

CASE REPORT

パゾパニブ投与中に続発性気胸を発症した
粘液線維肉腫肺転移の1例

元石 充¹・岡本圭伍¹・片岡瑛子¹・
澤井 聡¹・安井久晃²

Secondary Pneumothorax in a Patient with Pulmonary Metastasis
of Myxofibrosarcoma During the Administration of Pazopanib

Makoto Motoishi¹; Keigo Okamoto¹; Yoko Kataoka¹;
Satoru Sawai¹; Hisateru Yasui²

¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pazopanib is a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. Frequent adverse events caused by pazopanib include hypertension, fatigue, nausea, diarrhea, weight loss and liver toxicity. Pneumothorax was reported in a clinical trial of treatment with pazopanib for soft tissue sarcoma; however, this complication has not been reported in detail and its relevance for treatment is unclear. **Case.** A 73-year-old male with pulmonary metastasis of myxofibrosarcoma originating in the left chest wall underwent systemic chemotherapy with doxorubicin. The pulmonary metastatic lesions were progressive; therefore, treatment with pazopanib (800 mg daily) was initiated. Ten days later, the patient experienced right chest pain and dyspnea. A chest roentgenogram revealed right tension pneumothorax, and chest drainage was performed. Chest computed tomography (CT) showed multiple nodules in the bilateral lungs that were slightly smaller than those observed before the administration of pazopanib. Moreover, the lesion in the right upper lobe was found to be a cavity with a thin wall compared with that observed in the previous CT findings. Massive air leakage was observed, a surgery was performed. The location of the air leak was identified to be the lesion of pulmonary metastasis that had been found to be a cavity in the right upper lobe. Thoracoscopic partial pulmonary resection including the lesion was performed. Pathologically, the specimen was confirmed to be pulmonary metastasis of high-grade myxofibrosarcoma. Microscopically, invasion of tumor cells to the visceral pleura, exposure of tumor cells to the pleural cavity and collapse of the visceral pleura were detected. We speculated that the pneumothorax observed in our patient was likely an adverse event of the treatment with pazopanib. **Conclusions.** It is necessary to pay attention to the development of pneumothorax when prescribing pazopanib in patients with pulmonary metastasis.

(JJLC. 2013;53:888-892)

KEY WORDS — Pazopanib, Pneumothorax, Sarcoma

Reprints: Makoto Motoishi, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, 1-1 Fukakusamukaihata-cho, Fushimi-ku, Kyoto 612-8555, Japan (e-mail: mmotoish@kyotolan.hosp.go.jp).

Received October 31, 2013; accepted December 6, 2013.

要旨 — **背景.** パゾパニブはマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬であり、頻度の高い有害事象として高血圧、疲労、嘔気、下痢、体重減少、肝障害がある。軟部肉腫に対するパゾパニブの臨床試験で気胸が報告されているが詳細な報告はみられず、治療との関係は不明で

ある。**症例.** 症例は73歳男性。左胸壁原発粘液線維肉腫肺転移に対しドキシソルビシンの投与を行ったが奏功せず、パゾパニブ(800 mg/日)を開始した。治療開始10日後に右胸痛と呼吸苦を自覚、胸部X線右上緊張性気胸を認め胸腔ドレナージを行った。胸部CTで両肺多発結

独立行政法人国立病院機構京都医療センター¹呼吸器外科,²腫瘍内科。

別刷請求先: 元石 充, 独立行政法人国立病院機構京都医療セ

ンター呼吸器外科, 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1(e-mail: mmotoish@kyotolan.hosp.go.jp)。

受付日: 2013年10月31日, 採択日: 2013年12月6日。

節影を認めたがパゾパニブ開始前よりやや縮小しており、右上葉の転移巣は薄壁空洞化していた。高度なエアリークがみられるため手術を施行、術中に右肺上葉の空洞化した転移巣からエアリークを確認し、病巣を含めた肺部分切除術を行った。組織学的には高悪性度粘液線維肉腫と診断され、腫瘍の臓側胸膜への浸潤、胸腔への

露出、及び臓側胸膜の破綻を認めた。以上より、パゾパニブの有害事象として発症した続発性気胸と診断した。

結論。 肺転移を有する症例にパゾパニブを投与する際は、気胸の発症に留意する必要があると考えられる。

索引用語 —— パゾパニブ、気胸、肉腫

はじめに

パゾパニブはマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬であり、頻度の高い有害事象として高血圧、疲労、嘔気、下痢、体重減少、肝障害がある。軟部肉腫に対するパゾパニブの臨床試験で、有害事象として気胸が報告されているが詳細な報告はみられず、治療との関係は不明である。今回我々はパゾパニブ投与中に続発性気胸を発症した胸壁原発粘液線維肉腫肺転移の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：73歳男性。

主訴：右胸痛、呼吸苦。

既往歴：高血圧、糖尿病。

喫煙歴：20本/日（20～40歳）。

現病歴：72歳時に左胸壁原発粘液線維肉腫及び転移性肺腫瘍と診断され、前医で姑息的に胸壁腫瘍切除及び放射線治療が行われた。以後経過観察となっていたが、転移性肺腫瘍の増大及び胸壁腫瘍の局所再発を認めた。積極的な治療を希望され当院腫瘍内科に紹介受診となった。ドキシソルピシンによる化学療法を3コース行ったが奏功せず、パゾパニブ（800 mg/日）を開始した。治療開始10日後に右胸痛、呼吸苦を自覚、胸部X線右上緊張性気胸を認め入院となった。

入院時現症：身長170 cm、体重74 kg、血圧128/73 mmHg、脈拍85/分、SpO₂ 92% (room air)、聴診上右呼吸音低下。

入院時血液検査所見：特記すべき異常所見なし。

入院時胸部X線：右緊張性気胸を認めた (Figure 1)。

胸部CT (入院時及びパゾパニブ開始前)：右気胸及び両肺に多発結節影を認めた。結節影はパゾパニブ開始前の胸部CTと比べてやや縮小しており、右上葉の転移巣は薄壁空洞化していた (Figure 2)。

臨床経過：入院後右胸腔ドレナージを施行、高度のエアリークを認めた。胸部CTの所見から気胸の原因が空洞化した右肺上葉の転移巣であると考えられ、保存的に軽快する可能性が低いと思われたため手術を行った。

手術所見：手術は胸腔鏡下に行った。胸部CTで空洞化を認めた右肺上葉の転移巣に一致する部分からエアリークを確認し、病巣を含めた肺部分切除術を行った。

病理所見：組織学的には出血、壊死を伴った異型紡錘形細胞の増殖を認め、高悪性度粘液線維肉腫に矛盾しないとの診断であった。また腫瘍の空洞化している部分において臓側胸膜への浸潤、胸腔への露出、及び臓側胸膜の破綻を認めた (Figure 3)。

以上よりパゾパニブの有害事象として発症した続発性気胸と診断した。

術後経過：術後合併症は認めず術後7日目に退院となった。術後約1か月でパゾパニブを再開、消化器症状及び高血圧のため減量 (600 mg/日) し、治療継続中である。

考察

パゾパニブは血管内皮細胞増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、幹細胞因子受容体に対する阻害作用を持つマルチキナーゼ阻害薬である。現在本邦では悪性軟部腫瘍のみの適応となっているが、海外では腎細胞癌



Figure 1. A chest X-ray revealed right tension pneumothorax.

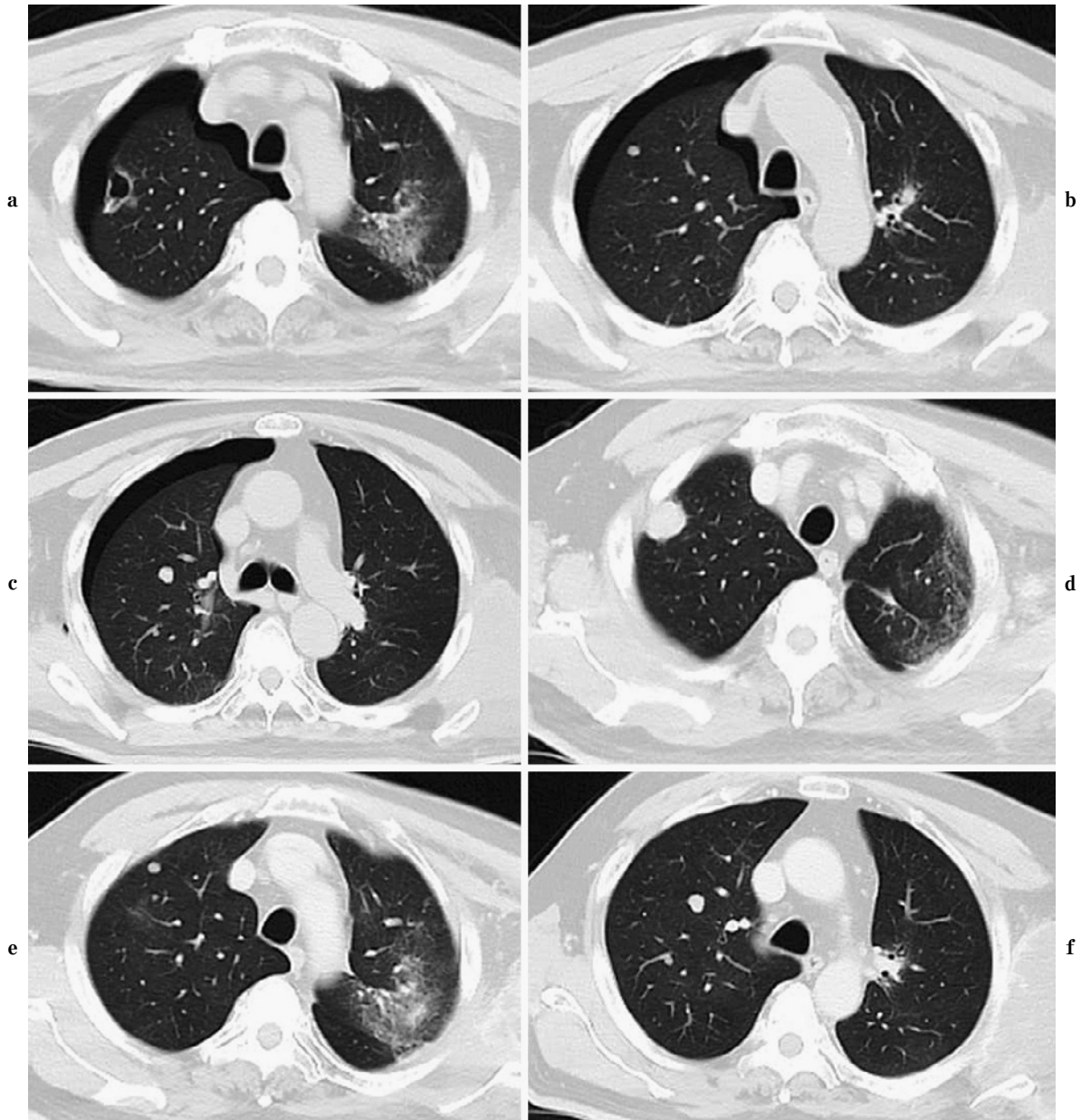


Figure 2. Chest CT on admission (**a, b, c**) and before pazopanib (**d, e, f**). Chest CT performed on admission demonstrated right pneumothorax with multiple nodules in the bilateral lungs. The nodules were slightly smaller than those observed before pazopanib therapy. The lesion in the right upper lobe was found to be a cavity with a thin wall (**a**) compared with that observed in the CT findings obtained before treatment with pazopanib (**d**).

も適応となっている。第 II 相臨床試験においては乳癌,¹ 非小細胞肺癌,² 子宮頸癌,³ 卵巣癌⁴ などに対する有効性も認められている。

パゾパニブの頻度の高い有害事象として高血圧、疲労、嘔気、下痢、体重減少、肝障害がある。軟部肉腫に対するパゾパニブの臨床試験において、有害事象として気胸が報告されている。気胸に関しては肉腫の症例で比較的

発症率が高いとされており、症例集積研究により約 2% の発症率とされている。⁵ 転移性軟部肉腫に対するパゾパニブ (PALETTE 試験)：無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験において、パゾパニブ群で 8 例 (3%)、プラセボ群で 1 例 (1%) の気胸が報告されている。⁶ その著者は、対象集団においては、パゾパニブの治療効果から末梢肺野または胸膜における転移巣の壊死が生じ、気

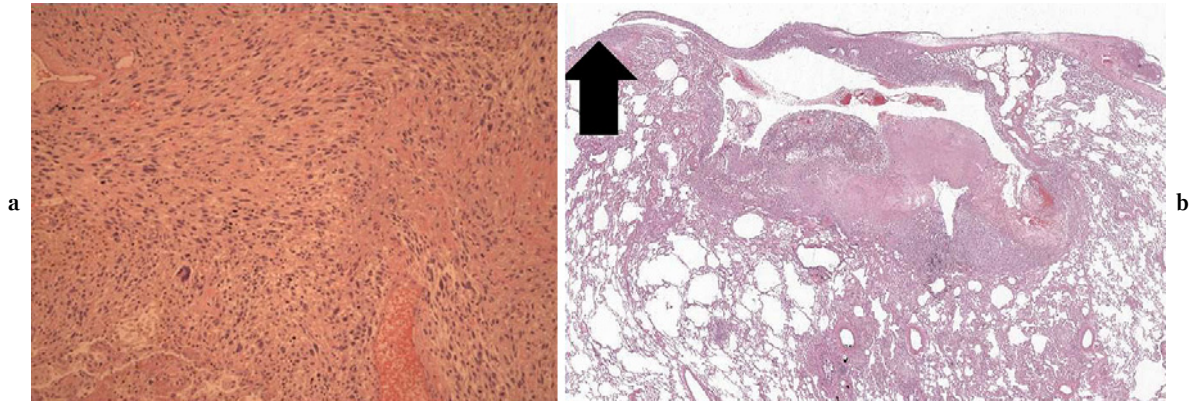


Figure 3. Microscopically, the specimen exhibited atypical spindle cells with hemorrhage and necrosis; thus, the lesion was confirmed to reflect pulmonary metastasis of high-grade myxofibrosarcoma (a). Invasion of tumor cells to the visceral pleura, exposure of tumor cells to the pleural cavity and collapse of the visceral pleura (arrow) were detected (b).

胸の増加に影響を及ぼしたかどうかは不明である、としている。

パゾパニブによる続発性気胸に関する詳細な誌上報告は、我々が検索した限りではみられなかった。化学療法中の気胸の発生機序としては、①胸膜直下の bulla, bleb が化学療法中に偶発的に破裂する、②腫瘍組織の壊死により broncho-pleural fistula を形成する、③抗癌剤や放射線療法による肺実質障害から二次的に胸膜病変を引き起こす、④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裂する、⑤抗癌剤の副作用による嘔吐に伴い、胸腔内圧が上昇して胸膜の破綻を起こす、などがあげられる。⁷ 本症例ではパゾパニブ開始10日後に気胸を発症し、胸部CTで治療開始前と比べて病巣が縮小しており、また手術所見で転移巣が気胸の原因であると確認された。組織学的には、空洞の周囲に治療効果によってもたらされたと考えられる壊死と臓側胸膜の破綻を認めた。以上より、本症例はパゾパニブによる有害事象として発症した続発性気胸と診断した。気胸発症の機序としては上記②であると考えられた。

ベバシズマブ及びスニチニブは血管内皮増殖因子をターゲットとした分子標的薬剤であり、パゾパニブと同様に血管新生を抑制する。肺腺癌に対するベバシズマブ投与中に発症した難治性気胸症例⁸や、多発肺転移を伴う腎細胞癌に対するスニチニブ投与中に発症した両側気胸症例⁹などが報告されている。軟部肉腫に対するドキシソルビシンとベバシズマブの臨床試験においても17例中2例の気胸発症が報告されており、¹⁰ 血流の途絶を伴った腫瘍の壊死による組織の脆弱化が、ベバシズマブによる気胸の主な原因として考えられている。¹¹ 続発性気胸のリスクファクターは不明であるが、比較的気胸の

発症率の高い肉腫に対する血管新生阻害剤はリスクファクターの1つかもしれない。

結 語

パゾパニブ投与後に続発性気胸を発症した、胸壁原発粘液線維肉腫肺転移の1例を経験した。肺転移を有する症例、特に末梢肺野または胸膜に転移を有する症例に対してパゾパニブを投与する際は、気胸の発症に留意する必要があると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Taylor SK, Chia S, Dent S, Clemons M, Agulnik M, Greci P, et al. A phase II study of pazopanib in patients with recurrent or metastatic invasive breast carcinoma: a trial of the Princess Margaret Hospital phase II consortium. *Oncologist*. 2010;15:810-818.
2. Altorki N, Lane ME, Bauer T, Lee PC, Guarino MJ, Pass H, et al. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naïve patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3131-3137.
3. Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, Oaknin A, Tarpin C, Termrungruanglert W, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3562-3569.
4. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, Messing MJ, Stringer CA, Matthys GM, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;119:32-37.
5. Hoag JB, Sherman M, Fasihuddin Q, Lund ME. A comprehensive review of spontaneous pneumothorax com-

- plicating sarcoma. *Chest*. 2010;138:510-518.
6. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-1886.
 7. 山田典子, 阿部典文, 臼井一裕, 野田一道, 田中良明, 棚井千春, 他. 悪性腫瘍に対する化学療法中に発症した気胸症例の検討. *癌と化学療法*. 2010;37:1519-1523.
 8. 田村 崇, 田村志宣, 那須英紀, 藤本特三, 木下貴裕. ベバシズマブ投与後に難治性気胸を呈した肺腺癌の1例. *日呼吸会誌*. 2011;49:702-706.
 9. Katta A, Fesler MJ, Tan A, Vuong G, Richart JM. Spontaneous bilateral pneumothorax in metastatic renal cell carcinoma on sunitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66:409-412.
 10. 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.
 11. 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.