

CASE REPORT

ベバシズマブ併用療法の経過中に気胸を生じた肉腫様肺癌の1例

兒玉愛梨¹・土井美帆子²・濱井宏介²・舟木将雅¹・上綱雅一¹・土井正男¹

A Case of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma with Pneumothorax After Bevacizumab-combined Chemotherapy

Airi Kodama¹; Mihoko Doi²; Kousuke Hamai²; Masamoto Funaki¹; Masakazu Kamitsuna¹; Masao Doi¹

¹Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, ²Department of Clinical Oncology Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pneumothorax is a rare complication of chemotherapy for patients with primary lung cancer. **Case.** A 73-year-old man was found to have an abnormal shadow directly under the pleura of the left upper lung field on an annual medical checkup. A chest CT scan showed an increase in the tumor in the left chest wall and mediastinal lymphadenopathy 2 years later. Thoracoscopic lung biopsy revealed a sarcomatoid carcinoma. Stage IV (T2aN3M1a) lung cancer was diagnosed by systematic examination. We administered systemic chemotherapy consisting of carboplatin and paclitaxel with bevacizumab as first-line chemotherapy, which proved to be effective. After 3 chemotherapy cycles, pneumothorax was detected. Therefore, a regimen consisting of carboplatin and paclitaxel without bevacizumab was given in the subsequent fourth cycle. As the tumor increased in size after the fourth cycle, it was treated with pemetrexed as second-line chemotherapy, but this treatment was not effective after 3 cycles. We thus selected a regimen consisting of S-1 combined with bevacizumab as third-line chemotherapy. At present, no pneumothorax recurrence and tumor enlargement have been observed after 6 chemotherapy cycles. **Conclusion.** Bevacizumab-combined chemotherapy was effective for pulmonary sarcomatoid carcinoma, but it induced secondary pneumothorax following tumor reduction. After recovery from the pneumothorax, tumor recurrence was not observed with the reuse of bevacizumab and tumor growth was inhibited.

(JLCC. 2012;52:1041-1046)

KEY WORDS — Pulmonary carcinoma, Sarcomatoid carcinoma, Bevacizumab, Pneumothorax

Reprints: Mihoko Doi, Department of Clinical Oncology Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, 1-5-54 Ujinakanda, Minami-ku, Hiroshima 734-8530, Japan (e-mail: mihoko_doi@yahoo.co.jp).

Received March 28, 2012; accepted November 29, 2012.

要旨 — **背景.** 原発性肺癌に対する化学療法中の気胸は稀な合併症である。**症例.** 症例は73歳男性。定期検診の胸部単純X線写真で左上肺野胸膜直下に異常陰影を指摘され、2年後の胸部CTで左胸膜腫瘍の増大、縦隔リンパ節腫大を認めたため胸腔鏡下胸膜生検を行い、肉腫様肺癌 stage IV (T2aN3M1a) と診断した。初回治療として、カルボプラチンとパクリタキセルにベバシズマブを

併用した化学療法を行い、腫瘍縮小効果を認めたが、3コース投与後気胸を発症したため、4コース目のベバシズマブ併用を中止した。4コース目施行後、腫瘍の増大を認め、二次治療としてペメトレキセドを選択したが、3コース後に進行した。S-1にベバシズマブを併用した三次治療を開始し、現在、気胸の再発なく、6コースまで腫瘍の増大なく継続している。**結語.** 肉腫様肺癌に対し、

県立広島病院¹呼吸器内科・リウマチ科、²臨床腫瘍科。
別刷請求先：土井美帆子，県立広島病院臨床腫瘍科，〒734-8530
広島市南区宇品神田一丁目5番54号(e-mail: mihoko_doi@yahoo.

co.jp)。
受付日：2012年3月28日，採択日：2012年11月29日。

ベバシズマブ併用療法が奏効し、腫瘍縮小に伴う続発性気胸を来した。気胸改善後、ベバシズマブ再投与による

気胸の再燃なく、腫瘍の進行抑制を認めた。

索引用語—— 肺癌，肉腫様肺癌，ベバシズマブ，気胸

はじめに

ベバシズマブは、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) に特異的に結合する遺伝子組み換え型 IgG ヒト化モノクローナル抗体である。血中の VEGF に特異的に結合し VEGF 受容体への結合を阻止することで、腫瘍血管新生を阻害する。また、腫瘍血管透過性を改善させ腫瘍内間質圧を下げることで抗癌剤の腫瘍内移行を容易にすると考えられている。一方、高血圧、咯血、蛋白尿、血栓症、創傷治癒遅延などの副作用が報告されており、市販後調査では、重篤な有害事象の 1 つである続発性気胸の報告もみられた。

今回我々は、ベバシズマブ併用化学療法により奏効を示し、続発性気胸を発症したが再投与により安全かつ有効に治療を継続可能であった肉腫様肺癌の 1 例を経験したので、報告する。

症 例

症例：73 歳，男性。

主訴：特になし。

喫煙歴：30 本/日×50 年間。

既往歴：32 歳十二指腸潰瘍手術，61 歳胆石症，72 歳白内障，高血圧。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：近医で行われた検診目的での胸部単純 X 線写真で、左上肺野に 18 mm 大の結節影を指摘された。7 カ月後まで X 線写真によるフォローアップを受けたが著変なく、その後放置、2 年後に再受診し、胸部 CT で左上葉腫瘍の増大、縦隔リンパ節の腫大、壁側胸膜の肥厚を認めた。PET 検査で同部位への集積を認め、前医呼吸器外科に紹介となった。胸腔鏡下胸膜生検を施行し、sarcomatoid carcinoma と診断され、化学療法目的に当院を紹介された。

入院時身体所見：身長 170.5 cm，体重 58.6 kg，体温 36.7°C，血圧 116/57 mmHg，脈拍数 72 回/分，SpO₂ 94% (room air)，performance status (PS) 0，眼瞼結膜貧血なし，頸部リンパ節触知せず，心音：整，雑音なし，呼吸音：清，ラ音聴取なし，腹部：異常所見なし，下腿浮腫なし，神経学的異常所見なし。

入院時血液検査所見：CRP 8.5 mg/dl と上昇を認める以外は、血算および生化学検査に明らかな異常は認められなかった。腫瘍マーカーは CEA 3.1 ng/ml，CYFRA

1.2 ng/ml と正常範囲内であった。

胸部 CT：左 S¹⁺² に血管の収束，胸膜陥入と胸膜の肥厚を伴う 2 cm 大の腫瘍影 (Figure 1A)，左 S³ 縦隔側 (Figure 1B)，左上葉外側 (Figure 1C)，左下葉外側 (Figure 1D) に胸膜腫瘍，縦隔リンパ節腫大 (#3, 5, 7) (Figure 1C)，左胸水を少量認めた。両側上葉の気腫性変化と肺尖部にブラ，両肺胸膜直下に間質性変化を中等度認めた。

前医胸腔鏡所見：腫瘍は S^{1+2c} にあり，黄白色の色調変化を臓側胸膜に認めた。PET で集積を認めた右腕頭動脈起始部腹側の，上行大動脈に接する部位の縦隔胸膜下に，2 cm 大の腫瘍を認め，肺尖の肺実質に直接浸潤していた。背側の胸膜腫瘍の頭側では，広く S⁶ 全体が癒着していた。

病理組織所見：壊死物を伴って，シート状配列を示す多角形細胞と束状に配列する紡錘形細胞の混在を認めた (Figure 2A；HE 染色弱拡大，2B；HE 染色強拡大)。免疫組織化学的検討では，腫瘍細胞は cytokeratin (CK) (CAM5.2, AE1/AE3) のみ陽性であり，扁平上皮癌の形質を示す高分子量 CK (34βE12) や p63，腺癌の形質としての TTF-1 および CEA は陰性であった。鑑別する必要がある腫瘍として重要な，平滑筋肉腫や孤立性線維性腫瘍にみられる desmin，α-actin，CD34 は陰性で，肉腫様肺癌に相当する所見であった。以上より，胸膜およびリンパ節に進展を示した肉腫様肺癌 cT2aN3M1a, stage IV と診断した。

治療経過：初回治療としてカルボプラチン (AUC 6, day 1) とパクリタキセル (80 mg/m², day 1, 8, 15) にベバシズマブ (15 mg/kg, day 1) を併用した化学療法 (4 週ごと) を選択した。2 コース終了時点で，RECIST 判定で 37% の腫瘍縮小を認め，部分寛解 (partial response: PR) を得た (Figure 3A)。3 コース目投与後，労作後に呼吸苦を自覚するようになり，day 22 の胸部 CT で左気胸を認めた (Figure 4A, 4B)。気胸は軽度のため経過観察とし，4 コース目のベバシズマブは中止し，カルボプラチン，パクリタキセルのみを投与した。4 コース目施行後，気胸は軽快したが，腫瘍は増大した (Figure 3B)。二次治療として，ペメトレキセドを選択したが，3 コース後，進行 (progressive disease: PD) した (Figure 3C)。3 次治療として，S-1 (120 mg/body, days 1~14) とベバシズマブ (15 mg/kg, day 1) の併用投与を 3 週ごとに開始した。2 コース後の CT で腫瘍の軽度縮小を認

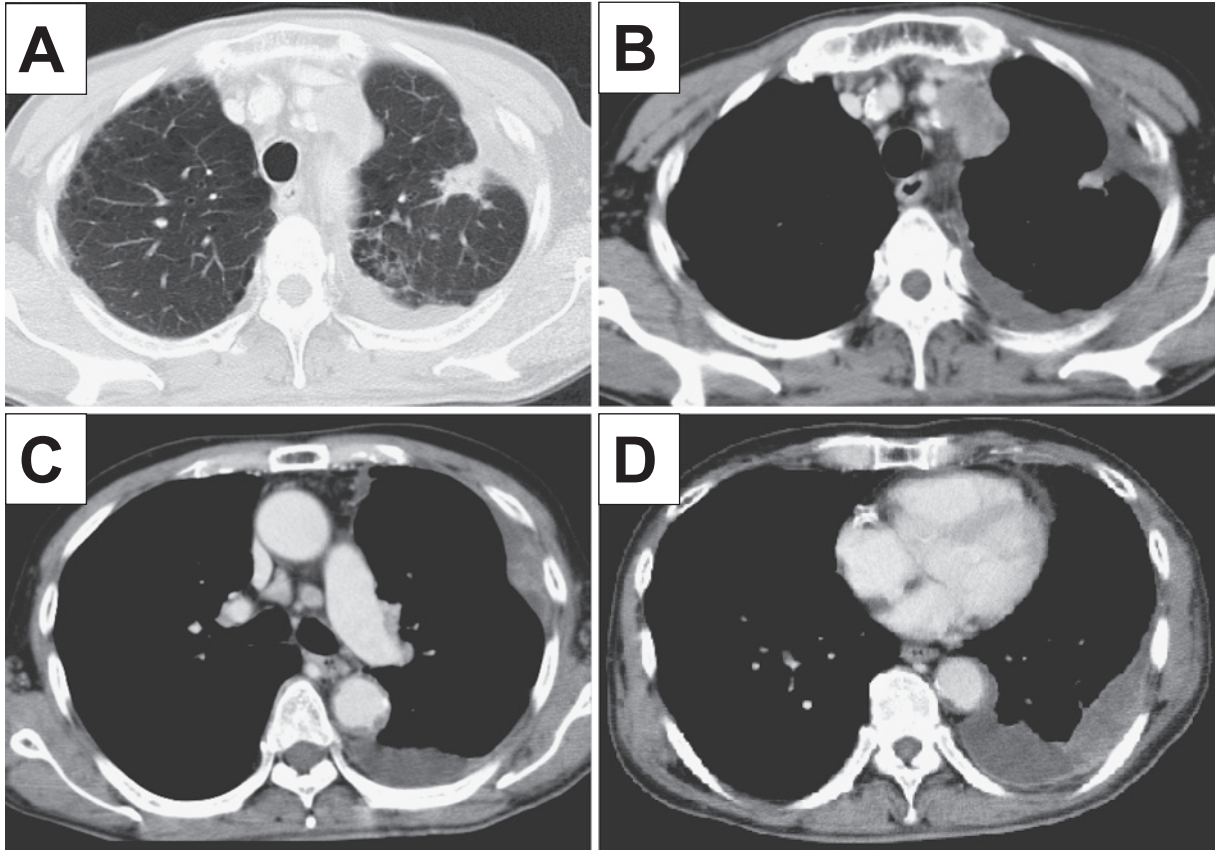


Figure 1. Chest CT scan on admission showed a primary tumor 2 cm in diameter in the left S1+2 (A), with mediastinal lymphadenopathy (C) and multiple pleural tumors (B-D).

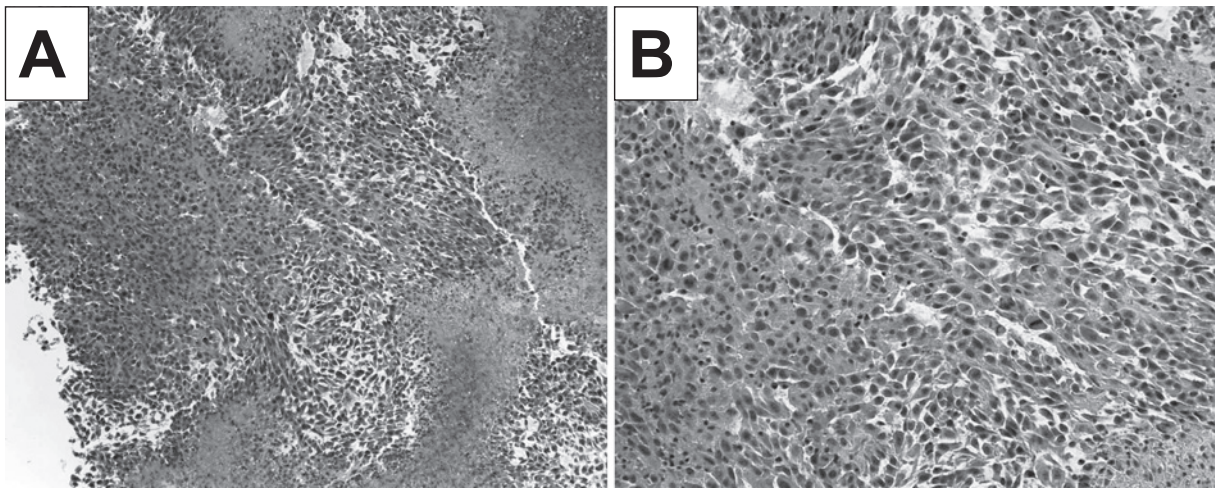


Figure 2. Histopathological findings of the pleural tumor. The tumor consists of a mixture of spindle and pleomorphic cells (hematoxylin-eosin staining; A: low magnification (40×), B: high magnification (100×)).

め (Figure 3D), 気胸の再発もなく約4カ月間治療を継続している。

考 察

悪性腫瘍に対する化学療法の経過中に、気胸を発症す

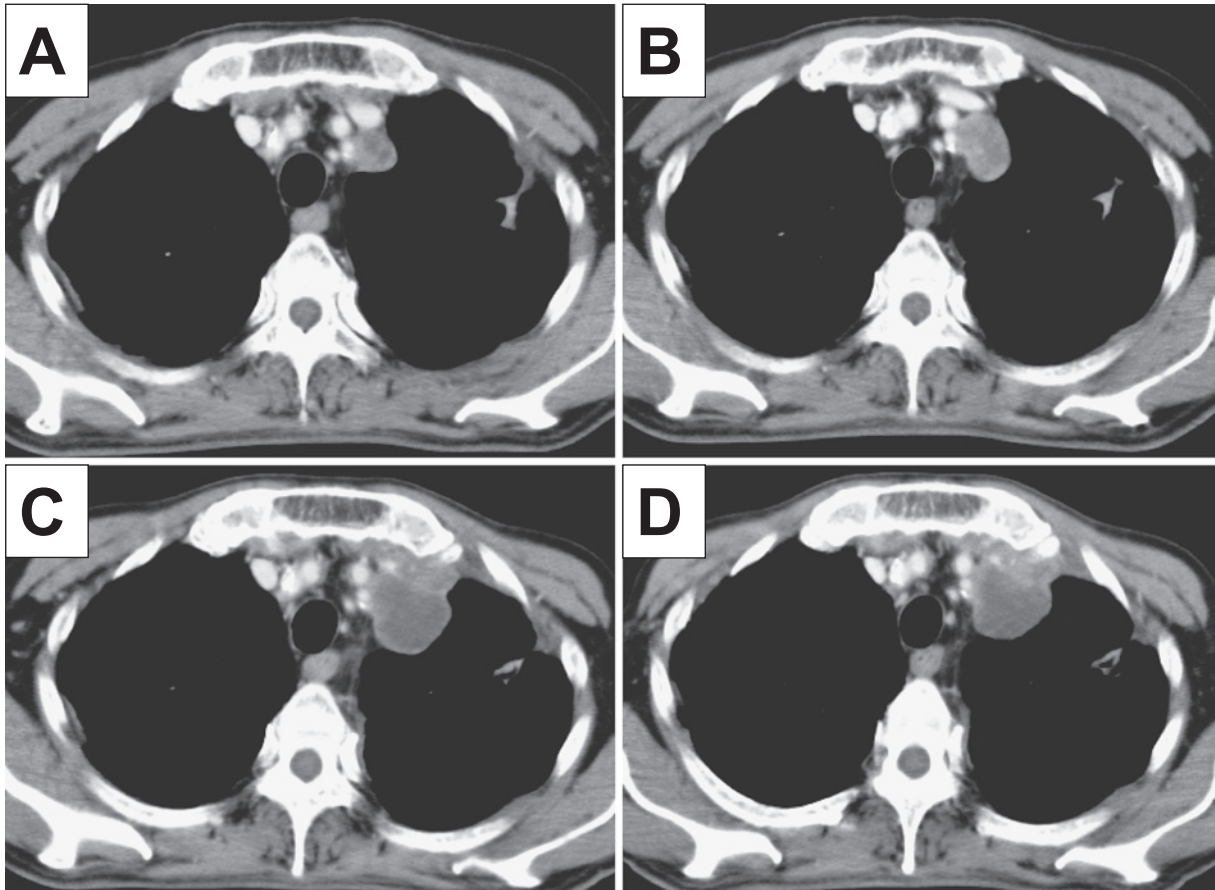


Figure 3. Clinical course. **A:** partial response (PR) after 2 cycles of carboplatin and paclitaxel with bevacizumab. **B:** progressive disease (PD) after carboplatin and paclitaxel without bevacizumab. **C:** PD after 3 cycles of pemetrexed. **D:** stable disease (SD) with no recurrence of pneumothorax after 2 cycles of S-1 and bevacizumab.

ることは稀である。Laiらは、5,567例の原発性肺癌症例のうち18例に気胸を生じ、そのうち2例が化学療法の経過中であったと報告している。¹ また、悪性腫瘍に関連した気胸はすべての気胸症例のうちわずか0.05%であったという報告もある。² 化学療法中に気胸を発症する悪性腫瘍では、肺癌や肉腫(特に骨肉腫)、リンパ腫の転移性肺腫瘍による報告が多くみられる。^{3,4}

特発性気胸はしばしば胸膜直下のブラ・ブレブが偶発的に破裂することによりおこる。一方、悪性腫瘍の化学治療中に続発する気胸は、腫瘍組織の壊死により broncho-pleural fistula を形成した場合や、抗癌剤や放射線療法による肺実質の障害から二次的に胸膜病変を生じた場合に発症すると考えられている。さらに、抗癌剤の副作用による嘔吐に伴い胸腔内圧が上昇した場合や、腫瘍による所属気管支の閉塞・狭窄に伴う check valve 機構により、末梢に空洞や気腫性病変が形成され破綻した場合におこることが推測されている。^{3,4} 本症例では、肺尖部にみられたブラの偶発的な破裂や、原発巣の縮小に伴う気胸の可能性を完全には否定できないが、前医の胸

腔鏡所見や気胸発症時のCT画像 (Figure 4B) から、肺実質に直接浸潤した壁側胸膜の転移巣が、化学療法によって壊死をおこし縮小する過程で気胸を発症したと推測される。

2009年11月から2010年5月に行われた扁平上皮癌を除く非小細胞癌1,509例に対するベバシズマブの市販後調査では、重篤な有害事象の1つである続発性気胸が国内で3例報告されている。3例中2例はベバシズマブ投与前から合併していた間質性肺炎、併用薬、原疾患の影響も考えられたと報告されている。⁵

また、他癌種においても、ベバシズマブを併用した化学療法における続発性気胸が報告されており、肺転移を伴う大腸癌に対しベバシズマブを併用した化学療法後に、気胸を発症した症例⁶や、軟部組織肉腫を対象としたドキシソルピシン、ベバシズマブ併用療法の第II相試験において、17例中2例に続発性気胸⁷が報告されている。そのうちの1例は、多発肺嚢胞を有しており、両肺気胸再発により死亡に至った。ベバシズマブ投与による創傷治療遅延⁸が、原発、転移を問わず、肺腫瘍縮小時の気胸発



Figure 4. Clinical outcome after 3 cycles of carboplatin and paclitaxel with bevacizumab. CT shows pneumothorax and the primary tumor in the left S¹⁺² region (A) at the same level as Figure 1A. CT shows a mediastinal pleural tumor that invades the lung parenchyma (B: lung window, C: mediastinal window) at the same level as Figure 1B and Figure 3.

症に影響している可能性が考えられ、本症例でも気胸発症後にベバシズマブの投与を中止した。しかし、一次治療の4コース目にベバシズマブ中止後、腫瘍が急激に増大し、二次治療でも短期間に腫瘍増大を認めため、三次治療でベバシズマブの上乗せ効果に期待し再投与を行った。ベバシズマブ再投与前に気胸は完全に消失していたものの、再投与により気胸が再燃する可能性が懸念された。また、過去の報告から、肺嚢胞や間質性肺炎などのリスクの高い症例では、気胸が難治性となる可能性があり、経過中は十分な注意が必要である。本症例では、気胸の再燃の危険性と症状出現時の速やかな受診について患者に十分な説明を行い、胸部X線検査を毎週撮影し慎重にフォローアップを行った。

2004年版WHO分類において、肉腫様肺癌は肉腫様成分を10%以上含む非小細胞肺癌で、多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫、肺芽腫に分類されている。本症例では採取した組織量が少なく分類困難であった。肉腫様肺癌は、非小細胞肺癌のわずか0.1~0.4%と稀⁸であるが、60~70歳の男性の喫煙者に多く、肺野末梢に生じ胸膜に接していることが多いとされる。⁸⁻¹⁰ 一般的には他の非小細胞肺癌と比べ、悪性度が高く、通常の細胞障害性抗癌剤では効果が乏しく予後不良である。¹¹ 稀な組織型であるため、有効な治療法は確立されていないが、非小細胞肺癌に対する治療が行われ、カルボプラチン、ゲムシタピンの併用化学療法¹²や、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ併用療法が著効したとの報告¹³がある。また、他癌種ではあるが、肉腫様成分を伴う腎癌において、VEGFを標的としたベバシズマブ、スニチニブ、ソラフェニブの有効性が報告されており、¹⁴ ベバシズマブは肉腫様肺癌においても有効である可能性が示唆される。

一方、本症例で三次治療として施行したS-1、ベバシズマブ併用療法についての報告は現在までなく、本症例は臨床試験(Phase II study—既治療非扁平上皮・非小細胞肺癌に対するS-1+Bevacizumab療法を検討する第II相試験(UMIN000005486))に登録して施行した。

結 語

ベバシズマブ併用療法により気胸を生じた肉腫様肺癌の1例を報告した。ベバシズマブ併用療法が肉腫様肺癌に対して、著明な腫瘍縮小効果を示し、腫瘍組織の壊死により続発性気胸を発症したと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Lai RS, Perng RP, Chang SC. Primary lung cancer complicated with pneumothorax. *Jpn J Clin Oncol*. 1992;22:194-197.
- Steinhäuslin CA, Cuttat JF. Spontaneous pneumothorax. A complication of lung cancer? *Chest*. 1985;88:709-713.
- Stein ME, Shklar Z, Drumea K, Goralnik L, Ben-Arieh Y, Haim N. Chemotherapy-induced spontaneous pneumothorax in a patient with bulky mediastinal lymphoma: a rare oncologic emergency. *Oncology*. 1997;54:15-18.
- Upadya A, Amoateng-Adjepong Y, Haddad RG. Recurrent bilateral spontaneous pneumothorax complicating chemotherapy for metastatic sarcoma. *South Med J*. 2003;96:821-823.
- アバズチン®点滴静注用 100 mg/4 ml, 400 mg/16 ml. 市販後調査における副作用集計結果報告—扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌—. 中外製薬株式会社. 2010年8月.
- Yang SH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Pneumothorax after bevacizumab-containing chemotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:269-271.

7. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, Yamada J, Riedel E, Scheu K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2005;23:7135-7142.
8. Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, Roth JA, Swisher SG, Vaporciyan AA, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84:973-980.
9. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG Jr, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer.* 1994;73:2936-2945.
10. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1727-1735.
11. Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. *Lung Cancer.* 2010;68:204-210.
12. 野田直孝, 河口知允, 中野寛行, 内山明彦, 鳥尻正平, 大島 司. カルボプラチンとゲムシタビンの併用化学療法が奏効した肺原発 Sarcomatoid carcinoma の 1 例. *日胸.* 2009;68:1087-1092.
13. 菅野哲平, 森 雅秀, 灘波良信, 上浪 健, 各務慎一, 横田総一郎. カルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ併用療法が奏効した肉腫様肺癌と考えられた 1 例. *日呼吸会誌.* 2011;49:304-308.
14. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:235-241.