

エリブリンが有効であった悪性末梢神経鞘腫瘍の1例

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

三原 悠*・長谷川 央・安川 流生・守安絵美佳・山元 敦史
清水龍太郎・西川 涼馬・寺岡 祥吾・山口 徳也・岩本 秀人
森 實修一・引田 克弥・本田 正史・武中 篤

(受付日: 2023 年 4 月 19 日, 受理日: 2023 年 11 月 8 日)

抄録:

症例は 79 歳, 男性。20XX 年 10 月に CT で後腹膜腔左側に 16 cm 大の腫瘍を指摘された。CT ガイド下生検で神経鞘腫と診断され, 20XX+1 年 1 月に開放後腹膜腫瘍摘除術を施行した。左腎および下行結腸を合併切除し, 腫瘍背側の筋組織の一部も腫瘍につけて切除した。病理結果は悪性末梢神経鞘腫瘍 (Malignant peripheral Sheath Tumor: MPNST) で, 切除断端は陽性であったが, 術後補助化学療法のエビデンスに乏しいことから経過観察とした。術後 7 カ月目に左腹腔内および左側腹部に局所再発を認め, ドキソルビン+イフォスファミド療法 (AI 療法) を導入するも 2 コースで PD となった。その後, パゾパニブを開始するも 2 カ月で再発病変の増大および腹膜播種を認めた。20XX + 2 年 1 月より 3rd line としてエリブリンを開始し, 1 コース終了後に局所病変の切除を施行した。術後にエリブリンを再開したところ, 腹膜播種は残存するも 7 カ月間にわたり Stable Disease (SD) を維持した。

エリブリンは 2016 年に進行または再発性肉腫に対して本邦で承認された微小管阻害薬である。後腹膜原発悪性末梢神経鞘腫瘍に対してエリブリンを使用した報告はない。前治療が短期間で Progressive Disease (PD) となった本症例において 3rd line として使用したエリブリンで 7 カ月間の SD が得られた稀な症例であるため報告する。

(西日泌尿. 86 : 85-89, 2023)

キーワード: 後腹膜腫瘍, 悪性末梢神経症腫瘍, エリブリン

緒 言

エリブリンは 2016 年に進行または再発性肉腫に対して本邦で承認された微小管阻害薬である。ダカルバジンとの比較において, 全生存期間の延長を認めるも, 無増悪生存期間は 2.6 カ月と限定的な効果であった。今回, 肉腫の術後再発に対する 3rd line として使用したエリブリンにより, 7 カ月間の SD を維持した稀な症例を経験したため報告する。

症 例

患者 79 歳, 男性

主訴 黒色便

既往歴 高血圧

家族歴 特記すべき事項なし

現病歴 20XX 年 10 月に黒色便を主訴に近医を受診した。CT で後腹膜腔左側に 16 cm 大の腫瘍を認め, 生検で神経鞘腫と診断された。同年 11 月に当科に紹介となり, 手術の方針となった。

初診時現症 身長 162 cm, 体重 55 kg, 体温 36.5 度, 血圧 112/58 mmHg, 脈拍 73 回/分

血液検査所見 血液検査: WBC $5.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, RBC $3.54 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 10.3 g/dL, Plt $358 \times 10^3/\mu\text{L}$, TP 6.8 g/dL, Alb 2.8 g/dL, T-Bil 0.3 mg/dL, AST 37 U/L, ALT 37 U/L, LDH 148 U/L, γ -GTP 49 U/L, ALP 207 U/L, BUN 12.6 mg/dL, Cre 0.69 mg/dL, eGFR 83.69 ml/分/1.73 m², CRP 10.37 mg/dL。

尿検査: RBC 1-4 /HPF, WBC 1/2-5 /HPF

画像検査所見 ダイナミック CT では後腹膜腔左側に左腎を取り巻くように不均一な造影効果を呈する 16 cm

* 〒683-8503 鳥取県米子市西町 86
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
E-mail y.mihara@tottori-u.ac.jp

大の腫瘤を認め (Fig. 1), MRI では左大腰筋や左腸骨筋への浸潤は否定的であったが (Fig. 2), 下行結腸は外方に圧排されており浸潤の可能性があった。

経過 後腹膜悪性神経鞘腫瘍もしくは神経鞘腫と診断し, 悪性軟部腫瘍を想定して左腎の合併切除を予定し, 横行結腸～下行結腸・腸腰筋に関しても癒着が強い場合には合併切除を行う予定とした。20XX+1 年 1 月に開放後腹膜腫瘍摘除術を施行した。

手術所見 仰臥位, 上腹部から臍を左に避けて正中切開しさらに臍上部より左側腹部に向かって横切開をおいた。手術時間は 7 時間 39 分, 出血量は 1200 ml, 摘出重量は 2080 g であった。下行結腸の癒着は高度で剥離困難であったため合併切除を要し, 横行結腸と S 状結腸を吻合した。脾・脾臓は癒着あるも剥離は可能であった。当初の予定通り左腎は合併切除し腫瘍背面の筋組織は一部腫瘍につける形で摘出した。肉眼的には残存腫瘍は確認できなかった。経過良好にて術後 14 日目に退院



Fig. 1 上腹部ダイナミック CT
後腹膜腔に不均一な造影効果を示す腫瘤を認める

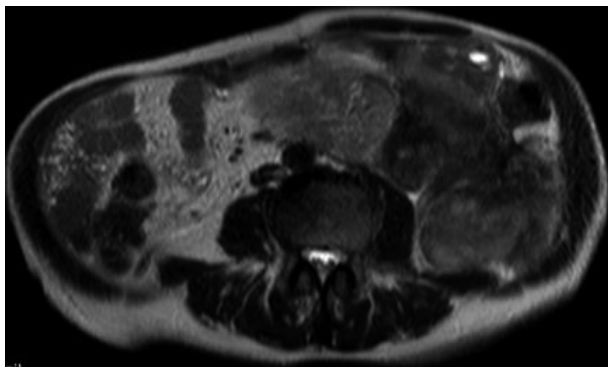


Fig. 2 上腹部 MRI (T2WI)
腫瘍と左大腰筋や左腸骨筋との境界は保たれている

した。

病理所見 摘出した組織は肉眼的には大きさ 17 × 17cm, 断面は黄白色～灰白色調であった (Fig. 3A)。組織学的には主に紡錘形の核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞が束状ないし不規則な配列で粗密を示しつつ増生していた (Fig. 3B)。

形態的には神経系腫瘍に類似し, かつ術前生検では S-100 蛋白陽性であった点なども勘案して最終的に MPNST と診断するに至った。腫瘍は周囲脂肪組織内に浸潤性に増生しており, 腫瘍背側と一部切除した筋組織の近傍で断端陽性であった。腫瘍と左腎および結腸は強固に癒着していたがこれらの臓器への直接浸潤は認めなかった。



Fig. 3A 摘出標本
大きさは 17 cm 大, 左腎 (赤矢印)・下行結腸 (青矢印) は合併切除を要し, 腫瘍背面の筋組織は一部腫瘍につける形で摘出した

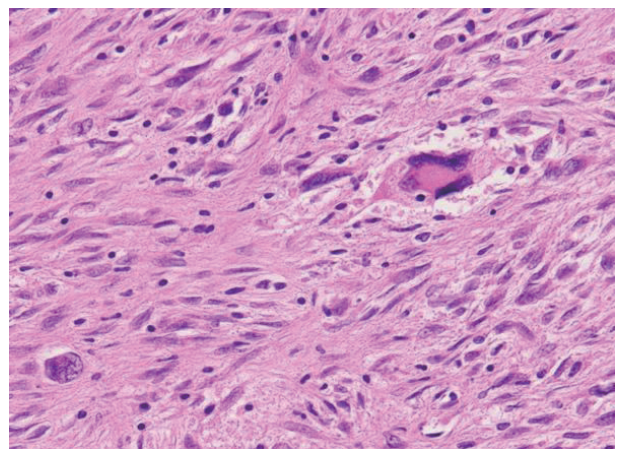


Fig. 3B 組織像 (HE 染色, 400 倍)
紡錘形の核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞が束状・不規則な配列で粗密を示しつつ増生している

遺伝子検査 マイクロサテライト不安定試験：陰性

経過 摘出標本は断端陽性であったが肉眼的には腫瘍は完全切除できていたため経過観察の方針とした。術後 7 カ月時点の CT で左腹腔内に 5 cm 大の腫瘍を認め再発と判断し、AI 療法を開始したが 2 コース終了後の CT では腫瘍は 10 % 増大していたためパゾパニブに変更した。パゾパニブ開始後 2 カ月後の CT で腫瘍は 30 % 増大しており PD と判断した。

腫瘍増大による腸閉塞の可能性が危惧されたため、腫瘍の再切除術と小腸合併切除を行なった。手術時に腹膜播種所見も認め、可及的に腫瘍を切除し MPNST の再発として矛盾しなかった。AI 療法およびパゾパニブによる治療効果は乏しく 20XX + 2 年 1 月より 3rd line としてエリブリンを導入した。最終的に 7 カ月 11 コース終了後の CT 時点では SD であったが、さらに 2 コース追加後の CT で腹腔内左側に新規病変を認めたため PD と判断し (Fig. 4)、トラベクテジンに変更した。しかし 8 コース終了後に新規病変は 67% 増大していたため PD と判断した。治療開始から 2 年 10 カ月後に病死された。

考 察

本邦では切除不能・進行例の悪性軟部腫瘍に対しての一次治療として、従来より AI 療法が行われてきたが、本邦の最新のガイドライン¹⁾ではドキシソルビシン単剤を推奨している。エリブリンは二次治療以降の治療選択肢とされ、ダカルバジン群との比較で、無増悪生存期間は 2.6 カ月と限定的な効果であったが、全生存期間は 13.5 カ月と有意な延長を認めた²⁾。

MPNST は全悪性軟部腫瘍のうち 5 ~ 10 % 程度と稀な疾患である³⁾。5 cm 以上での大きな腫瘍での 5 年生

存率は 16 % と予後不良な疾患とされる⁴⁾。

悪性軟部腫瘍の組織型としては、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋腫などが挙げられる。MPNST は外科的切除以外に全ての治療法に耐性を示し、切除不能、再発、転移例においては難治性の疾患とされる⁵⁾。

組織学的には MPNST は紡錘形の細胞で構成され、粗密配列、渦巻き状配列、血管周囲の細胞集簇などが特徴とされる⁶⁾。免疫染色では、S-100 蛋白が不均一または散在性に陽性を示すとされている⁷⁾。また、H3K27me3 の発現の低下が特徴である⁸⁾。

本症例では MPNST に対して 1st line として AI 療法を、2nd line としてパゾパニブを選択したが、いずれも開始からまもなく PD となった。Kroep ら⁹⁾の報告によれば、進行悪性軟部腫瘍における MPNST と他の組織型との比較では Overall Survival (OS)・Progression Free Survival (PFS) とともに有意差は認めなかった。しかし PFS の多変量解析においては治療が優位な予後因子として考えられ、MPNST に対しての AI 療法群の PFS は 26.9 週間と他のレジメン (ドキシソルビシン単剤、イフォスファミド単剤、シクロフォスファミド+ビンクリスチン+ドキシソルビシン+ダカルバジン) との比較で再発のリスクが低く、治療反応率が優れている傾向があった⁴⁾。ただ依然として MPNST 自体の報告数は少なく、有効な治療法は確立されていないが、現状はドキシソルビシン単剤あるいは AI 療法は切除不能・進行例の悪性軟部腫瘍に対する一次治療として最も効果のある治療法と考えられている⁹⁾。

エリブリンは微小管重合の阻害剤である。本薬剤は、腫瘍の血管リモデリングを促進し腫瘍細胞への血流と腫瘍微小環境を改善させ¹⁰⁾、腫瘍細胞の悪性度を低下させる可能性があるが¹¹⁾、なぜ PFS よりも OS の延長に効果的であるかは不明である¹²⁾。エリブリンとダカルバジン群とを比較した臨床試験におけるエリブリン投与開始からの OS の中央値が 13.5 カ月であったのに対し、本症例においては 21 カ月であった。また PFS においても臨床試験では中央値 2.6 カ月と限定的な効果であったのに対し、本症例においては 7 カ月と良好な結果であった。悪性軟部腫瘍においてエリブリンを使用した報告例はそのほとんどが脂肪肉腫に対してのものであり、検索範囲内で MPNST に対してエリブリンを使用した報告例は確認できなかった。本症例は一例報告であり、なぜエリブリンが有効であったかの詳細については言及できない。前治療において短期間で PD となった本症例において、3rd line として使用したエリブリンによって 7 カ月間の SD を得られたことは想定を上回る治療効果で

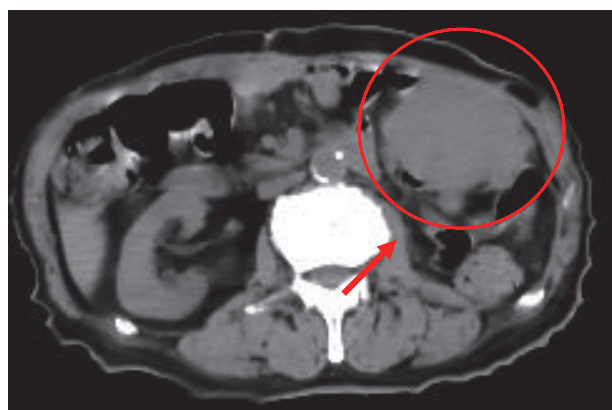


Fig. 4 腹腔内左側に新規病変を認めた (赤矢印、赤丸)

あった。今後は悪性軟部腫瘍において、MPNSTを含めた各種サブタイプ毎の至適治療法の確立に期待がもたれる。

結 語

後腹膜に発生したMPNSTに対して3rd lineとしてエリ布林を使用し7カ月間のSDを得た1例を経験した。MPNSTは稀な疾患であると同時に多くの化学療法に抵抗性を示し、未だ有効な治療法が確立されていないため、今後の症例数の蓄積が待たれる。

文 献

- 1) 『軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第3版』, 71-73
- 2) Schöffski, P. et al.: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. **387**: 1629-1637, 2016.
- 3) Weiss, S. W. et al.: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 2007.
- 4) Ducatman, B. S. et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*. **57**: 2006-2021, 1986.
- 5) Korfhage, J. and Lombard, D. B.: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: From Epigenome to Bedside. *Mol. Cancer Res*. **17**: 1417-1428, 2019.
- 6) Farid, M. et al.: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Oncologist*. **19**: 193-201, 2014.
- 7) Tsutomu Nomura, et al.: A case of malignant peripheral nerve sheath tumor in the auricle, *Journal of Japan society for head and neck surgery*. **29**: 59, 2019.
- 8) Miettinen, M. M. et al.: Histopathologic Evaluation of Atypical Neurofibromatous Tumors and Their Transformation into Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Neurofibromatosis 1 Patients - A Consensus Overview. *Hum. Pathol*. **67**: 1-10, 2017.
- 9) Kroep, J. R. et al.: First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann. Oncol*. **22**: 207-214, 2011.
- 10) Funahashi, Y. et al.: Eribulin Mesylate Reduces Tumor Microenvironment Abnormality by Vascular Remodeling in Preclinical Human Breast Cancer Models. *Cancer Sci*. **105**: 1334-1342, 2014.
- 11) Noriyuki Koyama, et al.: Clinical benefit of eribulin (Halaven®) in the treatment of advanced soft tissue sarcoma patients and the novel anti-tumor mechanisms, *Folia Pharmacologica Japonica* **148**: 329-333, 2016.
- 12) Edward Phillips, et al.: Efficacy of Eribulin in Soft Tissue Sarcomas. *Front Pharmacol*. **13**: 869754, 2022.

MALIGNANT PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMOR SUCCESSFULLY TREATED WITH ERIBULIN: A CASE REPORT

YU MIHARA, AKIRA HASEGAWA, RYUSEI YASUKAWA, EMIKA MORIYASU,
ATSUSHI YAMAMOTO, RYUTARO SHIMIZU, RYOMA NISHIKAWA,
SHOGO TERAOKA, NORIYA YAMAGUCHI, HIDETO IWAMOTO,
SYUICHI MORIZANE, KATSUYA HIKITA,
MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Department of Urology, Tottori University, Faculty of Medicine, Yonago, Tottori, Japan

Abstract :

The patient is a 79-year-old man. In October 20XX, CT showed a 16 cm tumor in the left retroperitoneum. A CT-guided biopsy revealed schwannoma, and an open retroperitoneal tumorectomy was performed in January 20XX+1. The left kidney and descending colon were resected together, and part of the muscle tissue on the dorsal side of the tumor was also resected along with the tumor. The patho-

logical result was a malignant peripheral nerve sheath tumor, and the resection margins were positive. Seven months after the operation, local recurrence was observed in the left abdominal cavity and left flank. After that, pazopanib was started, but after 2 months, an increase in recurrent lesions and peritoneal dissemination were observed. Eribulin was started as the 3rd line in January 20XX+2nd year, and local lesion resection was performed after completing the first course. Eribulin was restarted after the operation, and showed disease stability for 7 months, although peritoneal dissemination remained.

Eribulin is a microtubule inhibitor approved in Japan for advanced or recurrent sarcoma in 2016. There have been no reports of the use of Eribulin for retroperitoneal primary malignant peripheral schwannoma. It is a valuable experience that Eribulin, which was used as the 3rd line, achieved disease stability for 7 months in this patient, who developed PD after a short period of previous treatment.

(Nishinohon J. Urol. **86**: 85-89, 2023)

key words: retroperitoneal tumor, malignant peripheral neuropathic tumor, Eribulin
