

CASE REPORT

術後再発に Pazopanib が有効であった胸壁原発線維肉腫の 1 例

角 俊行<sup>1,2</sup>・鈴木洋祐<sup>1,2</sup>・加藤宏治<sup>2,3</sup>・  
近藤 瞬<sup>2,3</sup>・田中康正<sup>1</sup>・藤田美惺<sup>4</sup>

A Case of Recurrent Fibrosarcoma of the Chest Wall Treated Effectively with Pazopanib

Toshiyuki Sumi<sup>1,2</sup>; Yosuke Suzuki<sup>1,2</sup>; Koji Kato<sup>2,3</sup>;  
Shun Kondo<sup>2,3</sup>; Yasumasa Tanaka<sup>1</sup>; Miri Fujita<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Steel Memorial Muroran Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; <sup>3</sup>Department of Pulmonary Medicine, Kushiro City General Hospital, Japan; <sup>4</sup>Department of Diagnostic Pathology, Steel Memorial Muroran Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The standard therapy for a patient with metastatic or recurrent soft tissue sarcoma is systemic chemotherapy. However, a sarcoma is less sensitive to cytotoxic chemotherapeutic agents. In Japan, pazopanib is the first approved oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for soft tissue sarcoma. We herein report a patient who experienced a long-term therapeutic effect with pazopanib treatment. **Case.** A 77-year-old man with recurrent fibrosarcoma of the right chest wall underwent systemic chemotherapy with doxorubicin. However, after the treatment was discontinued, the tumor size increased and he developed grade 4 neutropenia. Thereafter, second-line treatment with pazopanib was initiated. The tumor size decreased and the patient continued the pazopanib treatment for seven months without experiencing severe adverse effects or a dose reduction. We were able to continue the pazopanib therapy without a dose reduction for seven months until the enlargement of the tumor. **Conclusion.** When it is difficult to apply cytotoxic systemic chemotherapy, pazopanib may be one of the useful therapeutic options for the treatment of fibrosarcoma.

(JLCC. 2015;55:102-107)

**KEY WORDS** — Pazopanib, Fibrosarcoma, Chest wall

Reprints: Toshiyuki Sumi, Department of Pulmonary Medicine, Steel Memorial Muroran Hospital, 1-45 Chiribetsu-cho, Muroran-shi, Hokkaido 050-0076, Japan (e-mail: tsh715@gmail.com).

Received December 26, 2014; accepted March 13, 2015.

**要旨** — **背景.** 悪性軟部腫瘍の遠隔転移や術後再発に対しての標準治療は全身化学療法であるが、抗癌剤への感受性は低い。悪性軟部腫瘍に対する本邦で初めて承認された経口マルチキナーゼ阻害薬である Pazopanib を用いて、長期間の治療効果が得られた症例を経験した。 **症例.** 77 歳の男性。右胸壁原発線維肉腫の術後再発に対してドキシソルビシンによる全身化学療法を行ったが、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 で Grade 4 の好中球減少をきた

し、腫瘍は増大したため治療を中止した。その後二次治療として Pazopanib で治療を行ったところ、治療を中断するような重大な副作用はなく病変は縮小した。Pazopanib 開始後 7 ヶ月に腫瘍が増大するまで減量することなく投与を継続できた。 **結論.** 細胞傷害性抗癌剤による全身化学療法の継続が困難な場合、Pazopanib は有用な治療選択肢の可能性がある。

**索引用語** — Pazopanib, 線維肉腫, 胸壁

<sup>1</sup>製鉄記念室蘭病院呼吸器内科；<sup>2</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座；<sup>3</sup>市立釧路総合病院呼吸器内科；<sup>4</sup>製鉄記念室蘭病院病理診断科。

別刷請求先：角 俊行，製鉄記念室蘭病院呼吸器内科，〒050-0076 室蘭市知利別町 1-45 (e-mail: tsh715@gmail.com)。  
受付日：2014 年 12 月 26 日，採択日：2015 年 3 月 13 日。

## はじめに

線維肉腫は四肢に好発する悪性軟部腫瘍であり、胸壁から発生することは稀とされる。<sup>1</sup> 治療法は、遠隔転移を認めない場合には外科的治療が選択されるが、<sup>2</sup> 遠隔転移を認めたり再発に対しては、ドキシソルビシンやイホスファミドを中心とした全身化学療法を行うが抗癌剤への感受性は低い。<sup>2,3</sup> パゾパニブは経口マルチキナーゼ阻害薬であり、悪性軟部腫瘍に対して本邦で初めて承認された分子標的治療薬である。パゾパニブで長期間の治療効果が得られた胸壁原発線維肉腫の術後再発例を経験したので、報告する。

## 症 例

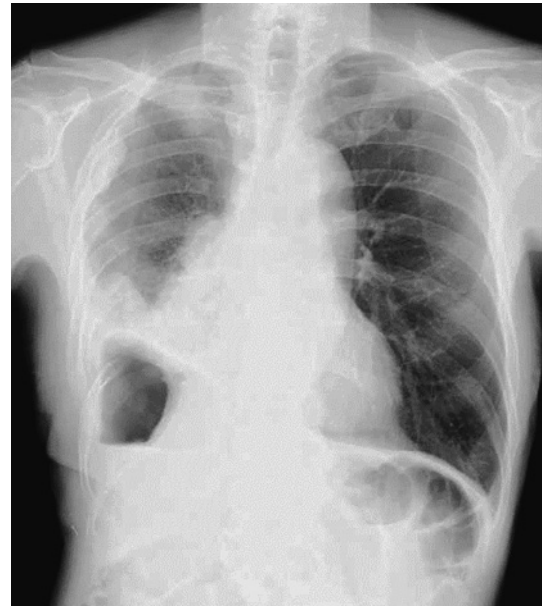
症例：77歳。男性。

主訴：体動時呼吸困難。

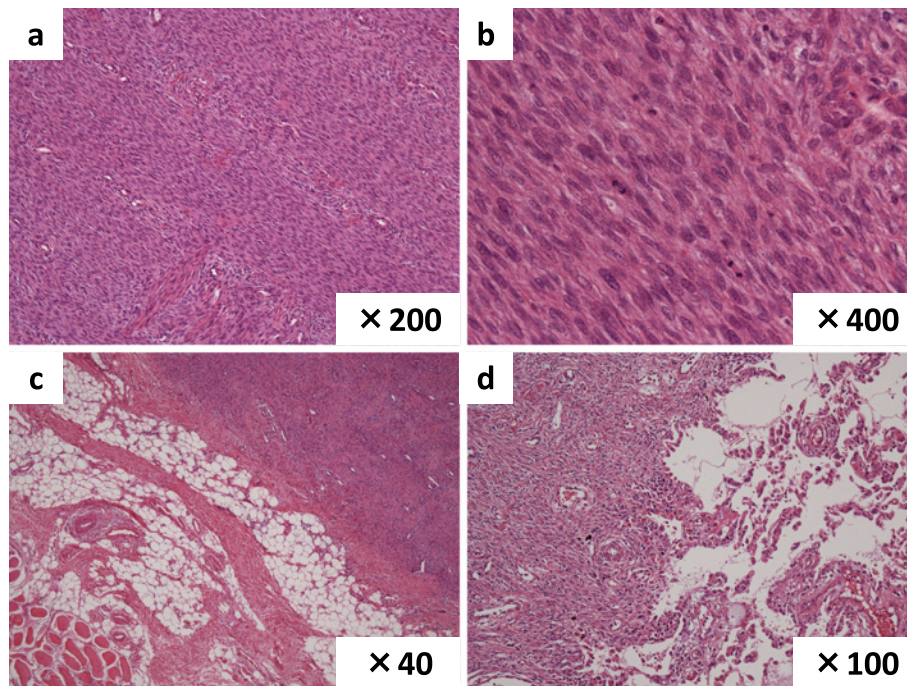
既往歴・家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本/日×40年間。

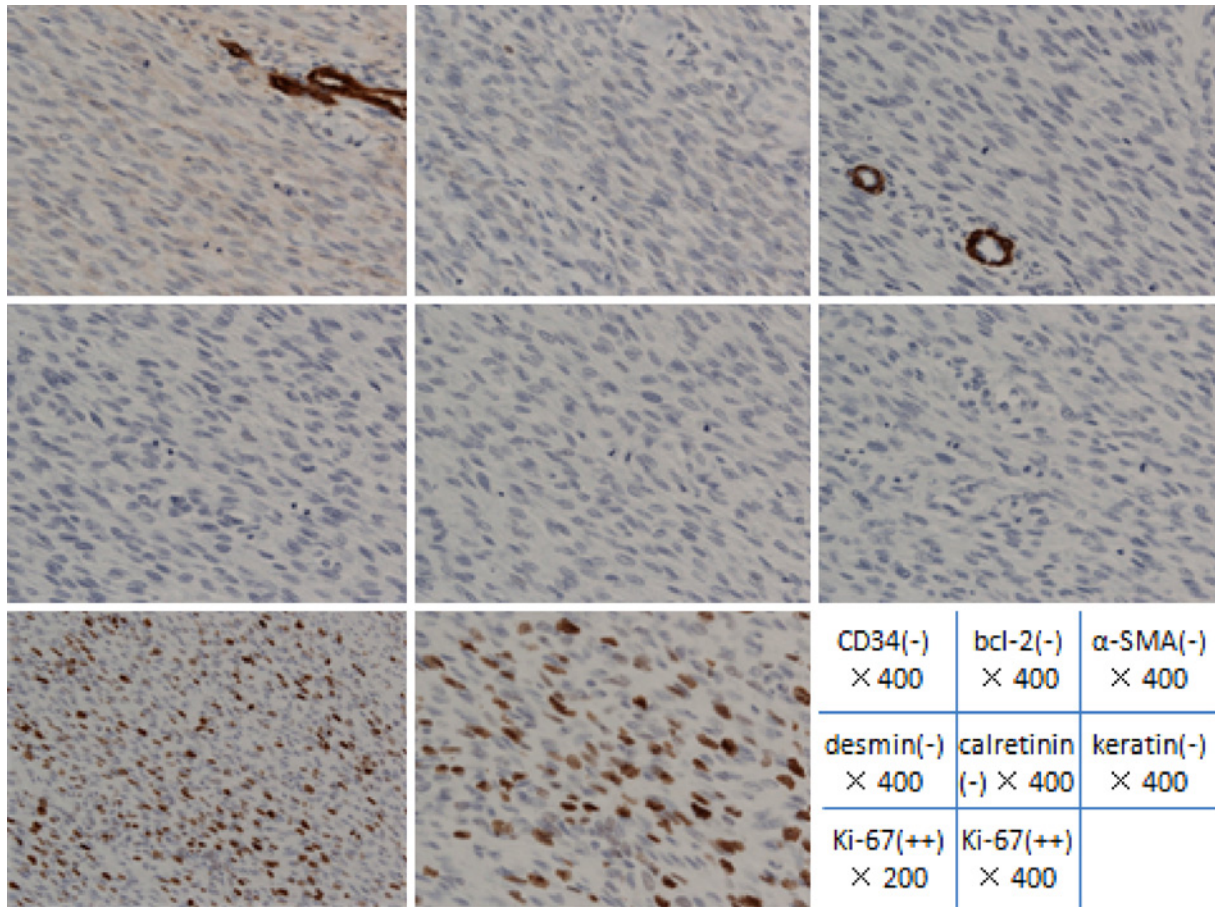
現病歴：右胸水貯留、胸腔内腫瘍の精査加療のために他院より紹介された。右胸腔内に巨大腫瘍を認め、前医で経皮生検され線維肉腫と診断された。腫瘍が巨大であ



**Figure 1.** A chest X-ray image on admission before initiating doxorubicin therapy. There were multiple mass lesions and pleural effusion in the right pleura.



**Figure 2.** Histopathology of the chest wall tumor stained with hematoxylin-eosin. (a) A surgical specimen showed a spindle cell tumor with herringbone and focally storiform patterns. There was no degenerations or necrosis. (b) A high-power view of the tumor showing high mitotic activities. (c) Tumor cells showing invasion of the chest wall. Striated muscle and fatty tissue were seen at the lower left in the figure. (d) Tumor cells showing invasion of the lung. Alveolar tissues were seen at the right side.



**Figure 3.** Immunohistochemistry of the chest wall tumor. The tumor cells were negative for CD34, bcl-2, alpha-smooth muscle actin, desmin, calretinin and keratin. Solitary fibrous tumor (SFT) was excluded by negative staining for CD34 and bcl-2. Leiomyosarcoma, malignant mesothelioma and sarcomatoid carcinoma were also excluded by negative staining for alpha-smooth muscle actin and desmin, calretinin, and keratin, respectively. Ki-67 staining revealed a high labeling index of 52%, consistent with a sarcoma.

り、手術に先行して腫瘍の栄養血管の塞栓術を施行した後に、横隔膜腫瘍切除、横隔膜合併切除、デュアルメッシュ再建、右中・下葉部分切除術が施行された。術後難治性の膿胸のため、約2ヶ月間の抗菌薬治療と胸腔ドレナージを要した。術後経過観察中に右胸膜播種で再発し、化学療法目的に入院した。

入院時現症：身長164 cm、体重48 kg、体温37.1℃、脈拍83/min・整、血圧131/69 mmHg、呼吸数14/min、SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。胸部聴診では異常所見は認めない。表在リンパ節は触知しない。右側胸部の第7肋間に約30 cmの手術痕があり、第9肋間に胸腔ドレーン挿入後の瘢痕を認めた。右季肋部が膨隆しており、呼吸性に変動を認めた。

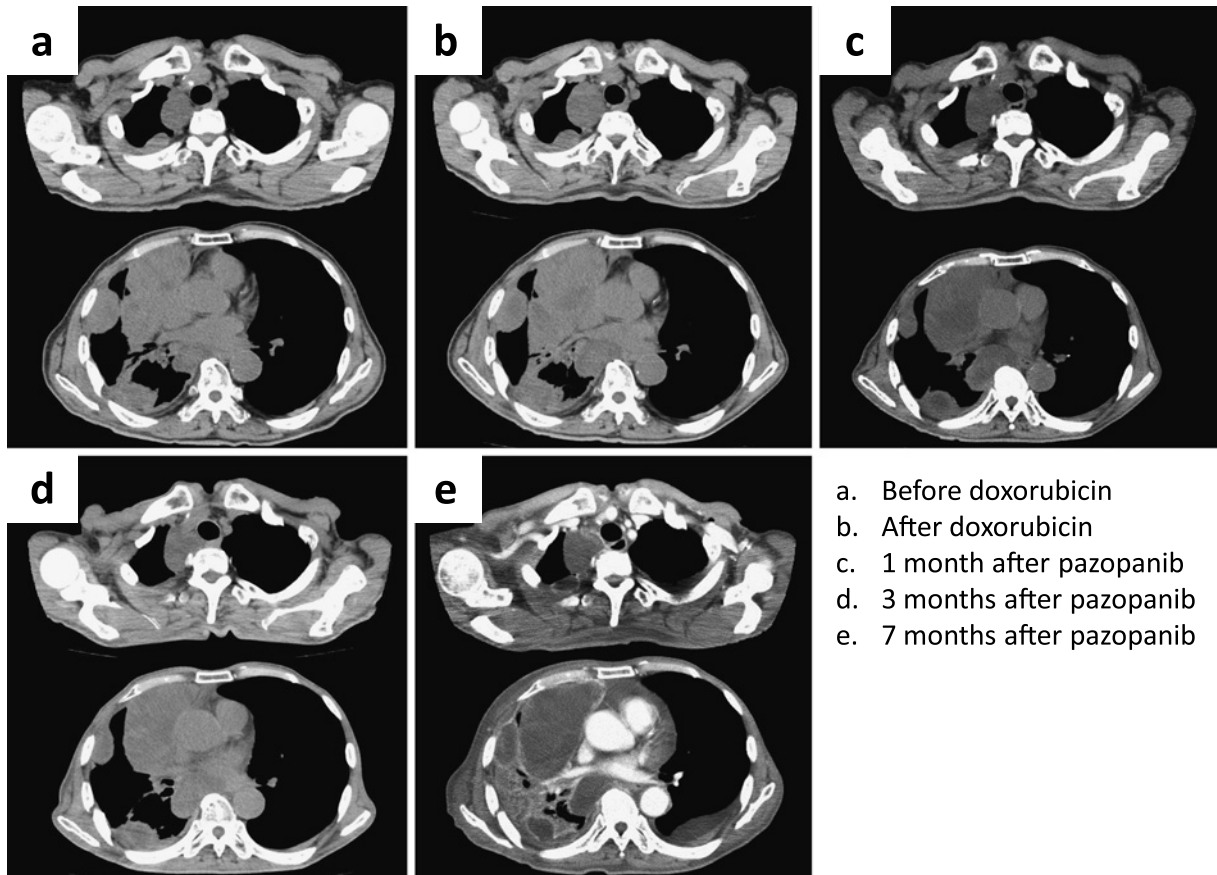
入院時検査所見：

画像所見：胸部X線写真で右胸膜に多発結節・腫瘤を認めた (Figure 1)。

病理所見(手術検体)：内部に変性、壊死、嚢胞を含み一部肺や胸壁へ浸潤する spindle cell tumor で、herringbone pattern や storiform pattern が認められた。核異型は高度ではないものの、核分裂像は多数見られる部分で20個/10 h.p.f. 認めた。腫瘍細胞はCD34(-)、bcl-2(-)、α-SMA (-)、desmin (-)、calretinin (-)、keratin (-)、Ki-67(+), SYT-SSX mRNA キメラ遺伝子は陰性であり、以上の所見から fibrosarcoma と診断された (Figure 2, 3)。

臨床経過：一次治療としてドキソルピシン単剤療法を開始した。コース中にGrade 4の好中球減少をきたし、1コース終了時の効果判定では progressive disease (PD)であったため治療を中止し、二次治療としてパゾパニブ800 mg/dayを開始した。薬剤導入約3週後に収縮期血圧が150 mmHgと上昇したため、アムロジピン5 mgを開始した。その後血圧は数日で110~120 mmHg





- a. Before doxorubicin  
 b. After doxorubicin  
 c. 1 month after pazopanib  
 d. 3 months after pazopanib  
 e. 7 months after pazopanib

**Figure 4.** Clinical course. Multiple pleural tumor masses developed following doxorubicin therapy. Three months after initiating pazopanib, the pleural masses regressed. However, seven months later, the pleural masses were enlarged and pleural effusion and pericardial effusion appeared.

と安定した。また、血小板 9.9 万と軽度の減少がみられたが、自然に回復した。その他、Grade 1~2 の疲労、食思不振、毛髪変色を認めたが、症状の増悪がなく無治療で経過観察した。薬剤導入約 2 ヶ月後の CT では腫瘍は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 において 17% の縮小を認め、stable disease (SD) と判定し投薬を継続した。パゾパニブ開始後 7 ヶ月に PD となるまで、減量することなく投与を継続できた (Figure 4)。PD となった後、患者の希望により約 1 ヶ月パゾパニブを継続した。その後、膿胸の再燃および胸腔皮膚瘻 (Figure 5) が出現したためパゾパニブを中止し、抗菌薬投与と瘻孔部位を縫合した。その後は膿胸の再燃はなく best supportive care を行っている。

## 考 察

線維肉腫は fibroblast から発生する腫瘍で軟部組織腫瘍の一つであり、全悪性腫瘍に占める割合は 1% 以下である。軟部肉腫の中では頻度の高い順に、悪性線維性組織球腫 24%、脂肪肉腫 14% であり、線維肉腫は 4.5% と

頻度は低い。<sup>4</sup> 線維肉腫の発生部位は、下肢 26%、後腹膜・腹腔内 25%、内臓 25% が多く、胸壁原発の軟部肉腫は 8% と報告されている。<sup>1</sup> 線維肉腫の予後は軟部肉腫の中では良好だが、胸郭発生例、高齢者、巨大腫瘍の場合は予後不良である。<sup>5</sup>

悪性軟部腫瘍の再発、転移症例に対する化学療法ではドキシソルビシンがメタ・アナリシスの結果、単剤で有効性が確立されており、世界的に標準レジメンとされている。<sup>1</sup> しかし、60 歳以下を対象としたドキシソルビシンとドキシソルビシン、イホスファミド併用療法の海外の第 III 相比較試験では、ドキシソルビシン単剤での無増悪生存期間 (progression free survival : PFS) 中央値は 4.6 ヶ月と短く、有用性については未だ議論の余地を残す状況である。<sup>6</sup> 有害事象については Grade 3 以上の好中球減少の割合は、ドキシソルビシン単剤群で 37%、ドキシソルビシン、イホスファミド併用療法で 42% と報告され、高率である。<sup>6</sup>

近年、様々な悪性腫瘍に対する抗癌剤に分子標的治療薬が次々と開発されている。パゾパニブは悪性軟部腫瘍



**Figure 5.** Thoracic-cutaneous fistula. The purulent fluid leaked out from the fistula where the drainage tube was placed.

に対する本邦で初めて承認された分子標的治療薬であり、2015年2月現在、本邦において唯一使用可能な薬剤である。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ターゲットチロシンキナーゼ阻害薬であり、<sup>7,8</sup> 本邦では悪性軟部腫瘍、腎細胞癌に対し適応を得ている。

アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して、病勢進行が確認された転移病変を有する進行性悪性軟部腫瘍を対象とした第III相国際共同臨床試験（PALETTE試験）において、パゾパニブ群はプラセボ群と比較して有意なPFSの延長が示された。PFSの中央値はパゾパニブ群で4.6ヶ月、プラセボ群で1.6ヶ月であり、先に示した一次治療におけるドキソルビシン単剤でのPFSとほぼ同等である。<sup>9</sup>

高齢者では全身化学療法は適応が厳しく、外科手術後に再発、遠隔転移をきたした場合には、治療に難渋することが多い。本症例では一次治療のドキソルビシン単剤療法は治療効果が得られず、Grade 4の好中球減少症が出現した。二次治療に他の細胞傷害性抗癌剤を使用することは重篤な血液毒性が予想されたため、本症例は二次治療にパゾパニブを使用した。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、

肝機能障害がある。<sup>9</sup> 本症例のパゾパニブ使用後は、Grade 2の高血圧、Grade 1~2の疲労、食思不振、毛髪変色が認められたが、重篤な有害事象は認めず長期間治療を継続できていた。PDとなった後、胸腔皮膚瘻からの膿汁の漏出を認めた。同部位は術後膿胸の際にドレーンを挿入した部位であった。血管内皮細胞増殖因子阻害薬では創傷治癒遅延や腸管穿孔などの副作用報告があるが、これまでにパゾパニブにおいて胸腔皮膚瘻の副作用報告はない。ドレーン抜去からパゾパニブ投与まで6ヶ月ほど期間は空いているが、原因としてはドレーン抜去部の組織がパゾパニブの影響で脆弱化し、瘻孔化した可能性や、腫瘍の進展・壊死のために穿破した可能性がある。

本症例では約7ヶ月間のPFSが得られ、長期間治療効果が継続し得た。Kasperらは、パゾパニブの軟部肉腫に対する第II相試験およびPALETTE試験で長期間の奏効や生存が得られた症例について検討している。<sup>10</sup> 6ヶ月以上のPFSが得られた症例では骨転移の有無、Grade 1以上貧血の有無が、長期間奏効において有意差が認められている。本症例では骨転移は認めておらず、またヘモグロビンはおおよそ12 mg/dlであり貧血は認めなかった。治療中にperformance status(PS)が良好であったことが、高齢者においても長期奏効に関与したと思われる。また本症例では検討していないが、soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 (sVEGFR2)などの血清内の可溶性血管新生関連因子がパゾパニブの効果との関連が報告されている。<sup>11</sup> 軟部肉腫における組織型別の有効性についての報告は現在までにない。今後の症例の蓄積や大規模試験が期待される。

PALETTE試験でquality of life (QOL)についての検討がなされているが、12週以降のデータはない。<sup>9</sup> 本症例ではパゾパニブによる副作用は軽微であり、QOLを保ちながら外来で約7ヶ月と長期間の治療継続が可能であった。細胞傷害性抗癌剤による化学療法が継続困難な場合にも、パゾパニブによって治療可能な症例が増えることが期待できる。

## 結 語

パゾパニブで長期間の治療効果が得られた胸壁原発線維肉腫の術後再発例を経験した。細胞傷害性抗癌剤による全身化学療法の継続が困難な場合にも、パゾパニブは有用な治療選択肢の可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 5th ed. St Louis: Mosby-Elsevier; 2008.

2. 軟部腫瘍診療ガイドライン 2012. 日本整形外科学会, 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会, 編集. 東京: 南江堂: 2012.
3. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML, Sarcoma Disease Site Group. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD003293.
4. Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164:129-134.
5. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol.* 2002;20:791-796.
6. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, 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.* 2014;15:415-423.
7. Hamberg P, Verweij J, Sleijfer S. (Pre-)clinical pharmacology and activity of pazopanib, a novel multikinase angiogenesis inhibitor. *Oncologist.* 2010;15:539-547.
8. Schutz FA, Choueiri TK, Sternberg CN. Pazopanib: Clinical development of a potent anti-angiogenic drug. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77:163-171.
9. 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.
10. Kasper B, Sleijfer S, Litière S, Marreaud S, Verweij J, Hodge RA, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Ann Oncol.* 2014;25:719-724.
11. Sleijfer S, Gorlia T, Lamers C, Burger H, Blay JY, Le Cesne A, et al. Cytokine and angiogenic factors associated with efficacy and toxicity of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma: an EORTC-STBSG study. *Br J Cancer.* 2012;107:639-645.