

総説

軟部肉腫の治療
— 当科の治療成績と治療の現状 —Management of Soft Tissue Sarcoma
— The Treatment Results and Current Therapeutic Strategies for Soft Tissue Sarcoma —畠野 宏 史 守 田 哲 郎
Hiroshi HATANO, Tetsurou MORITA

要 旨

1990年から2010年に当科で手術を行った218例の軟部肉腫について調査した。組織型は、悪性線維性組織球腫 (MFH) 59例, 脂肪肉腫 54例, 滑膜肉腫 19例, 悪性神経鞘腫 (MPNST) 15例, 平滑筋肉腫 9例, 隆起性皮膚線維肉腫 (DFSP) 9例, その他53例であった。疾患特異的10年生存率は粘液型脂肪肉腫 85.7%, MPNST 80%, 滑膜肉腫 78.9%, MFH 54.3%, 多形型脂肪肉腫 56.2%であった。組織型別の再発率は, 高分化型脂肪肉腫 (WDL) 16.7% (5/30), MPNST 13.3% (2/15), MFH 12.9% (7/54), 滑膜肉腫 10.5% (2/19), WDL以外の脂肪肉腫 8.3% (2/24) であった。初回手術での照射併用は, 218例中20例 (9.2%) あり, 照射後の再発は, 2例 (10%) であった。

考察では, 軟部肉腫に対する広範切除の概念, 放射線照射や化学療法の現状について概説した。

はじめに

軟部肉腫は発生頻度が他の癌腫に比べると低く, なおかつ組織型が極めて多彩であるため, 標準的治療の確立のための大規模な臨床試験の実施が困難であるという大きなハンディキャップを有する。軟部肉腫のうち, 横紋筋肉腫や骨外性ユーイング肉腫などの円形細胞肉腫は, 化学療法や放射線療法の感受性が高く, 化学療法の有用性のエビデンスが示されている。しかし, それ以外の非円形細胞肉腫に関しては, 化学療法の感受性が低く, その有効性は未だ確立していないと言わざるを得ない。したがって, 現時点では, 非円形細胞肉腫に対する標準療法は, 腫瘍の広範切除である。近年, 軟部肉腫の切除における切除範囲の概念が浸透し, 患肢機能をできるだけ温存し, なおかつ再発をきたさない至適な切除範囲がしだいに明らかになってきている。このような背景の中で, 今回, 当科における1990年から2010年までの, 軟部肉腫の手術治療例について, その臨床像と治療成績を調査した。また, 現在の軟部肉腫の

治療についての現状や今後の展望について考察した。

I 当科の治療成績

1990年から2010年までに, 当科で手術治療を行った軟部肉腫症例は218例であった。

1. 年ごとの新規軟部肉腫患者数

年ごとの症例数をグラフに示す (図1)。年間の新規軟部肉腫患者数は平均10.4人であった。

2. 腫瘍の臨床像

組織型は, 悪性線維性組織球腫 (MFH) 59例, 脂肪肉腫54例 (うち多形型12例, 粘液型10例, 高分化型 (WDL) 30例, その他2例), 滑膜肉腫19例, 悪性神経鞘腫 (MPNST) 15例, 平滑筋肉腫9例, 隆起性皮膚線維肉腫 (DFSP) 9例, 横紋筋肉腫4例, 線維肉腫4例, その他45例であった (図2)。年齢は1-93歳 (平均52.3歳), 性別は男123例, 女95例であった。発生部位は, 大腿部が最も多く32.6% (71/218) であった。発生部位別の症例数とその割合は図に示した (図3)。

新潟県立がんセンター新潟病院 整形外科

Key words : 軟部肉腫 (soft tissue sarcoma), 手術治療 (surgical treatment), 治療成績 (treatment results), 治療戦略 (therapeutic strategies)

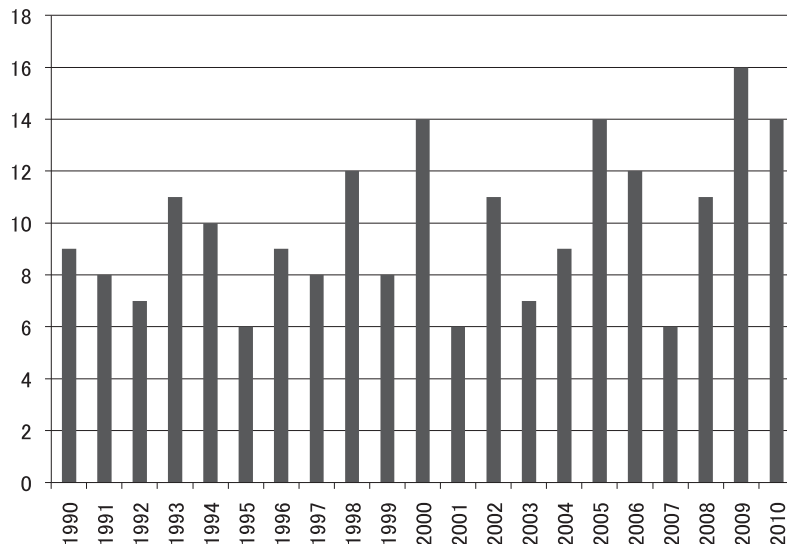


図1 年ごとの新規軟部肉腫患者数

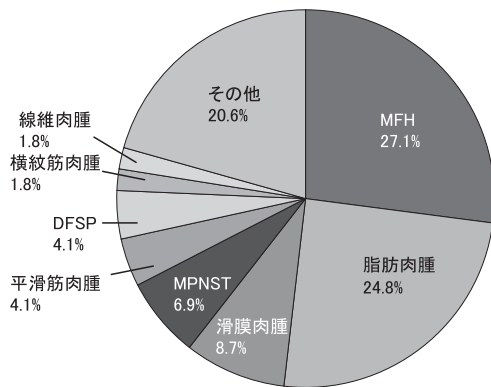


図2 組織型 (1990-2010, 総数218)

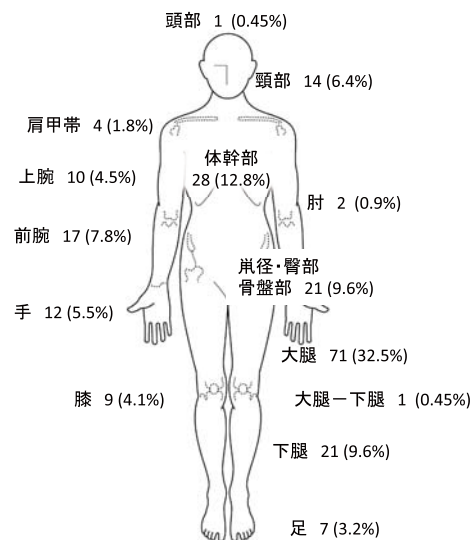


図3 発生部位

手術治療をおこなった軟部肉腫症例は、グラフに示すとおり、60-69歳が最も多く、全体の23.4% (51/218) を占めていた (図4)。

年齢ごとに、軟部肉腫の組織型の頻度も異なっており (図5)、年齢が高くなると、MFHと脂肪肉腫の占める割合が増加した。80歳以上では81.2% (9/11) がMFHまたは脂肪肉腫であった。一方、1歳から9歳ではMFHと脂肪肉腫の症例はなく、横紋筋肉腫2例、PNET、淡明細胞肉腫、類血管線維性組織球腫がそれぞれ1例ずつであった。この年齢層では、融合遺伝子を持つとされる軟部肉腫のみが認められた。

3. 組織型別の生存率

症例数の多かったMFH、脂肪肉腫、滑膜肉腫、MPNSTについてKaplan-Meier法で生存率を算出した (図6)。なお、脂肪肉腫については、粘液型脂肪肉腫および多形型脂肪肉腫について検討した。疾患特異的10年生存率は粘液型脂肪肉腫が最も高く85.7%

であった。以下、MPNST 80%、滑膜肉腫78.9%、MFH 54.3%、多形型脂肪肉腫 56.2%であった。

4. 当科での初回治療後の局所再発

1990年から2010年までに、当科で初回手術または他院での単純切除後に追加手術を行ったのは218例中209例であり、そのうち20例 (9.6%) に再発を認めた。20例中6例は、諸種の事情により、不十分な切除とならざるを得なかった症例であった。再発までの期間は平均43か月 (4-136か月) であった。組織型別の再発率は、WDLが最も高く、16.7% (5/30)、以下MPNST 13.3% (2/15)、MFH 12.9% (7/54)、滑膜肉腫 10.5% (2/19)、高分化型以外の脂肪肉腫8.3% (2/24) であった。

5. 照射併用

初回手術に放射線照射を併用したのは、218例中20例 (9.2%) であった。20例中8例 (40%) が脂肪肉腫 (WDL 5例、多形型 2例、脱分化型 1例) で最

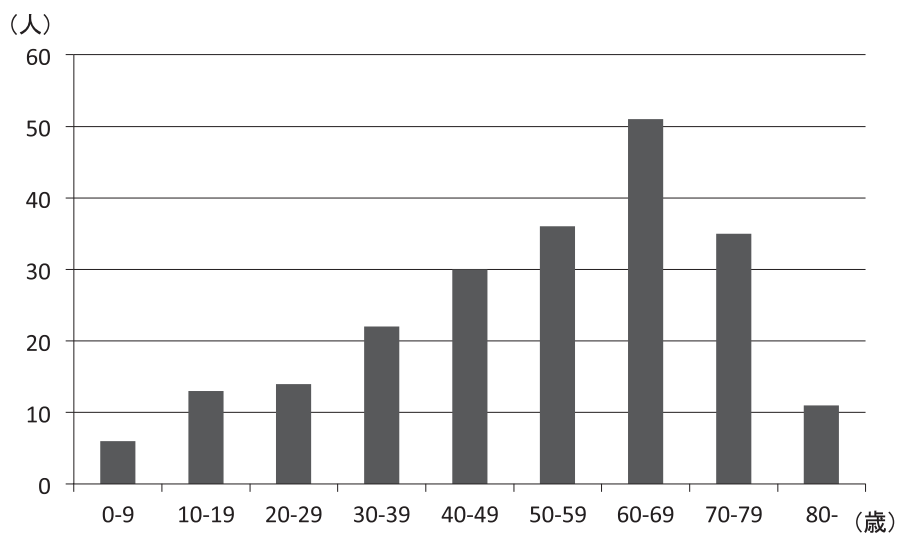


図4 年齢別症例数

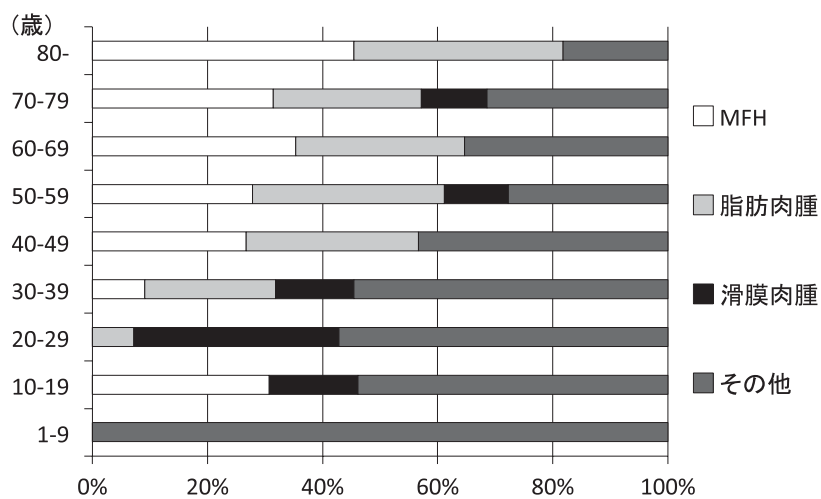


図5 軟部肉腫組織型の割合 (年齢別)

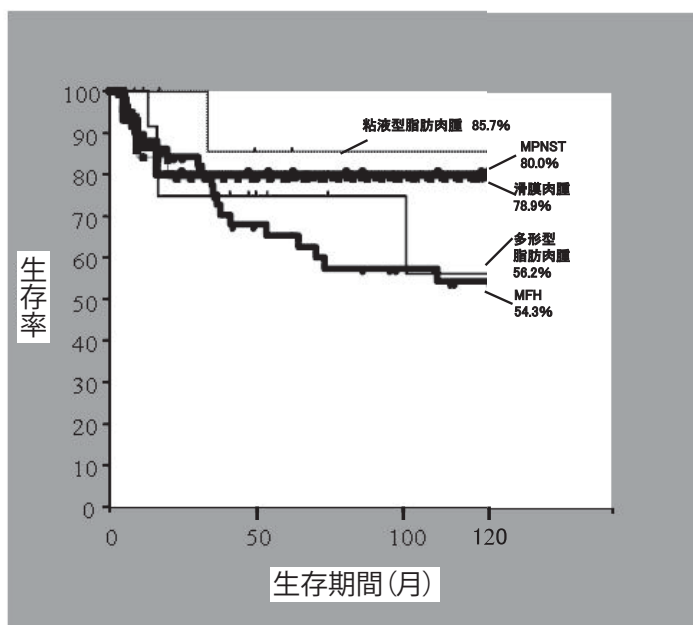


図6 組織型別の生存率

も多く、以下、MFH 4例、滑膜肉腫 3例、MPNST 2例であった。部位は、大腿が12例（60%）で最も多く、下腿、肩甲帯、骨盤部がそれぞれ2例（10%）であった。照射併用後に再発したのは、2例（10%）であった。うち1例はMFHの症例で、大腿部に発生した腫瘍の広範切除（一部辺縁切除）後に60Gy照射したが、照射野外の大腿部に再発した。もう1例はMPNSTで、坐骨神経部に発生した腫瘍で、坐骨神経温存のため、一部腫瘍内切除となり、59.5Gyの照射を併用したが再発した。

II 軟部肉腫に対する治療の現状についての考察

1. 局所治療

軟部肉腫に対する手術治療の原則は広範切除である。広範切除術とは、腫瘍を反応層（腫瘍膜様組織、周囲出血層、変性筋組織などによる肉眼的変色部）より外側の健常組織で被覆し、一塊として切除する方法である¹⁾。これに対して、腫瘍の反応層や被膜部で切除した場合を辺縁切除術、腫瘍内に切除線がはいる場合を腫瘍内切除術と呼び、これら3種類の切除術における切除線は、それぞれ、「広範切除線」、「辺縁切除線」「腫瘍内切除線」とされる。軟部肉腫においては、この「切除線」の概念が極めて重要である。軟部組織において、筋膜、関節包、腱、腱鞘、血管外膜、神経上膜、骨膜などの結合組織性膜様組織や軟骨組織は、腫瘍浸潤に抵抗する「バリアー（barrier, 障壁）」と見なされ、これらのバリアーの存在を加味して切除線が評価される。腫瘍の反応層の外側にこれらのバリアーが存在する場合は、そのバリアーの厚みや質に応じて、切除する健常組織の厚みを小さくできるという考え方である。具体的には、靭帯、関節包や透見できない厚い筋膜などは、「厚いバリアー」とされ、健常組織厚3cmに換算し、固有筋膜や骨膜などは、「薄いバリアー」とし、健常組織厚2cmに換算する。つまり、仮に健常組織厚5cmの切除線を確保しようとする場合には、厚いバリアーが存在していれば3cm減じて2cmの健常組織厚を確保すればよく、薄いバリアーであれば2cmを減じて3cmの健常組織厚を確保すればよいという考え方になる。最近の検討では、軟部肉腫においては、浸潤性増殖が高い腫瘍を除けば、2cm以上の広範切除線を確保すれば90%程度の局所治癒率を得られることがわかってきた²⁾。したがって、軟部肉腫に対しては2cm以上の広範切除線（adequate wide margin）以上をめざした切除を行うことが必要と考えられる³⁾。なお、浸潤性増殖が高い場合は5cm以上の根治的切除線が必要であり、また、高悪性軟部肉腫であっても術前化学療法が奏功した場合や低悪性軟部肉腫ではinadequate wide marginでも許容されるなど、軟

部肉腫の性質による切除線の増減もある。軟部肉腫に対する手術治療には解剖学的に複雑なバリアー組織や切除線に関する極めて専門的な知識が必要である。実際の手術に際しては、MRIやCT画像をもとに、広範切除線が確保できるように、術前計画を立案するが、腫瘍が患肢機能に重要な神経・血管などに近接しており、広範切除術を行うと切断術でしか広範切除線を確保できない場合や、患肢が温存できたとしても重篤な機能障害を生じることが予想される場合も多い。この様な時は、腫瘍が重要な組織に近接する部分についてのみ辺縁切除も許容し、局所的な放射線治療を併用することにより再発を減少させ得ることが示されている⁴⁾。当科では、症例ごとに検討し、必要な場合は、術後に60-70Gyの外照射を併用する縮小手術を行っている。しかし、現在のところ、放射線治療を術前と術後のどちらに行うべきか、ということについては、はっきりしていない。この問題を解決すべく、2002年にO'Sullivanらが行った術前照射（50Gy）と術後照射（66Gy）を比較したランダム化試験の結果が報告された⁵⁾。これによると、術後の創部合併症については、術前照射が35%、術後照射が17%と、術前照射の方が有意に多かった。このため、術後6週の時点では、術後照射群の患肢機能が有意に優れていた⁶⁾が、長期経過観察後には、逆に術後照射群で、fibrosis、関節拘縮、浮腫の発生が多くなっていった⁷⁾。これは術後照射群では総照射量が多く、また照射野も広がるためと考えられるが、このような合併症が生じてしまった例では患肢機能が有意に低下していた。なお、両群の局所再発率、無病生存率、全生存率には有意差はなかった⁸⁾。2010年には、1098例の論文報告例を解析したメタアナリシスが報告され、これによると、術前照射の方が、無再発生存率、生存率ともに高い傾向があった⁹⁾。また、Sampathらは、全米の150以上の施設が登録に参加しているNational Oncology Database (NODB) を用いて821例の軟部肉腫における術前、術後照射についてのretrospective studyを行った。これによると、全生存率、疾患特異的生存率ともに、術前照射の方が有意に高く、また、局所再発、遠隔転移のリスクも減少させたと報告している¹⁰⁾。以上から、局所コントロールや生存率に関しては術前照射の優位性が示唆されるが、前述のようにランダム化試験の長期観察では局所再発率、全生存率に有意差はなく、さらなる検討が必要と思われる。しかし、これらの報告から、少なくとも、術前照射から手術までに要する2-3か月の期間に、腫瘍から新たな転移が拡がり、生命予後に影響をおよぼすリスクは低いと考えられる。その他の放射線治療として、brachytherapyがあるが、手技が複雑なことや術後の創部合併症が多いことが問題である¹¹⁾。また、最

近, brachytherapyとIntensity-modulated radiotherapy (IMRT)との比較で, brachytherapyの方が局所コントロールに劣っていたという報告がなされている¹²⁾。その他の補助療法には, in situ preparation¹³⁾, アクリジンオレンジを用いた光線および放射線力学的療法¹⁴⁾などが本邦の施設から報告されている。

2. 化学療法

非円形細胞肉腫に対する化学療法の効果については未だはっきりしていない。これは, 化学療法による一定の腫瘍縮小効果があることは分かっているが, 全生存率を改善させるかどうかに関しては, 大規模なランダム化比較試験による再現性のあるエビデンスレベルの高い結果が得られていないためである。

まず, 腫瘍縮小効果については, adriamycin (ADM), ifosfamide (IFM) をベースとした術前化学療法によって約30%の症例で縮小がみられたことが報告されている¹⁵⁾。しかし, 30%程度の症例では, 逆に腫瘍増大を認め, 腫瘍縮小によって, 腫瘍切除手術やその後の再建規模を縮小できたと考えられる症例は13%, 逆に, 腫瘍増大によって, 手術の規模が拡大したと考えられた症例が9%で, 大部分の症例では, 手術手技に影響を与える変化は無かったとした。腫瘍が縮小した症例では, 局所コントロール率, 全生存率ともに高かったが, 縮小手術を意図して術前化学療法を行うかどうかは, 個々の症例ごとに検討が必要と考えられる。

次に, 化学療法の生命予後改善効果についてであるが, これまでに, いくつかのメタアナリシスやランダム化比較試験の結果が報告されている。まず, 1997年にSarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC)によって, 1970年から1990年に行われた14のランダム化比較試験1568例をメタアナリシスした結果が報告されている¹⁶⁾。この解析によると, ADMをベースにした化学療法は, 限局性の軟部肉腫の局所再発, 遠隔転移の出現を遅らせ, 無病生存率を改善させていた。全生存率については有意な改善を示すことができなかったが, 四肢発生の886例のみに限ったsubgroup解析では, 全生存率の有意な改善を認めた。その後, 数編のランダム化比較試験が報告されたが, その中でも, 当初, 有望な結果を出したのが, Italian Randomized Cooperative Trialの四肢発生高悪性度軟部肉腫104例に対するepirubicin (epi-ADM) +IFMの比較試験である¹⁷⁾。この試験では, 術後にepi-ADM 60mg/m²とIFM 9g/m²を3週毎に5コース繰り返すというレジメンが実施され, その結果, 経過観察期間の中央値59か月の時点では, 無病生存率と全生存率の有意な改善を認めていた。しかし, その後の長期follow-up (中央値90か月)による追加報告では, 無病生存率と全生存率の有意差は残念ながら認められなくなった¹⁸⁾。その後, 2008

年には2編のランダム化比較試験のメタアナリシスが報告された^{19), 20)}。いずれも1997年のSMACメタアナリシスをアップデートしたものであるが, これらのうちO'Connorらの解析では, 1997年の報告同様に, ADM+/-IFMの化学療法は無病生存率を改善させるものの, 10年での全生存率の有意な改善は認められなかった¹⁹⁾。一方, Pervaizらの解析では, 化学療法は局所再発, 遠隔転移のリスクを低下させ, さらに, 全生存率についてもADM単独では有意差がなかったものの, ADMとIFM投与群では改善を認めたと報告した²⁰⁾。しかし, 実は, Pervaizらの解析にはEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)が行った351例による最大規模のランダム化比較試験²¹⁾が含まれていない。この比較試験では, 術後にIFM 5g/m²+ADM 75mg/m²を21日毎に5コース繰り返すレジメンで行われたが, 無病生存率, 全生存率とも2群間に有意差を出すことができず, 化学療法の効果を証明することはできなかった。この原因としては, 手術手技が向上したことや, 照射併用率が高いことにより, 局所コントロールが良好となり, その分, 生存率におよぼす化学療法の役割が減少したのではないかと考察されているが, IFM投与量が少ないことも問題の一つと思われる。いずれにしても, メタアナリシスで全生存率に有意差が示されたとしても, わずかな程度のものと考えざるを得ない。結局, 現在のところ非円形細胞肉腫における化学療法の生命予後に対する効果は, 未だはっきりしておらず, 化学療法を使用するかどうかは患者別に検討すべきと考えられる。

しかし, 今後, 非円形細胞肉腫にも期待できる薬剤も報告されてきている。すでに, 進行例に対するsecond lineとしては使用されてきているgemcitabine, docetaxel²²⁾, 本邦では未承認であるが, 平滑筋肉腫や脂肪肉腫, 特に粘液型脂肪肉腫に対する抗腫瘍効果が報告されたtrabectedin²³⁻²⁵⁾などである。また, 分子標的薬としては, 第2世代血管新生阻害剤に分類されるpazopanibがある。このpazopanibはvascular endothelial growth factor (VEGF)-1, VEGF-2, VEGF-3, PDGFR- α/β , c-Kitなどを阻害するmulti-targeted tyrosin kinase inhibitorで, 平滑筋肉腫や滑膜肉腫に対する抗腫瘍効果が報告された²⁶⁾。本邦で行われた軟部肉腫に対する化学療法の多施設共同研究としては, 2004年からADM 60mg/m²+IFM 10g/m²+を術前3コース, 術後に2コースを行う臨床試験²⁷⁾が実施された。現在, 最終解析の結果が待たれているが, この結果をベースに, これらの新しい薬剤によってさらなる効果を得ることができるかどうか, また, 軟部肉腫のなかで特にどのsubtypeにどのような薬剤が特に効果があるのかを検討する臨床研究が進むものと思われる。

Ⅲ ま と め

当科で手術治療を行った軟部肉腫の治療成績を報告し、軟部肉腫に対する治療の現状について概説した。今回の検討には含まなかったが、広範切除後の欠損部に対する再建方法や、高齢者や発生部位の問題から手術が困難な症例に対する対策など、今後も検討を要する事項は多い。また、軟部肉腫に対する化学療法剤の効果について、本邦でも、引き続き多施設での臨床研究が行われる予定となっている。組織型によってはADM、IFMを上回る効果も期待されているが、臨床応用にむけてさらなる検討が必要である。

文 献

- 1) 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会編, 骨・軟部肉腫切除線評価法 p6-19. 金原出版. 1989
- 2) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 419: 165-72, 2004
- 3) Proceedings of the 23rd Forum of the Surgical Society for Musculoskeletal Sarcoma, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research. p 4, March 19, 2011
- 4) Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16:197-203, 1998
- 5) O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359: 2235-41, 2002
- 6) Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20: 4472-7, 2002
- 7) Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Canadian Sarcoma Group; NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 75: 48-53, 2005
- 8) O'Sullivan B, Davis AM, Bell RS, Turcotte R, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs. post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 22 (suppl) : 819s, 2004
- 9) Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, Ghert M. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 17: 1367-74, 2010
- 10) Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 498-505, 2011
- 11) Emory CL, Montgomery CO, Potter BK, et al. Early Complications of High-dose-rate Brachytherapy in Soft Tissue Sarcoma: A Comparison with Traditional External-beam Radiotherapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Sep 30. [Epub ahead of print]
- 12) Alektiar KM, Brennan MF, Singer S et al. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 117: 3229-34, 2011
- 13) 松本誠一, 下地 尚, 谷澤泰介, 他. -骨・軟部肉腫の手術- in situ preparation法 整形外科 61: 859-863, 2010
- 14) 楠崎克之. がん細胞の酸性微小環境および酸性細胞内小器官を標的としたがん治療法の開発 *Clinical Calcium* 21: 397-403, 2011
- 15) Meric F, Hess KR, Varma DG, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 95:1120-6, 2002
- 16) Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 350:1647-54, 1997
- 17) Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 19: 1238-47, 2001
- 18) Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 65 Suppl 2: 80-4, 2003
- 19) O' Connor JM, Chacón M, Petracci FE. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: a meta-analysis of published data. *J Clin Oncol*. 26 (suppl) : 559s, 2008
- 20) Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 113: 573-81, 2008
- 21) Woll PJ, Van Glabbeke M, Hohnenberger P. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma: Interim analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 25 (suppl) : 547s, 2007
- 22) Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 *J Clin Oncol* 25:2755-63, 2007
- 23) Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 23: 576-84, 2005
- 24) Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 8:595-602, 2007
- 25) Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 27: 4188-96, 2009
- 26) 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 (EORTC study 62043) . *J Clin Oncol* 27: 3126-32, 2009
- 27) Tanaka K, Kawamoto H, Saito I, et al. Preoperative and postoperative chemotherapy with ifosfamide and adriamycin for adult high-grade soft-tissue sarcomas in the extremities: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304. *Jpn J Clin Oncol* 39: 271-3, 2009