期間の延長に寄与する結果となりましたが、治療をいつまで継続していくか等の解決しなければならぬ問題点もあり、今後の課題となります。

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maraho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maraho_hifuka/)