

骨軟部腫瘍の診断・治療の進歩

Bone and Soft Tissue Tumors: Recent Progress in Diagnosis and Treatment

畠野 宏 史

Hiroschi HATANO

要旨

希少がんに分類される骨軟部腫瘍では、長らく新規治療薬が開発されていなかったが、2012年から2016年にかけて、軟部肉腫に対する3種類の治療薬が承認され、それらの治療成績が蓄積されてきている。また、骨軟部腫瘍領域における分子遺伝子学的研究の進歩により、従来の形態や発生母地を基にした病理組織分類から、遺伝子異常のタイプによる分類に流れが進んでいる。本稿では、骨軟部肉腫の診断、治療における最近の進歩について述べる。

はじめに

2020年は「WHO Classification of Tumours, Soft Tissue and Bone Tumors (WHO骨軟部腫瘍分類 第5版)」と本邦の「軟部腫瘍診療ガイドライン2020 (第3版)」が改訂され、骨軟部腫瘍の診断・治療に関する節目の年となった。悪性骨軟部腫瘍は多彩な組織型を有し、それぞれの症例数が少ないため、治療成績の評価が困難であったが、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) や骨軟部肉腫治療研究会 (Japanese Musculoskeletal Oncology Group: JMOG) などの全国規模の多施設共同研究によって、化学療法の効果について科学的な検証結果が集積してきている。また、近年、軟部肉腫に対する新薬も登場している。本稿では、骨軟部腫瘍の診断、治療に関する最近の知見について述べる。

I 骨軟部腫瘍の組織診断

骨軟部腫瘍領域における分子遺伝子学的研究が急速に発展しており、融合遺伝子などの遺伝子異常を基に腫瘍が分類されるようになってきた。改訂されたWHO骨軟部腫瘍分類における最も大きな変化は、軟部腫瘍と骨腫瘍から独立して「骨軟部組織発生未分化小円形細胞肉腫」の項目が新設されたことである¹⁾。この項目にはユーイング肉腫、EWSR1-non-

ETS融合遺伝子陽性肉腫、CIC遺伝子再構成肉腫、BCOR遺伝子異常肉腫が含まれている。また、軟部腫瘍では、NTRK遺伝子再構成紡錘形細胞腫瘍、EWSR1-SMAD3陽性線維芽細胞性腫瘍や表在性CD34陽性線維芽細胞腫瘍などの新規疾患が加わり、従来の形態や発生母地に由来する疾患名から遺伝子変異や免疫染色のマーカーを主眼とした疾患名となる方向に進んでいる。表1に骨軟部腫瘍における主な融合遺伝子を示す。このように骨軟部腫瘍には多数の特異的な融合遺伝子が存在し、診断確定にも有用である。組織診断のためにすべての遺伝子変異を検出できる検査体制とすることは、労力とコストを必要とするが、形態や免疫染色での診断には限界があり、骨軟部腫瘍を扱う施設では、できるだけ多くの遺伝子変異を検出できるような検査体制が整備されることが望まれる。

II 化学療法

1. 軟部肉腫に対する補助化学療法

四肢体幹限局の軟部肉腫に対しては広範切除を行うことが基本である。高リスクの軟部肉腫に対して手術に加えて補助化学療法を行うかどうかについては長年、議論が行われてきたが、近年、アドリアマイシン (ADM) + イフォスファミド (IFM) 療法の有効性についてのエビデンスが蓄積されてきている。

表1 骨軟部腫瘍における主な融合遺伝子

腫瘍の組織型	融合遺伝子
Alveolar rhabdomyosarcoma	PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1
Alveolar soft part tumor	ASPL-TFE3 PRCC-TFE3
Angioamatoid fibrous histiocytoma	EWSR1-CREB1 EWSR1-ATF1 FUS-ATF1
Angiofibroma of soft tissue	AHRR-NCOA2 GTF2I-NCOR2
Aneurysmal bone cyst	CDH11-USP6
CIC-rearranged sarcoma	CIC-DUX4
Chondroma of soft tissue	HMGA2-LPP
Clear cell sarcoma	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
Dermatofibroma protuberance	COL1A1-PDGFB
Desmoplastic small round cell tumor	EWSR1-WT1
Epithelioid hemangioendothelioma	WWTR1-CAMTA1
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	EWSR1-NR4A3 TAF15-NR4A3
Ewing sarcoma	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-ETV1 EWSR1-ETV4 EWSR1-E1AF EWSR1-FEV FUS-ERG FUS-FEV
Mesenchymal chondrosarcoma	HEY1-NCOA2
Infantile fibrosarcoma	ETV6-NTRK3
Inflammatory myofibroblastic tumor	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK ATIC-ALK
Lipoblastoma	COL1A1-PLAG1 HAS2-PLAG1
Lipoma	HMGA2-LPP HMGA2-RDC1
Low grade fibromyxoid sarcoma	FUS-CREB3L1 FUS-CREB3L2
Myoepithelioma of soft tissue	EWSR1-PBX1 EWSR1-POU5F1 EWSR1-ZNF444
Myxoid liposarcoma	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3
Nodular fasciitis	MYH9-USP6
Pseudomyogenic hemangioendothelioma	SERPINE1-FOSB
Sarcoma with BCOR genetic alteration	BCOR-CCNB3
Solitary fibrous tumor	NAB2-STAT6
Synovial sarcoma	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4
Tenosynovial giant cell tumor	CSF1-COL6a3

1) JCOGの骨軟部腫瘍グループで軟部肉腫を対象として最初に実施された単群の第II相試験であるJCOG 0304「高悪性度非円形細胞軟部肉腫に対するIFM, ADMによる術前術後補助化学療法の第II相試験」が2004年3月から

2008年9月までに72人が登録され, 2019年に登録終了後10年の長期追跡結果が解析された²⁾。その結果, 10年のprogression-free survival (PFS) は65.7%であり, 5年経過以降の増悪症例はなかった。Overall survival (OS) は78.1%と良好で, 後述のヨーロッパ諸国で行われたhistology-tailored chemotherapy (組織別化学療法) の試験における標準治療AI armにおけるOSとほぼ同等であった。

- 2) イタリア, スペイン, フランス, ポーランドにおいてアントラサイクリン系薬剤+IFM療法と, 組織別化学療法を比較したランダム化第III相試験が施行された³⁾。これは四肢・体幹発生の高リスクの軟部肉腫を対象に, 術前3コースのみのアントラサイクリン系薬剤+IFM療法を標準療法とし, 組織別のレジメン [高悪性粘液型脂肪肉腫: トラベクテジン, 平滑筋肉腫: ゲムシタビン (GEM) + ダカルバジン (DTIC), 滑膜肉腫: high-dose prolonged-infusion of IFM, 悪性末梢神経性腫瘍: エトボシド (VP16) + IFM, 未分化多型肉腫GEM+ドセタキセル (DOC)] を比較した研究である。2011年から2016年までに435例が登録され, 2020年のfinal reportで, 60か月でのOSはアントラサイクリン系薬剤+IFM療法76%, 組織別化学療法群66%で有意差を認めたことが報告された。
- 3) JCOG1306「高悪性度非円形細胞肉腫に対するADM, IFMによる補助化学療法 (AI) とGEM, DOCによる補助化学療法 (GD) とのランダム化第II/III相試験」は本邦初の限局性軟部肉腫に対するランダム化2/3相試験であり, 2014年2月から2018年9月まで143例が登録された。登録終了後5年に最終解析が行われる予定であるが, 2019年12月の2回目の中間解析の結果ではGD療法の非劣性が否定されている⁴⁾。

これらの臨床試験の結果から, AI療法は組織別化学療法やGD療法より優れており, 四肢・体幹発生の高リスクの非円形細胞軟部肉腫に対する標準補助療法としての地位が維持されていると判断される。

2. 軟部肉腫進行例に対する抗がん剤

軟部肉腫に対する新規抗がん剤は長らく登場していなかったが, 2012年から2016年にパゾパニブ, トラベクテジン, エリブリンが, 軟部肉腫の進行例に対する薬剤として承認された。これらの薬剤は2018年のESMOのガイドライン⁵⁾でも軟部肉腫の進行例に対する使用が推奨されている。

- 1) パゾパニブ

パゾパニブはVEGF receptor-1, -2, -3, PDGF receptor- α , - β , c-kitに対して阻害作用を示す経口のマルチキナーゼ阻害薬である。悪性軟部腫瘍に対する初の分子標的治療薬として2012年9月に承認された。アントラサイクリン系薬剤での治療歴を有する18歳以上の転移性軟部肉腫に対してパゾパニブとプラセボを比較する二重盲検第III相国際共同試験(PALETTE)で、主要評価項目であるPFSはパゾパニブ群4.6か月、プラセボ群1.6か月でパゾパニブ群が有意に優れていた⁶⁾。パゾパニブ群の奏効率はPR 6%であった。OSはパゾパニブ群12.5か月、プラセボ群10.7か月で有意差はなかった。本邦ではパゾパニブの製販後試験として進行転移性軟部肉腫に対する治療効果の解析が行われ、奏効率はPR 8.3%、SD 47.4%であり、PFSは15.4週、OSは11.2か月でPALLETE試験とほぼ同等と報告された⁷⁾。また、PALLETE試験で除外されていた脂肪肉腫の中で脱分化型脂肪肉腫に対する有効性も示唆されてきている⁸⁾。これらの結果から、パゾパニブは進行転移性軟部肉腫に対する重要な薬剤として使用されるようになっている。

2) トラベクテジン

トラベクテジンはDNAのminor grooveに結合することでDNAの構造変化を生じ、転写因子やDNA結合蛋白の結合を阻害し、また、ヌクレオチド除去修復機能を誘導し、アポトーシスを誘導すると考えられている抗悪性腫瘍薬で2015年9月に製造販売が承認された。前治療に抵抗性となった脂肪肉腫と平滑筋肉腫(L-Sarcoma: liposarcoma or leiomyosarcoma)に対して、トラベクテジンとDTICを比較した多施設共同ランダムマイズ第III相試験が行われ、PFSはトラベクテジン群4.2か月、DTIC群1.5か月でトラベクテジン群が有意に優れていた⁹⁾。なお、OSに関しては有意差がなかった。また、トラベクテジンが融合遺伝子の転写因子としての機能を阻害することによってがん関連遺伝子の発現を調節している可能性が報告されており、Kawaiらは進行例の融合遺伝子関連軟部肉腫に対して、トラベクテジン投与群とbest supportive care (BSC) 群にランダム割り付けしトラベクテジンの治療効果を検証した¹⁰⁾。この結果、トラベクテジン投与群ではPFS中央値が5.6か月に対してBSCでは0.9と有意にPFSを延長した。OSはトラベクテジン投与群17.7か月、BSC 12.2か月で有意差はなかった。また、Takahashiらは、粘液型脂肪肉腫では他の融合遺伝子関連軟部肉腫よりもPFSが延長しており、粘液型脂肪肉腫に対してトラベクテジンは特に優れた有効性があることを報告した¹¹⁾。

3) エリブリン

進行または再発性のL-Sarcomaに対してエリブリンとDTICをランダム化割り付けして効果を比較し

た国際共同試験が行われ、OSについてはエリブリン群13.5か月、DTIC群は11.5か月と有意に改善したことが報告された¹²⁾。PFSはいずれも2.6か月で差はなかった。サブグループ解析では脂肪肉腫で効果が高く、その中でも脱分化型脂肪肉腫でOSの改善が顕著であった。もともとエリブリンは「手術不能または再発乳がん」で認可されていたが、このデータをもとに、2016年2月に本邦では軟部肉腫のすべての組織型に対して承認された。本邦で行われた製販後試験の結果ではobjective response rate, disease control rate, clinical benefit rateはL-Sarcomaでは5.4%, 49.6%, 18.6%, Non-L-type-Sarcomaでは10.3%, 32.0%, 16.5%であり、いずれのタイプに対しても抗腫瘍効果が期待できると報告されている¹³⁾。

3. 骨肉腫に対する化学療法

骨肉腫の化学療法については1970年代にADM, 大量メトトレキセート(MTX)が使用されるようになり、5年生存率がそれまでの10-20%から40-50%に改善した。その後、1980年代にシスプラチン(CDDP), 1990年代にIFMが導入された。大量MTX, ADM, CDDPの3剤によるMAP療法にIFMを加える工夫によって5年生存率は60-80%程度まで改善した¹⁴⁾。2005年から2011年に、新たな予後改善効果が期待される薬剤の効果を判定するために、欧米の17か国で2260人の骨肉腫患者を登録した大規模国際臨床試験(EURAMOS-1)が行われた¹⁵⁾。この試験では、術前には標準治療であるMAP療法を行い、術後は、切除組織の効果判定でgood responderの場合には標準治療であるMAP継続、または、MAPにインターフェロン α を追加する試験治療にランダム割り付けされる。一方、poor responderの場合にはMAP継続、またはMAPにIFO+VP16を追加した試験治療にランダム割り付けされ、それぞれ比較検討された。しかし、いずれのグループでも試験治療の優位性は認められないという結果に終わっている。このように、骨肉腫患者のさらなる予後改善効果が期待できる新規薬物療法の開発は進んでいないのが現状である。本邦ではMAP療法に対するpoor responderにおけるIFM追加の優位性を検証する目的にJCOG0905が2010年から2020年まで登録され、現在、解析結果を待っている段階である。

III ゲノム医療

1. がん遺伝子パネル検査

2019年6月から、がん遺伝子パネル検査が保険収載され、本邦でのがんゲノム医療が開始された。この対象は「標準治療がない固形がん患者または局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者」であり、肉腫も対象となる。しか

し、NCC Oncopanel検査を用いて遺伝子パネル検査の有用性を検討した臨床研究「TOP-GEAR project」では187症例（そのうち肉腫は42例で全体の22%）が解析されたが、治療選択に有用なactionable gene aberrationは上皮性悪性腫瘍で65.5%、肉腫では33.3%（14例）と、肉腫で有意に少なかったことが報告された¹⁶⁾。また、実際に遺伝子異常に対応した薬物治療を受けたのは肉腫全体のうち2例（4.7%）のみであり、肉腫においては治療につながる遺伝子異常が少なく、遺伝子パネル検査の有用性は今のところは限定的と考えられている。

2. 特定のバイオマーカーに基づく、がん種を問わない治療薬

2018年12月、免疫チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブが高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形がんに対して承認された。また、NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対して抗悪性腫瘍薬エヌトレクチニブが承認されるなど特定のバイオマーカーに基づく、がん種や組織型を問わない臓器横断的な治療薬が承認されてきている。しかし、軟部肉腫におけるMSI-Highの頻度は0-5%程度と報告されており¹⁷⁻¹⁸⁾、ペムブロリズマブが適応となる症例は限定的と思われる。一方、軟部肉腫のうち、乳児型線維肉腫(IF)ではNTRK融合遺伝子¹⁹⁾、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍(IMT)ではNTRK, ALK, ROS1の融合遺伝子陽性率が比較的高く²⁰⁾、エヌトレクチニブの効果が期待される。しかし、IFやIMTの発生頻度は極めて低く、本薬剤の恩恵にあずかれる症例は軟部肉腫全体から見るとやはり限定的と思われる。

様々な研究からも、骨軟部肉腫における1腫瘍あたりの遺伝子変異数は、他の固形がん比べて少ない²¹⁾が、一方で、肉腫ではおよそ300種類の融合遺伝子が存在するとされており、ドライバーとなる融合遺伝子に選択的に効果を発揮する薬剤が開発されれば、今後、肉腫の治療成績は大きく変わるものと思われる。

IV 手術治療

1. 腫瘍切除

悪性骨軟部腫瘍の治療は、切除が基本であり、腫瘍周囲の正常組織を含めた広範切除を行うことが必要である。MRIやPET-CTの発達により、腫瘍の局在や反応層の広がり、スキップ病変などの正確な把握が可能になり、至適切除範囲の決定が可能となってきた。また、骨腫瘍ではナビゲーションシステムを用いて、術前計画どおりの切除縁をミリ単位で確保することが可能になってきている。骨軟部肉腫外科研究会において、日本整形外科学会の骨・軟部肉腫切除評価法に従って評価した症例が集積され、四

肢・体幹の骨軟部肉腫の手術療法における局所制御率が検討されている²²⁾。それによると、初診時転移のない軟部肉腫の初回治療の局所制御率は、平滑筋肉腫が98%、脂肪肉腫と滑膜肉腫が95%と良好であるが、粘液線維肉腫・未分化多形肉腫では、79%であったとされている。粘液線維肉腫・未分化多形肉腫のように浸潤性の発育傾向がある腫瘍では、他の組織型と比べると局所制御率が劣っており、どの程度広範に切除するのが適切かは現在も議論が続いている。粘液線維肉腫・未分化多形肉腫以外の高悪性軟部肉腫では、骨・軟部肉腫切除評価法によるwide-2 cm以上、低悪性では、wide-1 cm以上のマージンが確保できれば、局所制御率が90%以上であることがわかっており、これらのマージンを確保できるように術前計画を立てるよう推奨されている。

一方、腫瘍の存在部位によっては重要な神経や血管も合併切除しないと広範切除を達成できず、結果的に患肢の機能を大きく損失してしまうこともあり得る。その場合、重要組織に近接する部位だけ辺縁切除とし、放射線治療を併用することで、広範切除と同等の局所制御率が得られるとされており、放射線照射は切除縁を縮小する有効な補助療法と考えられている²³⁾。

2. 切除後の再建

腫瘍切除後の欠損に対する再建に関しても、マイクロサージャリー技術や腫瘍用人工関節の発展によって患肢温存率も上昇している。また、腫瘍ごと切除した骨を一旦体外に取り出し、凍結や照射による殺腫瘍細胞処理をしたうえで骨欠損部に戻して再建する再生処理骨と呼ばれる方法が開発され、本邦では広く行われている。自家処理骨であり、解剖学的な適合性がよいこと、allograftと異なり、HIVや肝炎などの感染症のリスクがないこと、いったん骨癒合が得られれば、人工関節と異なり、ゆるみや破損の心配がなく、遅延性の感染のリスクが低いなどの利点がある。関節を含む症例では照射による軟骨へのダメージで関節の圧潰を生じてしまうため使用できないが、骨幹部の腫瘍では治療成績も良好で一般的に使用されている。当院および新潟大学の骨軟部腫瘍グループでは主に照射骨を再建に利用しており、良好な術後患肢機能が得られ、照射骨からの再発も認めていない²⁴⁾。

人工関節については、感染対策として、シルバー²⁵⁾やヨード²⁶⁾などでインプラント表面を抗菌コートすることによって感染リスクを低減させる可能性が示唆されている。本邦ではまだ一般的には使用できないが、治療成績の集積がなされている。

V 重粒子線治療

重粒子線治療は2016年4月に保険収載され、現

在、「切除不能な骨軟部腫瘍」に対して保険適応となっている。重粒子線の稼働施設も年々増え、本邦では現在6施設(千葉県千葉市、兵庫県たつの市、群馬県前橋市、佐賀県鳥栖市、神奈川県横浜市、大阪府大阪市)が稼働している。重粒子線治療の適応例が増加しているが、特に、仙骨脊索腫は、重粒子線の対象となる症例が多い疾患である。それは、仙骨は解剖学的に切除が非常に困難な部位であること、高齢者に多いこと、切除した場合でも再発率が高く、また、S2レベル以上の切除では、膀胱直腸障害を中心とする様々な重篤な合併症が出現するためである。この仙骨脊索腫に対する重粒子線治療では、5年、10年の局所制御率は77.2%、52.0%、5年、10年のOSは81.8%、66.8%、5年、10年のDisease-free survivalは50.3%、31.3%であったと報告されている²⁷⁾。Nishidaらは仙骨脊索腫に対する手術療法と重粒子線の治療成績を比較し²⁸⁾、重粒子線治療は局所制御や術後の膀胱直腸機能、心理面の評価において手術より優れており、仙骨脊索腫に対する有用な治療法であると述べている。その他にも、骨軟部腫瘍のうち骨盤や脊椎などにおける切除困難例、高齢や合併症による手術困難例を中心に重粒子線治療が行われている。疾患別の5年局所制御率は、骨肉腫62%、軟骨肉腫53%、軟部肉腫65%であったと報告されている²⁹⁾。

おわりに

- ・骨軟部肉腫は、他のがん種と比べて発生頻度が少なく、希少がんに分類されている。大規模な臨床研究が困難であったが、JCOG、JMOGなどの研究組織が整備され、全国的な多施設共同研究が進められている。
- ・日本では超高齢化社会を反映し、20年前と比べると70歳以上の軟部肉腫症例の割合が約2倍に増加している³⁰⁾。高齢化に伴って、様々な合併症を抱える患者も増加しており、できるだけ侵襲が少なく、患肢機能の温存ができる治療法の開発が求められる。
- ・軟部肉腫では多種類の融合遺伝子の存在が明らかになってきおり、これらの融合遺伝子をターゲットとした新規治療薬の開発が期待される。

文献

- 1) The WHO Classification of Tumours Editorial Board: Undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue. *Soft Tissue and Bone Tumors*. 5th ed. p321-335. IARC. 2020.
- 2) Tanaka K, Mizusawa J, Naka N, et al: Ten-year follow-up results of perioperative chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for high-grade soft-tissue sarcoma of the extremities: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0304. *BMC Cancer*. 19 (1): 890. 2019.
- 3) Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al: Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 38 (19): 2178-2186. 2020.
- 4) Tanaka K, Machida R, Kawai A, et al: Results of a randomized phase II/III study comparing perioperative adriamycin plus ifosfamide and gemcitabine plus docetaxel for high-grade soft tissue sarcomas: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1306. *J Clin Oncol*. 38 (15 suppl): 11504-11504. 2020.
- 5) Casali PG, Abecassis N, Aro HT et al ESMO Guidelines Committee and EURACAN.: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 29 (Suppl 4): iv51-iv67. 2018.
- 6) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, 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 (9829): 1879-1886, 2012.
- 7) Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al: The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer*. 122 (9): 1408-1416. 2016.
- 8) Samuels BL, Chawla SP, Somaiah N, et al: Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer*. 123 (23): 4640-4647. 2017.
- 9) Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, 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 (8): 786-793. 2016.
- 10) Kawai A, Araki N, Sugiura H, 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 (4): 406-416. 2015.
- 11) Takahashi M, Takahashi S, Araki N, et al: Efficacy of Trabectedin in Patients with Advanced Translocation-Related Sarcomas: Pooled analysis of two phase II studies. *Oncologist*. 22 (8): 979-988. 2017.
- 12) Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 387 (10028): 1629-1637. 2016.
- 13) Kobayashi E, Naito Y, Asano N, et al: Interim results of a real-world observational study of eribulin in soft tissue sarcoma including rare subtypes. *Jpn J Clin Oncol*. 49 (10): 938-946. 2019.
- 14) 上田孝文, 角永茂樹: 肉腫の薬物療法. 骨の肉腫. 周術期化学療法. *日本臨床*. 78 (増刊5): 420-426. 2020.
- 15) Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al: Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 17 (10): 1396-1408. 2016.

- 16) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al: Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 110 (4): 1480-1490. 2019.
- 17) Kawaguchi K, Oda Y, Takahira T, et al: Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas. *Oncol Rep.* 13 (2): 241-246. 2005.
- 18) Campanella NC, Penna V, Ribeiro G, et al: Absence of microsatellite instability in soft tissue sarcomas. *Pathobiology.* 82 (1): 36-42. 2015.
- 19) Davis JL, Lockwood CM, Stohr B, et al: Expanding the spectrum of pediatric NTRK-rearranged mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol.* 43 (1): 435-445. 2019
- 20) Surabhi VR, Chua S, Patel RP, et al: Inflammatory myofibroblastic tumors: Current Update. *Radiol Clin North Am.* 54 (3): 553-563. 2016.
- 21) Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell.* 171 (4): 950-965. 2017.
- 22) 松本誠一, 阿江啓介, 谷澤泰介, 他: 肉腫の外科的治療. 切除. 骨軟部肉腫の切除縁. *日本臨床.* 78 (増刊5): 297-301. 2020.
- 23) 堀田哲夫, 生越 章, 川島寛之, 他: 縮小手術への挑戦 縮小手術はどこまで可能か 術後照射を併用した軟部肉腫縮小手術. *臨床整形外科.* 37 (5): 571-576. 2002.
- 24) Oike N, Kawashima H, Ogose A: Long-term outcomes of an extracorporeal irradiated autograft for limb salvage operations in musculoskeletal tumours: over ten years' observation. *Bone Joint J.* 101-B (9): 1151-1159. 2019.
- 25) Streitbueger A, Henrichs MP, Hauschild G: Silver-coated megaprotheses in the proximal femur in patients with sarcoma. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 29 (1): 79-85. 2019.
- 26) Shirai T, Tsuchiya H, Terauchi R, et al: A retrospective study of antibacterial iodine-coated implants for postoperative infection. *Medicine (Baltimore).* 98 (45): e17932. 2019.
- 27) Imai R, Kamada T, Araki N; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas.: Carbon Ion radiation therapy for unresectable sacral chordoma: An Analysis of 188 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 95 (1): 322-327. 2016.
- 28) Nishida Y, Kamada T, Imai R, et al: Clinical outcome of sacral chordoma with carbon ion radiotherapy compared with surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 79 (1): 110-116. 2011.
- 29) 今井礼子: 肉腫の放射線療法. 粒子線治療. 重粒子線治療. *日本臨床.* 78 (増刊5): 506-510. 2020.
- 30) Ogura K, Higashi T, Kawai A.: Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci.* 22 (4): 755-764. 2017.