

後腹膜脂肪肉腫再発3例に対するパゾパニブの使用経験

小泉 淳, 井上 高光, 高山孝一郎, 高橋 誠
 沼倉 一幸, 鶴田 大, 秋濱 晋, 齋藤 満
 成田伸太郎, 土谷 順彦, 佐藤 滋, 羽瀨 友則
 秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座

PAZOPANIB FOR THREE PATIENTS WITH RECURRENCE OF RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA: INITIAL CLINICAL EXPERIENCE

Atsushi KOIZUMI, Takamitsu INOUE, Koichiro TAKAYAMA, Makoto TAKAHASHI,
 Kazuyuki NUMAKURA, Hiroshi TSURUTA, Susumu AKIHAMA, Mitsuru SAITO,
 Shintaro NARITA, Norihiko TSUCHIYA, Shigeru SATOH and Tomonori HABUCHI
The Department of Urology, Akita University School of Medicine

Pazopanib, a novel tyrosine kinase inhibitor, is an effective therapeutic agent for patients with advanced soft tissue sarcoma. Here we report three patients with recurrent retroperitoneal liposarcoma who were treated with pazopanib. Case 1: A 54-year-old male received three courses of combined chemotherapy consisting of doxorubicin and ifosfamide for recurrent left retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma and liver metastasis following tumor excision. Because of the lack of response to chemotherapy, 400 mg/day of pazopanib was subsequently administered for two weeks. The patient died 3 weeks after the initiation of pazopanib therapy. Case 2: A 78-year-old male with right retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma underwent irradiation for a recurrent tumor 16 months after the initial tumor excision. Pazopanib (600 mg/day) was partially effective for 2 months. Pazopanib was administered for 7 months, but the patient died 8 months after the initiation of pazopanib therapy. Case 3: An 80-year-old male with locally recurrent right retroperitoneal myxoid liposarcoma was treated with 600 mg/day of pazopanib from 5 months after tumor excision. He remains alive and has had stable disease for 17 months to date. In conclusion, pazopanib may be effective in a subset of patients with recurrent retroperitoneal liposarcoma.

(Hinyokika Kyo 61 : 153-158, 2015)

Key words : Liposarcoma, Pazopanib, Retroperitoneal tumor, Recurrence

緒 言

脂肪肉腫は軟部肉腫の一種であり、後腹膜原発悪性非上皮性腫瘍の中でも最も頻度が高く¹⁾、治療は外科的完全切除が基本である²⁾。軟部肉腫の再発・転移症例に対しては全身療法として ifosfamide と doxorubicin を中心とした多剤併用化学療法がこれまで施行されてきた³⁻⁷⁾。しかしその有効性は低く、効果には限界があり予後不良である²⁾。

最近、切除不能の進行軟部肉腫に対して新たな分子標的薬である pazopanib の有効性が報告された。しかし第2相試験で脂肪肉腫例の奏効率が26%と他の組織型と比べ低かったため⁸⁾、大規模第3相ランダム化研究 (PALETTE study) の適格基準から脂肪肉腫は除外された⁹⁾。しかし先述の第2相試験での脂肪肉腫例は19例のみであり十分な経験の蓄積があるとは言い難い。本邦では pazopanib の健康保険適応に脂肪肉腫が含まれている。当科で後腹膜脂肪肉腫の再発3例に対し pazopanib を使用したので、その経験を文献的考察

を加え報告する。

症 例

患者1 : 54歳, 男性
 主 訴 : 健診で指摘
 既往歴 : 特になし
 現病歴 : 2010年12月, 健診の腹部超音波検査で左腎下極に腫瘍性病変を指摘され当科紹介受診となった。
 初診時現症 : 身長 167.2 cm, 体重 59.3 kg, その他特記所見なし。また, 血液生化学検査に特記所見なし。

画像所見 : 造影 CT で左腎前方に径 10 cm 大の内部壊死を伴い, 辺縁が不整に造影される腫瘍性病変を認め, その尾側には脂肪成分主体の腫瘍性病変を認めた (Fig. 1A)。

経 過 : 2011年1月に後腹膜腫瘍摘出, 左腎合併切除術を施行した。手術時間は3時間37分, 出血量は859 g であり摘出標本は 1,350 g であった。病理組織所見は dedifferentiated liposarcoma, G4, pT2b, stage

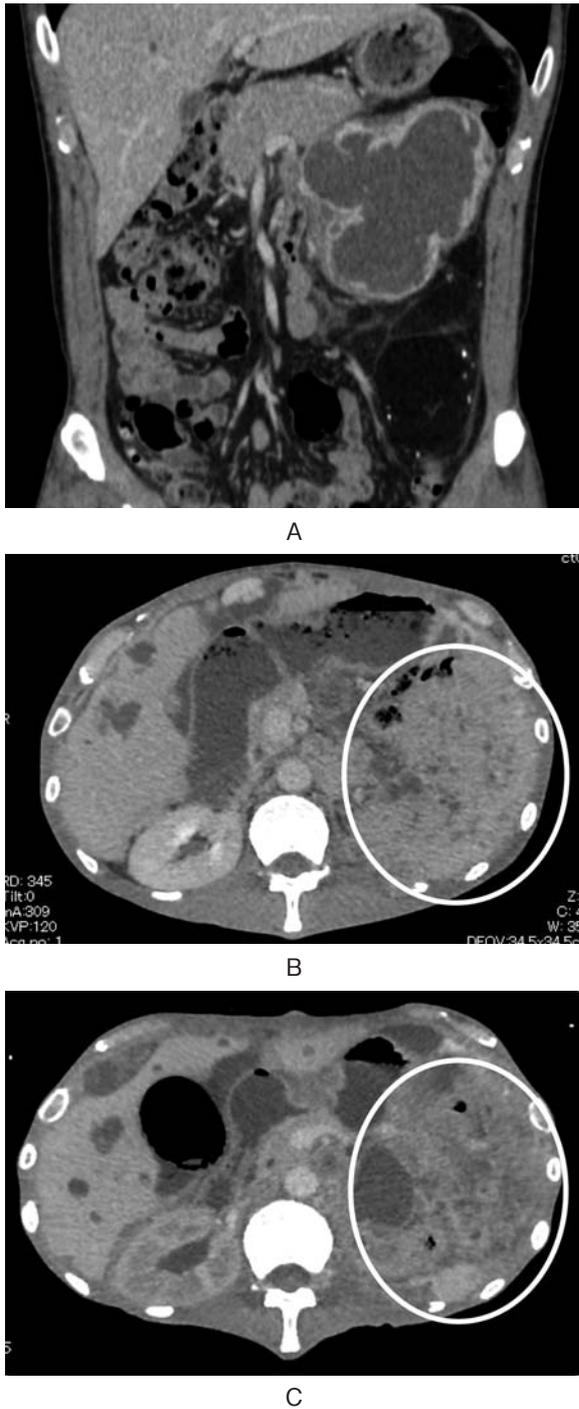


Fig. 1. Case 1. A: Abdominal CT at the time of diagnosis. B: CT before the treatment with pazopanib revealed recurrence of liposarcoma in the retroperitoneal space. C: CT after 2 weeks treatment with Pazopanib. Local recurrence was reduced to 20% (RECIST v 1.1: SD).

III, 切除断端陰性であった。術後10カ月に多発肝転移と後腹膜局所再発を来したため、MAID療法 (mesna 2,500 mg/day, doxorubicin 20 mg/m², ifosfamide 500 mg/m², dacarbazine 300 mg/m²) を3コース施行し、SDで経過した。術後1年7カ月目にRECIST v 1.1でprogressive disease (PD)となり (Fig.

1B), 2012年11月から pazopanib 400 mg/日の内服を開始した。内服開始から2週間後のCTでは局所再発および肝転移は縮小したが (Fig. 1C), 内服開始から3週間後に肺膿瘍, 消化管出血で死亡した。病理解剖の結果, 肺膿瘍と消化管出血は病勢進行によるものであり pazopanib との関連はないと考えられた。

患者2: 78歳, 男性

主 訴: 腹部膨満

既往歴: 脳梗塞

現病歴: 2010年1月に腹部膨満で近位受診, CTで長径26 cm大の右後腹膜腫瘍を指摘され当科紹介初診となった。

初診時現症: 身長162.2 cm, 体重59.2 kg, 体温37.3°C, 血液生化学検査を含めて特記所見なし。

画像所見: 造影CTで内部に脂肪成分を含む, 不均一に造影される分葉状の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2A)。

経 過: 2010年4月に後腹膜腫瘍摘出, 右腎合併切除術を施行。手術時間は4時間24分, 出血量は854 gであり, 摘出標本は4,500 gであった。病理組織所見はdedifferentiated liposarcoma, G3 > G4, pT2b, stage III, 切除断端陰性であった。術後1年4カ月で後腹膜に局所再発を認め, 放射線外照射 (60 Gy) を行いSDで経過。術後2年4カ月でPDとなり (Fig. 2B) 2012年12月から pazopanib 600 mg/日の内服を開始した。有害事象 (CTCAE v 4.0でgrade 3の食欲不振, 疲労, 血小板減少) のため2週間内服後に一旦休薬としその後400 mg/日へ減量し再開, 400 mg/日は2週間, 200 mg/日は約4カ月間, 最終的には200 mg/日の隔日投与まで減量を要した。投与2カ月で局所再発病変の直径はRECIST v 1.1で63%縮小しpartial response (PR) の判定であった (Fig. 2C)。しかしその後内服7カ月目でCT上, 局所再発の増大と上行結腸への浸潤, 肝転移の出現をみとめPDとなり, 病勢の進行に伴う全身状態の悪化のため pazopanib の治療開始後8カ月で死亡した。

患者3: 80歳, 男性

主 訴: 右側腹部痛

既往歴: 右尿管結石手術, 虫垂切除術, 噴門側胃切除術 (胃癌)。

現病歴: 2012年2月, 右側腹部痛で近医受診。CT, MRIで右後腹膜腫瘍を指摘され当科初診。

初診時現症: 身長169.0 cm, 体重66.9 kg, 体温37.2°C, 検査所見では, Hb 10.7 g/dlと軽度の貧血, TP 6.6 g/dl, Alb 2.9 g/dl, CRP 7.33 mg/dlと低蛋白血症と炎症反応の上昇を認めた。

画像所見: 造影CTで右後腹膜に脂肪成分を含む比較的均一な長径23 cm大の腫瘍性病変を認めた (Fig. 3A)。



A



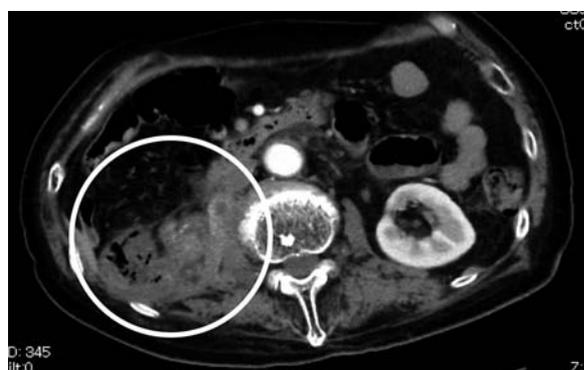
A



B



B



C



C

Fig. 2. Case 2. A: Abdominal CT at the time of diagnosis. B: CT before the treatment with pazopanib revealed recurrence of liposarcoma in the retroperitoneal space. C: CT after 2 months treatment with pazopanib. Local recurrence was reduced to 63% (RECIST v 1.1: PR).

Fig. 3. Case 3. A: Abdominal CT at the time of diagnosis. B: CT before the treatment with pazopanib revealed recurrence of liposarcoma in the retroperitoneal space. C: CT after 9 months from treatment with pazopanib. Local recurrence was reduced to 8% (RECIST v 1.1: SD).

経過: 2012年4月, 後腹膜腫瘍摘出, 右腎合併切除術を施行した。手術時間は3時間53分, 出血量は347gであり, 摘出標本は4,370gであった。病理組織所見は myxoid liposarcoma, G1>G2, pT2b, stage IIA, 切除断端陰性であった。術後7カ月目に局所再発を確認し, 2012年12月から pazopanib 600 mg/日で内服を開始した (Fig. 3B)。内服後9カ月の時点でSDであり (Fig. 3C), 投与開始後17カ月の現在もSDを

保ち 600 mg/日で内服加療を継続中である。

考 察

軟部肉腫の治療は外科的な完全切除が基本である。後腹膜脂肪肉腫の場合は発見時に巨大であることが多いことや, 後腹膜という解剖学的な理由で腫瘍周囲組

Table 1. Demographic data of 3 patients with recurrent/metastatic retroperitoneal liposarcoma who were treated with pazopanib

Case No	Age	Sex	Weight (kg)	Liposarcoma subtype	Weight of excised specimen (g)	Recurrent (postoperative months)	1st-line therapy	2nd-line therapy	Initial dose of pazopanib (mg/day)	Adverse effect (grade) of pazopanib	Progression-free survival (months)	Overall survival (months)
1	54	Male	59	Dedifferentiated	1,350	10	MAID	Pazopanib	400	Anorexia (3)	1	1
2	78	Male	59	Dedifferentiated	4,500	16	Radiation	Pazopanib	600	Anorexia (3), fatigue (3), and thrombocytopenia (3)	7	8
3	80	Male	67	Myxoid	4,370	7	Pazopanib		600	Hypertension (3)	17 (ongoing)	17 (ongoing)

織を十分な距離をとって完全切除することが困難である症例も多いことから、再発率は40~80%と高い²⁾。軟部肉腫の再発・転移症例に対しては ifosfamide と doxorubicin を中心とした MAID 療法³⁾や CYVADIC 療法 (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dacarbazine)^{4,6)}、AI 療法 (doxorubicin, ifosfamide)⁷⁾ など今までに多くの報告があるが、その効果には限界があり予後不良である²⁾。

進行軟部肉腫に対する doxorubicin 単独療法、CYVADIC 療法および ifosfamide + doxorubicin 療法での奏効率は、それぞれ23.3, 28.4, 28.1%と差はないことが報告されている⁴⁾。最近では Judson らが進行軟部肉腫に対する doxorubicin 単独療法と doxorubicin + ifosfamide 療法をランダム化第3相比較試験で比較し、無増悪生存期間の中央値は、それぞれ4.6カ月と7.4カ月と有意に doxorubicin + ifosfamide 群で長い、全生存期間の中央値は、それぞれ12.8カ月と14.3カ月と差がないことを報告している⁵⁾。また Italiano らは、進行脂肪肉腫に対する化学療法は高分化と脱分化脂肪肉腫の奏効率がそれぞれ13%と12%で差がなく、全群を対象とした非進展生存期間の中央値は4.6カ月、生存期間の中央値は15.2カ月と報告しており、組織型にかかわらず予後不良であることが示唆される¹⁰⁾。一方で進行 myxoid liposarcoma に対して doxorubicin + ifosfamide による化学療法を行った奏効率は54.5% (RECIST v1.1) で、全生存期間の中央値は31.3カ月、と比較的良好な報告もある¹¹⁾。

Pazopanib は血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 1, 2, 3, 血小板由来増殖因子 (PDGFR) α , β ならびに幹細胞因子受容体 (c-kit) に対し阻害作用を示す経口マルチキナーゼ阻害薬である⁸⁾。PALETTE study において進行軟部肉腫に対してプラセボと比較し pazopanib の無増悪生存期間の延長を示したことから⁹⁾、2012年11月から切除不能軟部肉腫に対して本邦で健康保険適応となった。この研究で無増悪生存期間の中央値はプラセボ群と pazopanib 群で1.6カ月から4.6カ月に有意に延長した⁹⁾。しかし全生存期間の中央値は10.7カ月から12.5カ月に延長したものの、統計学的に有意差はなかった⁹⁾。またこの進行軟部肉腫に対する pazopanib の全生存期間の成績は、先に紹介した軟部肉腫に対する化学療法のランダム化第3相試験⁵⁾と比較してほぼ変わらない。

PALETTE study の適格基準から脂肪肉腫は除外されている⁹⁾。これは先に行われた pazopanib の進行軟部肉腫に対する第2相試験で脂肪肉腫に対する十分な効果が示されなかったことが理由である⁸⁾。この第2相試験での投与12週時の無増悪生存率は、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、その他の悪性軟部腫瘍において、それぞれ44, 49, 39%であったのに対し、脂肪肉腫では

26%であった。しかしこの第2相試験に組み入れられた脂肪肉腫の症例数は19例と少なく、解析には限界がある。本邦では pazopanib の健康保険適応に脂肪肉腫が含まれており、当科では後腹膜脂肪肉腫の再発3例に対し pazopanib を使用した。

今回報告した3例ではともに pazopanib 内服によって局所再発腫瘍の増大抑制が認められた。Pazopanib の初期投与量は3例とも患者の体重や PS および年齢を参考に決定し、grade 3 以上の有害事象の出現で中止や減量再開が行われた。症例1では pazopanib 内服開始時にはすでに悪液質が進行しており、pazopanib の効果判定は困難であったが、腫瘍縮小を認めた。症例2では pazopanib 内服で PR と判定できる腫瘍縮小を認めたが、奏効期間は7カ月と短かった。症例3は2014年5月時点で内服を継続し SD を維持している。

先述したように後腹膜原発 myxoid liposarcoma の再発に対する doxorubicin + ifosfamide 療法は、54.5%と他の組織型に比較して高い奏効率が報告されている¹¹⁾。後腹膜原発脂肪肉腫に対する外科治療による成績は dedifferentiated や round cell に比べ、well differentiated や myxoid で疾患特異的生存率が有意に長いことが報告されており¹²⁾、myxoid liposarcoma は相対的に予後が良いことが示唆される。本症例では長期で病勢をコントロールできている症例3は myxoid liposarcoma であるが、症例3は再発に対し 1st-line で pazopanib が投与されており、良好な予後に影響した可能性も否定出来ない。

現時点で pazopanib は本邦では化学療法無効例に対してのみ保険適応が認められ、1st-line の有効性および安全性は確立していない。しかし、ifosfamide を含むレジメンでの化学療法は比較的有害事象が強く^{5,13)}、grade 3 以上の白血球減少、貧血、血小板減少がそれぞれ43, 35, 33%に出現し、さらに46%に grade 3 以上の発熱性好中球減少症が出現するとの報告がある⁵⁾。高齢者など化学療法の困難が予想される症例に対し比較的認容性の高い pazopanib の 1st-line での使用は今後の治療戦略の1つとして考慮しえる。

Pazopanib の有害事象として頻度の高いものでは、grade 3 以上の疲労、下痢、食欲不振、および高血圧がそれぞれ14, 5, 6, 7%と報告されている⁹⁾。自験例でも症例1では食欲不振、症例2では食欲不振、疲労、血小板減少、症例3では高血圧とそれぞれ grade 3 の有害事象が出現し pazopanib 減量の要因となった。しかし grade 4 の有害事象は3例ともに見られなかった。症例2では効果を認めていたものの有害事象のため減量を余儀なくされたため、有害事象を適切に管理できていれば減量せず効果を維持できた可能性がある。

本報告でわれわれは後腹膜脂肪肉腫の再発転移例に

対する pazopanib の比較的良好な治療成績を報告した。本邦では pazopanib の健康保険適応に脂肪肉腫が含まれており、今後の再評価が期待される。組織型による有効性の相違や、再手術や既存の化学療法との逐次療法の順序など、今後のさらなる評価が必要である。

結 語

後腹膜脂肪肉腫の再発転移3例に対する pazopanib の使用経験を報告した。腫瘍縮小効果は比較的良好であり、1例は長期に投与継続可能であった。症例数が少なく観察期間も短い³⁾、pazopanib の有効性が示唆された。本邦では pazopanib の保険適応に脂肪肉腫が含まれており、今後の再評価が期待される。

文 献

- 1) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会編:平成19年度全国悪性軟部腫瘍登録一覧表. 28-29, 2007
- 2) Pirayesh A, Chee Y, Helliwell TR, et al.: The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* **27**: 491-497, 2001
- 3) Elias A, Ryan L, Aisner J, et al.: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, darabazine (MAID) regimen for adults with advanced sarcoma. *Semin Oncol* **17**: 41-49, 1990
- 4) Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al.: Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* **13**: 1537-1545, 1995
- 5) Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al.: Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* **15**: 415-423, 2014
- 6) Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG, et al.: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep* **64**: 93-98, 1980
- 7) Schutte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al.: Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma: the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* **26**: 558-561, 1990
- 8) Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al.: Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* **27**: 3126-3132, 2009

- 9) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. : Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **379** : 1879–1886, 2012
- 10) Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, et al. : Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas : role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* **23** : 1601–1607, 2012
- 11) Katz D, Boonsirikamchai P, Choi H, et al. : Efficacy of first-line doxorubicin and ifosfamide in myxoid liposarcoma. *Clin Sarcoma Res* **2** : 2, 2012
- 12) Singer S, Antonescu CR, Reidel E, et al. : Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* **238** : 358–370, 2003
- 13) Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. : Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* **34** : 339–347, 2008

(Received on July 28, 2014)
(Accepted on December 9, 2014)