

eribulin が著効した後腹膜脱分化型脂肪肉腫の一例

宗像水光会総合病院泌尿器科¹⁾ 産業医科大学医学部泌尿器科学講座²⁾ 産業医科大学病院病理部³⁾

水嶋 唯*¹⁾ 富崎 一向²⁾・寺戸三千和¹⁾・稲富久人¹⁾・湊 晶規²⁾

原田健一²⁾・藤本直浩²⁾・原田佳和³⁾・島尻正平³⁾・中山敏幸³⁾

(受付日: 2023 年 3 月 2 日, 受理日: 2023 年 3 月 23 日)

抄録:

症例は 51 歳, 男性。近医での腹部超音波検査にて右腎に接する後腹膜腫瘍を疑われたため, 精査加療目的に当院紹介となった。初診時, 造影 CT 検査にて右後腹膜腔に最大 10 cm の内部に壊死を伴う腫瘍を認めた。後腹膜悪性軟部腫瘍と診断し, 後腹膜腫瘍摘除術を施行した。病理組織学的検査では, HE 染色で大小不同や核型不整など多形性を有する腫瘍細胞の密な増殖と粘液腫状間質を背景にした腫瘍細胞のびまん性増殖を認めた。免疫染色では MDM2 および CDK4 が陽性の所見を認め, 脱分化型脂肪肉腫と診断した。術後補助療法は施行せず, CT 検査による経過観察を行っていたところ, 術後 5 カ月目に局所再発を認めたため, AI (doxorubicin, ifosfamide) 療法を 2 コース施行するも効果を認めなかった。二次治療として eribulin 療法を 6 コース施行したところ, 腫瘍の消失を認め, complete response (CR) と判断した。その後も eribulin 療法を継続し, 治療開始 23 カ月が経過した現在も CR を維持している。

(西日泌尿. 85 : 371-375, 2023)

キーワード: eribulin, 脱分化型脂肪肉腫, 後腹膜腫瘍

緒言

転移のない後腹膜肉腫に対する治療は手術による完全切除が最も推奨される治療である。一方で切除不能や転移を有する後腹膜肉腫に対しては薬物療法が行われることが多いが, 確立したレジメンは存在しない。我々は後腹膜脱分化脂肪肉腫の術後局所再発に対し, 1 次療法として AI 療法を行うも効果を認めず, 2 次治療として施行した eribulin 療法が著効し, 長期間効果を維持し得た症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症例

患者 35 歳, 男性

主訴 腹部超音波検査による腫瘍指摘

現病歴 維持透析を施行している病院での定期検査として施行された腹部超音波検査で, 右後腹膜に腫瘍を指摘され, 精査加療目的に当科紹介となった。

既往歴 高血圧症, 慢性腎不全 (維持透析), 心房細動, C 型慢性肝炎, 胃潰瘍, 糖尿病, 糖尿病性網膜症

初診時現症 胸腹部病理学的所見に異常なし

家族歴 特記事項なし

血液学的検査所見 WBC $3.5 \times 10^3 / \mu\text{l}$, HGB 12.4 g/dl, PLT $214 \times 10^3 / \mu\text{l}$, CRP 0.99 mg/dl, Cre 6.04 mg/dl, eGFR 8.68 ml/分/1.73 m²

画像検査所見 腹部造影 CT 検査で右後腹膜に $7 \times 7 \times 10$ cm 大の内部が不均一に造影される境界明瞭な腫瘍を認め, 背側では腸腰筋に広く接していた (Fig. 1)。

経過 後腹膜悪性軟部腫瘍と診断し, 開腹による後腹膜腫瘍摘出術を施行した。手術時間は 2 時間 19 分, 出血量 180 ml であった。腫瘍背側で腸腰筋との癒着を認めたため, 同筋膜を合併切除した。腫瘍重量は 420 g で腫瘍は被膜で覆われており, 断面は黄白色であった (Fig. 2)。

病理組織学的検査の結果, HE 染色では, 大小不同や核型不整など多形性を有する腫瘍細胞の密な増殖と, 粘液腫状間質を背景にしたびまん性増殖を認めた。免疫染色では MDM2 および CDK4 が陽性であった。腫瘍周囲の脂肪組織には浸潤を認めず断端陰性であった (Fig. 3)。

* 〒 811-3298 福岡県福津市日蔭野 5-7-1
TEL 0940-34-3111, FAX 0940-43-5981
E-mail y-mizushima@med.uoeh-u.ac.jp

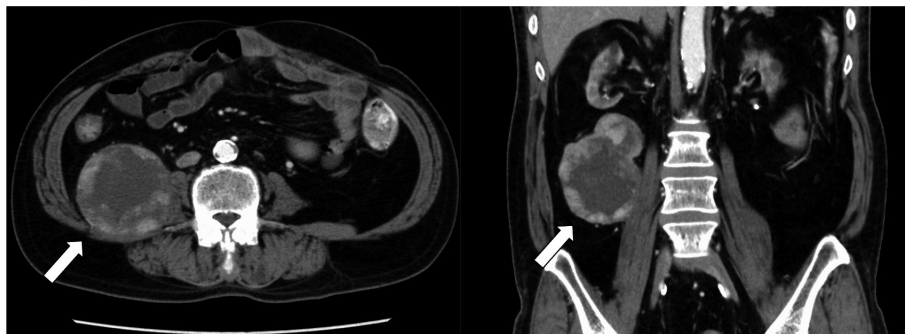


Fig. 1 Abdominal computed tomography scan shows a $7 \times 7 \times 10$ cm mass nonhomogeneous enhancement within the right retroperitoneum.



Fig. 2 Macroscopic appearance of the surgical specimen.

術後補助療法は施行せず、腹部 CT 検査による経過観察を施行していたところ、術後 5 カ月後に右後腹膜に最大径 2 cm の複数の結節影を認め、局所再発と診断した (Fig. 4A)。治療として AI 療法 (doxorubicin 30 mg/m^2 1, 2 日目, ifosfamide 2.5 g/m^2 day 1~3 日目, 1 コース: 3 週) を 2 コース施行したが、再発腫瘍は増大を認めた (Fig. 4B)。二次治療として eribulin 療法 (1.1 mg/m^2 , 1, 8 日目, 1 コース: 3 週) を開始した。eribulin 療法 2 コース施行後の CT 検査で腫瘍の著明な縮小を認めたため (Fig. 4C), eribulin 療法を継続したところ、6 コース終了時点で腫瘍の消失を認め CR と診断した (Fig. 4D)。なお、eribulin の有害事象としては初回コースで Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 の好中球減少を認めたため G-CSF 製剤を要したが、次コースからは eribulin の投与量を減量 (0.7 mg/m^2) することにより好中球減少を含め有害事象を認めなかった。その後 eribulin 療法を継続し、23 カ月経過した現在も CR を維持している。

考 察

転移のない後腹膜悪性軟部腫瘍に対する治療は外科的完全切除が原則であるが、脂肪肉腫の局所再発率は 40~80% と高いことが報告されている¹⁾。また切除不能、転移症例に対しては、粒子線治療とともに薬物療法が推奨されている。

悪性軟部腫瘍に対する薬物療法としては doxorubicin 単剤、もしくは ifosfamide 等との併用療法が多く報告されているが²⁻⁶⁾、奏効率は doxorubicin 単剤で 20~23.3%, 併用で 28.1~34% と報告されており、その効果は限定的である^{3,7)}。脱分化型脂肪肉腫における主に doxorubicin を中心にした化学療法に関する報告でも奏効率 13% と低い結果であった⁸⁾。本症例でも AI 療法を 2 コース施行したものの効果を認めなかった。

また、悪性軟部腫瘍に対する 2 次薬物療法については、コンセンサスの得られたレジメンは存在しない。2 次薬物療法に用いる薬剤として本邦では pazopanib, trabectedin, eribulin の 3 剤が保険収載されている。Pazopanib は泌尿器科領域においては、腎細胞癌の薬物療法にも用いられるが、Phase III 試験において progression-free survival (PFS) の延長はみられたものの対象となった症例における組織型に脂肪肉腫が含まれていなかった⁹⁾。また、脂肪肉腫を含む悪性軟部腫瘍を対象とした単アーム試験では 6 カ月時点での腫瘍制御率が 39%, PFS 中央値 4.4 カ月, overall survival (OS) 中央値 12.2 カ月であったことが報告されている¹⁰⁾。

Trabectedin は中心静脈からの投与が必要な転写因子機能阻害薬である。脂肪肉腫を対象に含む Phase II 試験において、trabectedin 群は BSC 群と比較して有意に PFS と OS の延長が示されている¹¹⁾。一方で dacarbazine と比較した報告では PFS の延長を認めたものの、OS については有意な差を認めなかった¹²⁾。

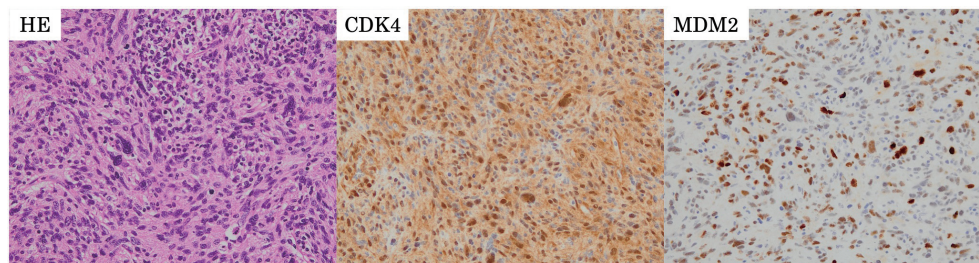


Fig. 3 Microscopic appearance of the surgical specimen. (×400)

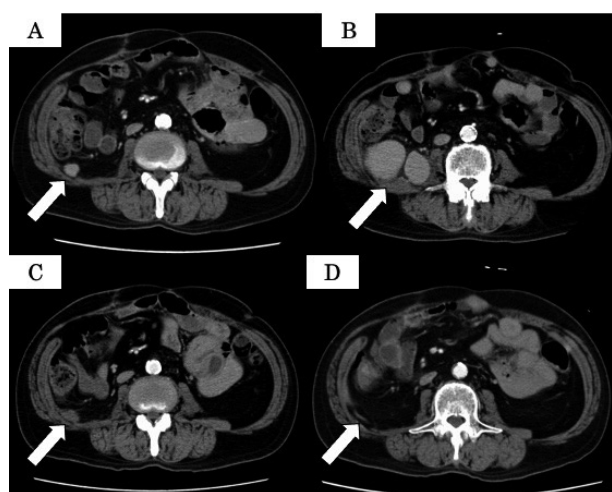


Fig. 4 Abdominal CT scan

- A : Recurrence during the 5 months after surgery.
 B : Tumor growth was observed after 2 cycles of doxorubicin plus ifosfamide therapy.
 C : Remarkable tumor shrinkage was observed after 2 cycles of eribulin therapy.
 D : Complete response was seen after 6 cycles of eribulin therapy.

Eribulin はチューブリンの重合阻害による微小管阻害薬での一種であり、Phase III 試験において、eribulin 群は dacarbazine 群と比較し、PFS と OS ともに有意な延長を認めたことが報告されている¹²⁾。また本報告では対象に脂肪肉腫を 33 % 含んでおり、サブグループ解析で脂肪肉腫症例における eribulin の dacarbazine に対する優越性が報告されている¹³⁾。本邦においても悪性軟部腫瘍に対する eribulin の効果を検討した Phase II 試験において、全組織型のうち脂肪肉腫に最も高い有効性を認めたことが報告されている¹⁴⁾。

我々は 2 次治療として、脂肪肉腫を含む悪性軟部腫瘍に有効性が示されている trabectedin と eribulin を選択肢に挙げたが、より末梢静脈からの投与が可能な eribulin を選択した。

脱分化型脂肪肉腫に対する eribulin 療法を施行された症例は、我々が検索し得る限り 10 例存在するが¹³⁻¹⁸⁾、それらおよび先述した RCT を含め CR を得た症例は報告されていない。また先述の RCT での PFS は 2.9 カ月¹³⁾、症例報告のうち奏功を認めた 2 例における奏功期間は 13 カ月¹⁴⁾、5 カ月であった¹⁵⁾。一方で、本症例では CR を得られたばかりか、その効果を 23 カ月間維持しており非常に稀な治療経過であると思われる。

Eribulin の有害事象としては骨髄抑制、末梢神経障害、肝機能障害、間質性肺炎、脱毛、嘔気、口内炎、味覚障害、疲労感などがあるが、本症例では、初回投与期間中に CTCAE Grade 3 の好中球減少を認めるも、減量により有害事象をコントロールし、長期の安全な治療継続が可能であった。以上のことから、eribulin 療法は初回薬物療法不応性の脂肪肉腫に対する 2 次療法として、有用な治療選択肢の一つであると考えられる。

結 語

後腹膜脱分化型脂肪肉腫の術後局所再発に対し、2 次療法として施行した eribulin 療法が著効し、長期効果を維持し得た一例を経験したので、文献的考察とともに報告した。

文 献

- 1) Daral, K. M. et al.: Diagnosis and management of lipomatous tumors. *J. Surg. Oncol.* **97**: 298-313, 2008.
- 2) Elias, A. et al.: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (MAID) regimen for adults with advanced sarcoma. *Semin. Oncol.* **17**: 41-49, 1990.
- 3) Santoro, A. et al.: Doxorubicin versus CYVAD-IC 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.
- 4) Judson, I. 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.
 - 5) Yap, B. S. et al.: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat. Rep.* **64**: 93–98, 1980.
 - 6) Schutte, J. 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.
 - 7) Edmonson, J. H. et al.: Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* **11**: 1269–1275, 1993.
 - 8) Italiano, A. et al.: Advanced well differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol.* **23**: 1601–1607, 2012.
 - 9) Van der Graaf, W. T. et al.: EORTC soft tissue and bone sarcoma group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* **379**: 1879–1886, 2012.
 - 10) Samuels, B. L. et al.: Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer.* **123**: 4640–4647, 2017.
 - 11) Kawai, A. et al.: Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* **16**: 406–416, 2015.
 - 12) Demetri, G. D. et al.: Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J. Clin. Oncol.* **34**: 786–793, 2016.
 - 13) Demetri, G. D. et al.: Activity of eribulin in patients with advanced liposarcoma demonstrated in a subgroup analysis from a randomized phase III study of eribulin versus dacarbazine. *J. Clin. Oncol.* **35**: 3433–3439, 2017.
 - 14) Kawai, A. et al.: Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **47**: 137–144, 2017.
 - 15) Sbrana, A. et al.: Dedifferentiated liposarcoma: when eribulin can make the difference. *Future Oncol.* **16**: 21–24, 2019.
 - 16) Paioli, A. et al.: Experience with eribulin in pretreated patients with advanced liposarcoma: a case series. *Future Oncol.* **16**: 25–32, 2019.
 - 17) Miano, S. T. et al.: A case of eribulin induced regression of liposarcoma of the left funiculus in a heavily pretreated patient. *Future Oncol.* **16**: 33–38, 2019.
 - 18) Tober, N. et al.: Long-term eribulin treatment in patients with a single kidney and retroperitoneal liposarcoma. *Future Oncol.* **16**: 5–8, 2019.

DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA DEMONSTRATING A COMPLETE
RESPONSE FOLLOWING SECOND-LINE ERIBULIN THERAPY : A CASE REPORT

YUI MIZUSHIMA, MICHIKAZU TERADO AND HISATO INATOMI

Department of Urology, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

IKKO TOMISAKI, AKINORI MINATO,
KENICHI HARADA AND NAOHIRO FUJIMOTODepartment of Urology, School of Medicine, University of
Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

YOSHIKAZU HARADA, SHOHEI SHIMAZIRI AND TOSHIYUKI NAKAYAMA

Department of Pathology, School of Medicine, University of
Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan**Abstract :**

A 51-year-old man with the chief complaint of abdominal pain visited his family doctor. Abdominal ultrasonography showed a large retroperitoneal mass, and the patient was then referred to our hospital.

Computed tomography (CT) scan demonstrated a large tumor ($7 \times 7 \times 10$ cm) with nonhomogeneous enhancement within the right retroperitoneum. We performed resection of the tumor under the diagnosis of a malignant soft-tissue tumor.

In the microscopic findings, HE staining showed pleomorphic tumor cells with irregular shaped nuclei. In addition, immunohistochemical staining showed that the tumor cells were positive for MDM2 and CDK4.

A diagnosis of dedifferentiated liposarcoma was made, and the surgical margin was reported as negative. Adjuvant treatment was not performed, and local recurrence was observed 5 months after surgery.

Combination chemotherapy comprising doxorubicin plus ifosfamide was performed, however, tumor response was not seen after two cycles. Eribulin therapy was then performed as a second-line treatment, and complete response was observed after 6 cycles of eribulin therapy. Tumor regrowth has not been seen in the 23 months since the eribulin therapy was started.

(Nishinohon J. Urol. **85** : 371-375, 2023)

key words : eribulin, dedifferentiated liposarcoma, retroperitoneal sarcoma
