

術後放射線療法を施行し5年間再発を認めなかった 後腹膜脱分化型脂肪肉腫の1例

細川 智加¹, 川口 愛¹, 木内 静香², 鈴木 昭²
永倉 久泰³, 篠原 信雄⁴, 土屋 邦彦¹

¹KKR 札幌医療センター泌尿器科, ²KKR 札幌医療センター病理診断科
³KKR 札幌医療センター放射線科, ⁴北海道大学大学院医学研究院腎泌尿器外科学教室

RETROPERITONEAL DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA WITH NO RECURRENCE AFTER 5 YEARS OF POSTOPERATIVE RADIATION THERAPY —A CASE REPORT—

Chika HOSOKAWA¹, Ai KAWAGUCHI¹, Shizuka KIUCHI², Akira SUZUKI²,
Hisayasu NAGAKURA³, Nobuo SHINOHARA⁴ and Kunihiko TSUCHIYA¹

¹The Department of Urology, KKR Sapporo Medical Center

²The Department of Pathology, KKR Sapporo Medical Center

³The Department of Radiology, KKR Sapporo Medical Center

⁴The Department of Renal and Genitourinary Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

A 49-year-old woman presented to our hospital with right lower back pain and epigastric pressure. A computed tomographic scan showed a 12 × 7 × 20 cm retroperitoneal mass comprising fatty components and contrast areas around the right kidney. Based on the results, a right retroperitoneal liposarcoma was suspected. Thus, right retroperitoneal tumor resection combined with right kidney resection was performed. Instances of tumor adhesion were found in the ascending colon, duodenum, and the iliopsoas muscle, which could be dissected; therefore, combined resection of the intestinal tract was not performed. The resected tumor was found to be mixed with dedifferentiated and well-differentiated components and was diagnosed as dedifferentiated liposarcoma. Due to the presence of positive margins, the patient received 50 Gy in 25 fractions of radiation therapy to the right side of the retroperitoneum as postoperative adjuvant therapy. During the irradiation period, vomiting and anorexia were observed as adverse events. Five years have passed since the surgery, and no local recurrence or late complications due to radiation have been observed. Although dedifferentiated liposarcoma is a highly malignant histological type with a very high local recurrence rate, no adjuvant therapy has been established. Some reports have suggested that postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma is effective in terms of survival and local control. However, there are no reports of prospective clinical trials, and the evidence is expected to widen in the near future.

(Hinyokika Kiyō 69 : 79-83, 2023 DOI: 10.14989/ActaUroJap_69_3_79)

Key words : Retroperitoneal liposarcoma, Dedifferentiated liposarcoma, Radiation therapy

緒 言

後腹膜肉腫のうち最も発生頻度が高い組織型は脂肪肉腫である。脂肪肉腫の中でも脱分化型は高悪性度で、外科的切除を行っても局所再発率が高く予後不良とされる。今回われわれは後腹膜に発生した脱分化型脂肪肉腫に対して術後放射線療法を行い5年間再発・転移を認めなかった症例を経験したため文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 49歳, 女性
主 訴 : 右腰背部痛, 心窩部圧迫感

既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2016年10月に右腰背部痛と心窩部圧迫感が出現し, 11月から微熱を呈したため同月当院内科を受診した。CTで後腹膜腫瘍を認めたため当科紹介となった。

初診時現症 : 身長 167 cm, 体重 45 kg, BMI 16, 体温 37.7°C。腹部右側に手掌大の腫瘍を触知可能であった。

血液検査所見 : WBC 7,500/μl, Hb 11.0 g/dl, Plt 32.8 × 10⁴/μl, BUN 8.3 mg/dl, Cr 0.46 mg/dl, CRP 1.08 mg/dl, CEA 0.9 ng/ml (5.0 ng/ml 以下), CA19-9 18.0 U/ml (37 U/ml 以下), CA125 12.2 U/ml (35 U/ml 以下), 軽度 CRP 上昇を認めるのみで

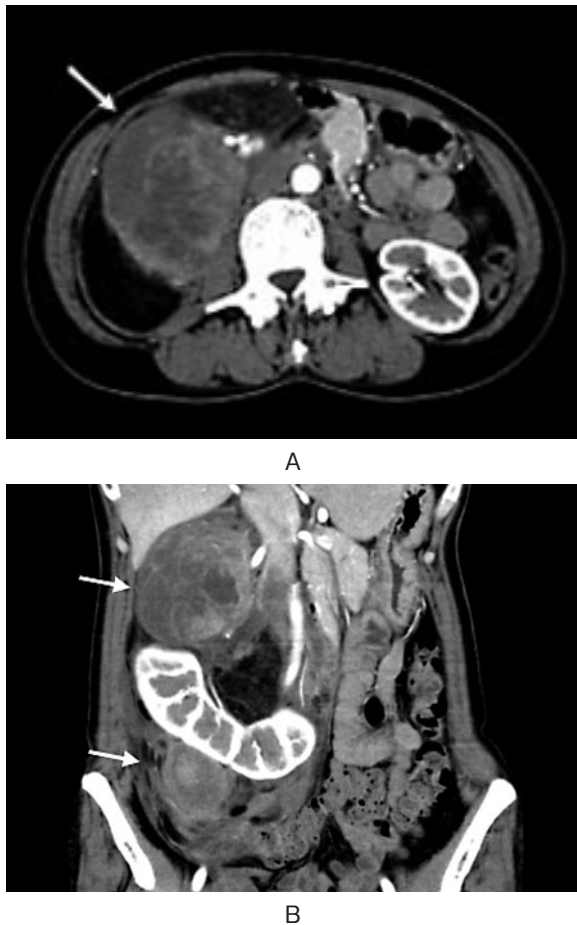


Fig. 1. Transverse images (A) and coronal images (B) on abdominal CT. The right kidney was excluded ventrally inferiorly, and the ascending colon and inferior vena cava were compressed medially. The enhancement component indicated by the arrow is a dedifferentiated liposarcoma.

腫瘍マーカーは正常範囲であった。

造影 CT 所見：右腎周囲に $12 \times 7 \times 20$ cm の後腹膜腫瘍を認め、腫瘍は脂肪成分や造影領域を含んでいた。右腎は腹側下方へ、上行結腸や下大静脈は正中へ圧排されていた。腎周囲腔を超えた浸潤は明らかではなく、明らかなリンパ節転移や遠隔転移は認めなかった (Fig. 1)。

画像所見から右後腹膜脂肪肉腫を疑ったため生検は行わず、外科的切除が必要と判断し右後腹膜腫瘍切除術、右腎合併切除術を行う方針とした。脂肪肉腫では拡大切除が望ましいとされるが今回は腫瘍サイズが巨大で広範囲に臓器や血管と隣接する症例であった。消化器臓器の浸潤について術前に消化器外科の医師に相談した。CT では腸管や肝臓への浸潤は考えにくく術前から腸管や肝臓の合併切除は予定せず、癒着が強く剥離が困難である場合に腸管や肝臓の合併切除も考慮することとし、術前に予定した剥離面は背側は腸腰筋や下大静脈、頭側は肝臓、腸管は十二指腸や上行結腸

と腫瘍の間であった。

手術所見：左半側臥位。右第 9 肋間、後腋窩線より臍部正中に向かって皮膚切開し、臍下に正中切開を加え開胸開腹し術野を展開した。腫瘍は十二指腸、ほぼ全長の上行結腸、腸腰筋と高度に癒着していたが剥離は可能であり、腸腰筋は筋膜を腫瘍側につけて剥離した。この際上行結腸のみならず十二指腸や腸腰筋まで含めた合併切除では侵襲が高く R0 切除は困難であると判断し腫瘍に巻き込まれた右腎臓、右副腎のみを合併切除することとした。上行結腸の外縁で腹膜を切開し下大静脈を露出した。腫瘍と下大静脈の癒着はみられず腎門部付近の下大静脈は背側も含めて周囲を剥離しリンパ節はほぼ腫瘍側につけて切除した。大動脈や左腎静脈も露出させ、右腎動脈は大動脈間で同定し結紮した。右腎静脈は下大静脈側でクローリー鉗子をかけて切断し下大静脈を連続縫合した。その後右副腎中心静脈を同定し結紮した。腫瘍は肉眼的に残存なく右腎、右副腎と一塊に摘出した。手術時間 6 時間 13 分、出血 346 ml、摘出重量 1,750 g であった。

病理所見：肉眼的には 17×14 cm の分葉状腫瘍で黄色調から灰白色調を呈していた (Fig. 2)。組織学的には、大小不同の異型脂肪細胞の増殖からなり、免疫組織化学では MDM2 と CDK4 に陽性を示し、脂肪肉腫の像であった。腫瘍の構成成分としては、高分化成分に加え、多形性の強い細胞や紡錘形細胞からなる脱分化成分が混在し (Fig. 3)、同成分で Ki-67 陽性率を 30~40% を示した。以上より脱分化型脂肪肉腫の診断となった。ほぼ全周性に断端陽性で R1 切除の所見であり、断端陽性部分は高分化成分と脱分化成分の割合はおよそ 5 割ずつであった。

術後経過：術後 7 日目に腹部ドレーン排液が乳糜様となり乳糜瘻を認めたため、低脂肪食とオクトレオチド $200 \mu\text{g}/\text{day}$ を開始した。術後 10 日目に排液は漿液性となり乳糜瘻は速やかに改善した。その他合併症は

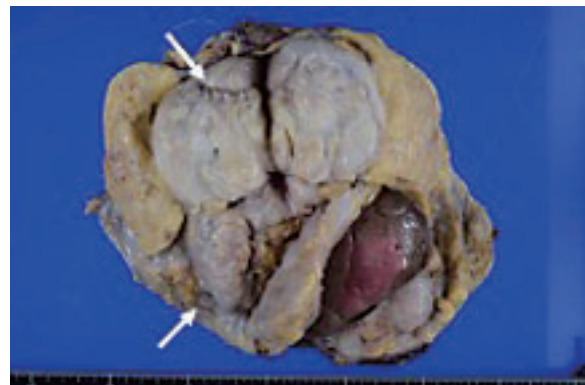
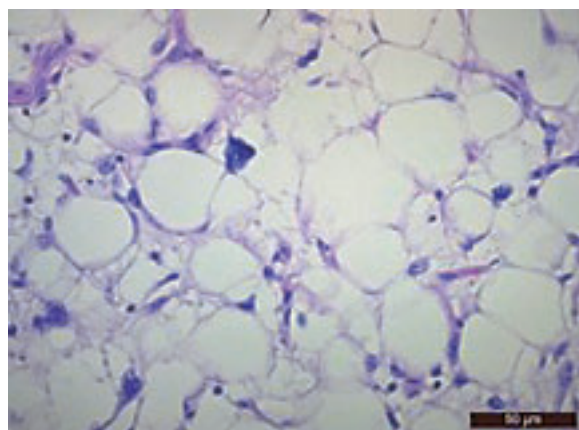
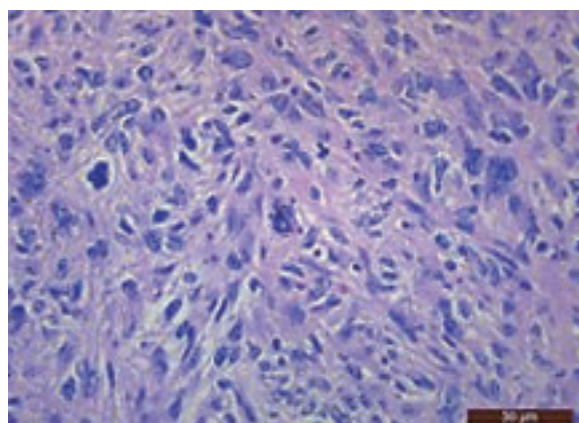


Fig. 2. Tumor macroscopic findings. A 17×14 cm lobulated mass can be seen lumped together with the right kidney. The grayish-white area indicated by the arrow is a dedifferentiated liposarcoma.



A



B

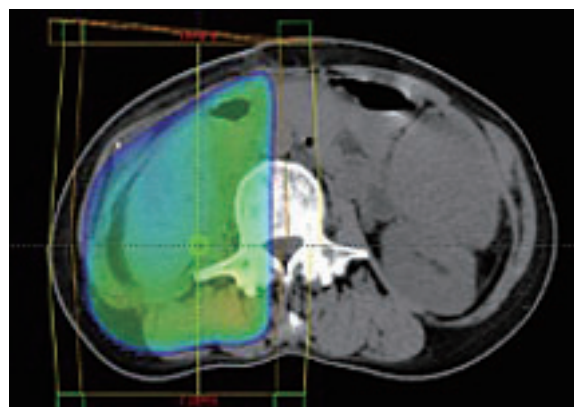
Fig. 3. Microscopic findings of the tumor showed a well-differentiated component with atypical adipose tissue of unequal size (A) ($\times 400$) and proliferation of low atypical myxofibrosarcoma-like spindle-shaped cells and the tumor cells with pleomorphic nuclei, mostly in the dedifferentiated component (B) ($\times 400$).

なく経過は良好で術後28日目に退院した。R1 切除であったため術後補助療法として、後腹膜右側に 50 Gy/25回の放射線照射を行った (Fig. 4)。照射中の有害事象として Grade 3 (CTCAE ver 5.0) の嘔吐と食欲不振を認め、照射野に Grade 1 (CTCAE ver 5.0) の色素沈着を認めた。治療の継続が悩まれる状況となったが本人の治療継続の意思を考慮し、嘔吐と食欲不振に対して制吐剤と補液の投与を行いながら治療を完遂した。

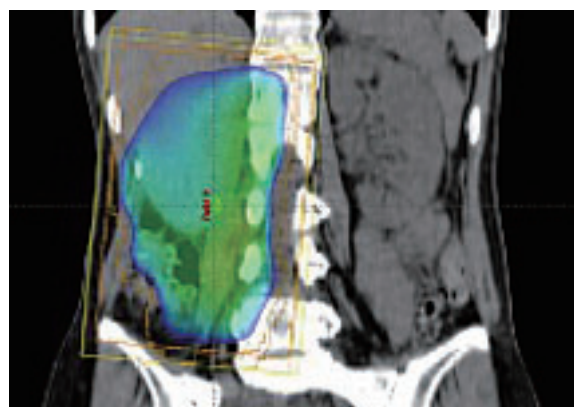
その後外来で CT での画像フォローを継続し術後5年間、腫瘍の再発・転移はなく経過し、放射線晩期有害事象は見られていない。

考 察

軟部肉腫の発生部位は後腹膜原発とされるものが15%とされる¹⁾。後腹膜肉腫の組織型は脂肪肉腫が40%と最も多く、その中でも高分化型脂肪肉腫と脱分



A



B

Fig. 4. Right side of the retroperitoneum was irradiated with 50 Gy in 25 fractions. Transverse images (A) and coronal images (B).

化型脂肪肉腫の頻度が高い²⁾。

脱分化型 脂肪肉腫の組織所見は脂肪組織を含む高分化成分と線維肉腫や未分化多形肉腫様の組織像などを呈する脱分化成分が混在する。また第12番染色体 q13-15 のコピー数異常に起因して、免疫染色で MDM2 や CDK4 の陽性を認める。四肢の軟部肉腫では脱分化型成分が 8 cm 以上、脱分化領域の Ki-67 スコアリング30%以上が予後不良因子となるという報告もある³⁾。本症例と同様の後腹膜脱分化型脂肪肉腫に対する R1 切除について検討した報告はないが、2003年に Singer らは177例の後腹膜脂肪肉腫において高分化型 (n=99)、脱分化型 (n=65) の3年無局所再発率はそれぞれ69, 17%, また5年疾患特異生存率はそれぞれ83, 20%で、高分化型と比較して脱分化型の死亡リスクは6倍と報告している⁴⁾。2016年の Tan らの報告では675例の後腹膜肉腫について、R1 切除 (n=237) では5年疾患特異死亡率が30%程度、脱分化型を含む高悪性度脂肪肉腫 (n=213) での5年局所再発率は58%と示している⁵⁾。

後腹膜肉腫の治療は具体的には経過観察が可能な無症状のデスマイド腫瘍などを除くと切除可能と判断できれば外科的切除が治療の第一選択となり、原則的に

は R0 切除が生存率向上に寄与する⁶⁾。ただし、後腹膜肉腫は自覚症状が乏しいことが多く発見時には腫瘍がかなり増大している場合があることや、解剖学的に周囲に血管や神経、周辺臓器が隣接することから R0 切除を目指すには周辺臓器の合併切除を必要とする場合が多い。術中に境界明瞭な腫瘍であっても周囲組織に顕微鏡的浸潤を認める例も少なくないことから切除縁を確保することが難しく、臓器合併切除による周術期合併症を考慮すると R0 切除を目指すことは困難な例もしばしばで局所再発率が高い要因となる⁷⁾。本症例では上行結腸に加え十二指腸や腸腰筋に癒着を認めた。上行結腸のみの癒着であれば合併切除も考えられたが、十二指腸や腸腰筋まで含めた合併切除では侵襲が高く R0 切除を目指すことは困難と判断し、癒着の剥離は可能であったため合併切除を行わなかった。しかしながら、断端陽性部分をより小さくするため可動性のある上行結腸だけでも切除すべきだったと考えられる。

後腹膜肉腫における補助療法については確立されたものはないものの、放射線療法に関する報告がいくつか散見される。後腹膜肉腫に対する術前放射線療法については多施設共同ランダム化比較試験である EORTC-62092 (STRASS) 試験が行われた。手術単独群と術前放射線療法併用群を 1:1 に割り付けし、主要項目である 3 年局所無再発期間は手術単独群と比較し術前放射線療法併用群において有意差は見られず有効性は示されなかった (58.7 vs 60.4%, $p = 0.954$)。ただし、組織型別のサブグループ解析で全体の 74.5% を占めていた脂肪肉腫においては手術単独群と術前放射線療法併用群において術前照射の有用性が示唆される結果となった (60.4 vs 71.6%, $p = 0.049$)⁸⁾。

一方、Nussbaum らは National Cancer Data Base (NCDB) から後腹膜肉腫 9,068 例 (うち脂肪肉腫 4,217 例) を後方視的に手術単独群と術後放射線療法併用群で 1:1 傾向スコアマッチング ($n = 2,196$) を行って検討し、5 年生存率は術後放射線療法併用群が有意に優れていたと報告した (52 vs 60%, $p < 0.0001$)⁹⁾。Lee らは後腹膜脂肪肉腫に関して単施設の後方視的解析を行い手術単独群 ($n = 21$) と術後放射線療法併用群 ($n = 22$) を比較した。わずかに有意差は認めないものの低分化型の脂肪肉腫において術後放射線療法の 3 年局所制御率が有効である可能性が示唆された (27.8 vs 41.6%, $p = 0.054$)¹⁰⁾。Littau らは後腹膜脂肪肉腫に関して NCDB からデータを抽出し、腫瘍サイズが 10 cm 以上、特に低分化型または未分化型の脂肪肉腫において術後放射線療法により生存率が向上することが示された¹¹⁾。

NCCN 軟部肉腫ガイドライン 2021 では切除可能な

後腹膜肉腫に対して術前放射線療法および術中放射線療法は考慮されると示している。術後放射線療法はルーチンで行うべきではないとしているが、術後の局所再発が予想される高リスク症例では術後放射線療法の施行を考慮すると言及している¹²⁾。2021 年に本邦で刊行された後腹膜肉腫診療ガイドラインでは STRASS 試験の結果や過去の論文のシステマティックレビューを踏まえ、初発後腹膜肉腫全般の補助放射線療法の実施に関しては明確な推奨を提示できないとしているが、脂肪肉腫に関しては補助放射線療法を否定する根拠となる害はないとして実施を提案すると示されている¹³⁾。

後腹膜肉腫では放射線感受性の高い消化管や尿路が近接することが多く、照射野の決定や照射線量については慎重に考慮する必要がある。照射野の設定について具体的に述べた既報はなく、照射線量については NCCN 軟部肉腫ガイドライン 2021 では術前放射線療法を行う場合の照射線量は 50 Gy を推奨しており術後に放射線照射を追加する場合の線量は言及されているが、術後放射線療法のみを行う場合の照射線量については言及がない¹²⁾。

本症例の摘出腫瘍はほぼ全周性に断端陽性で高分化型に加え脱分化型が混在し、局所再発率が高い病変と考え低分化型の後腹膜脂肪肉腫において有効性の報告が散見される術後放射線療法を行う方針とした。摘出した部分は呼吸性移動が大きい部位で十分なマージンを持たせなければ断端を外してしまう可能性が考えられ、腫瘍の辺縁すべてに照射野を設定した。巨大腫瘍ということもあり腫瘍と接していない小腸が照射野に含まれることはやむを得ないと判断した。本邦の放射線治療計画ガイドラインによると照射線量に応じた有害事象の出現について示されており、例えば小腸 1/3 に照射した際に今後 5 年間で生じる有害事象が 5% に抑えられる線量は 50 Gy であり、同部位に 60 Gy 照射すると 5 年間で生じる有害事象は 50% にまで増加するとされる¹⁴⁾。本症例は主に小腸の広範囲に照射することを想定し照射線量を 50 Gy/25 回に設定した。早期有害事象として下痢や食欲不振はみられたが、その後 5 年の経過で晩期有害事象は見られていない。

結 語

予後不良な組織型である後腹膜脱分化型脂肪肉腫であったが 5 年間再発を認めなかった 1 例を経験した。ほぼ全周性に断端陽性で R1 切除であったが術後放射線療法が有効であった可能性がある。後腹膜肉腫に対する術後放射線療法の有効性についての報告は散見されるが、前向き臨床試験の報告はなく、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

文 献

- 1) Raut CP and Pisters PW: Retroperitoneal sarcomas: combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol* **94**: 81-87, 2006
- 2) Vijay A and Ram L: Retroperitoneal liposarcoma: a comprehensive review. *Am J Clin Oncol* **38**: 213-219, 2015
- 3) Okada K, Hasegawa T, Kawai A, et al.: Primary (de novo) dedifferentiated liposarcoma in the extremities: a multi-institution Tohoku musculoskeletal tumor society study of 18 cases in northern Japan. *Jpn J Clin Oncol* **41**: 1094-1100, 2011
- 4) Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al.: Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* **238**: 358-370, 2003
- 5) Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al.: Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* **263**: 593-600, 2016
- 6) Stahl JM, Corso CD, Park HS, et al.: The effect of microscopic margin status on survival in adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* **43**: 168-174, 2017
- 7) 岩崎寿光, 福本 巧, 出水祐介, ほか: 後腹膜脂肪肉腫術後再発に対してスパーサー手術および陽子線照射による2段階治療が奏功した1例. *日消外科会誌* **47**: 403-409, 2014
- 8) Bonvalot S, Gronchi A, Péchoux CL, et al.: Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **21**: 1366-1377, 2020
- 9) Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al.: Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* **17**: 966-975, 2016
- 10) Lee HS, Yu JI, Lim DH, et al.: Retroperitoneal liposarcoma: the role of adjuvant radiation therapy and the prognostic factors. *Radiat Oncol J* **34**: 216-222, 2016
- 11) Littau MJ, Kulshrestha S, Bunn C, et al.: The importance of the margin of resection and radiotherapy in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg* **221**: 554-560, 2021
- 12) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma, Ver 2.2021-April 28, 2021
- 13) 日本サルコーム治療研究学会, 日本癌治療学会監修: 後腹膜肉腫診療ガイドライン. pp 29-31, 医学図書出版, 東京, 2021
- 14) 日本放射線腫瘍学会編: 放射線治療計画ガイドライン2020年版, 第5版. pp 424-425, 金原出版, 東京, 2020

(Received on April 12, 2022)

(Accepted on October 24, 2022)