

後腹膜軟部肉腫の臨床病理学的検討と治療成績

黒澤 和宏, 浦上 慎司, 池田 勝臣
田畑真梨子, 村田 浩克, 岡根谷利一
虎の門病院泌尿器科

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY AND TREATMENT OUTCOME OF RETROPERITONEAL SOFT TISSUE SARCOMA

Kazuhiro KUROSAWA, Shinji URAKAMI, Masaomi IKEDA,
Mariko TABATA, Hirokatsu MURATA and Toshikazu OKANEYA
The Department of Urology, Toranomon Hospital

We analyzed the pathological findings, surgical margin, the first site of local or distant recurrence, treatment for postoperative recurrence and the characteristics of 25 patients who were surgically treated for retroperitoneal sarcomas between December 2000 and January 2014. The median tumor diameter was 11 cm. The pathological diagnosis was liposarcoma ($n = 14$), leiomyosarcoma ($n = 7$) and others ($n = 4$). Tumors were resected en-bloc with adjacent organs in 17 of the patients. In median follow up period of 39 months, 11 of the 14 patients with liposarcoma experienced local tumor recurrence and distant metastasis did not precede local recurrence in any of these patients. Leiomyosarcoma recurred in all patients and distant metastases appeared before local recurrence in four of them. The five-year recurrence-free and overall survival rates were 28 and 58%, respectively. The recurrence-free and overall survival rates significantly differed between well-differentiated and other subtypes of liposarcoma (both $p < 0.05$). The overall survival was significantly better for patients with a tumor diameter of < 11 cm than for those with ≥ 11 cm ($p < 0.05$). Furthermore, overall survival was significantly better for patients who were able to undergo re-operation at the time of recurrence than for those who could not ($p < 0.005$). Although we resected adjacent organs when the margin was insufficient, the rate of local recurrence was high in liposarcoma. On the other hand, the rate of distant metastasis was high in leiomyosarcoma.

(Hinyokika Kiyo 61 : 419-426, 2015)

Key words : Retroperitoneal, Soft tissue sarcoma

緒 言

後腹膜腫瘍は全腫瘍の0.16%を占めるにすぎない稀な腫瘍である¹⁾。腎腫瘍や副腎腫瘍も後腹膜原発ではあるが、通常はこれらを含めず、軟部組織から発生する腫瘍を指すことが一般的である。後腹膜腫瘍の約80%が悪性といわれ、すなわち軟部肉腫である。

軟部肉腫全体では四肢発生が75%と最も多く、後腹膜発生は10%程度である²⁾。後腹膜軟部肉腫は50~60歳代に好発し、発生頻度に性差はないとされている。腫瘍径が小さい初期には自覚症状が乏しいため、腫瘍増大による圧迫症状が出現してから発見されることが稀ではない。放射線治療や薬物療法の感受性が一般的に低いため、遠隔転移を認めず完全切除が可能と判断された症例に対しては、外科手術が根治を期待できる唯一の治療法となる。

今回、われわれは当院で後腹膜軟部肉腫に対して摘出手術を施行した症例の特徴および治療成績を retrospective に検討したので報告する。

対 象 と 方 法

2000年12月から2014年1月までに、当院で初発の後腹膜軟部肉腫に対して摘出術を施行した25例を対象とした。患者の臨床背景、病理組織学的所見、摘出標本の顕微鏡的切除断端、初回再発様式（局所再発か遠隔転移か）、初回再発巣に対する治療、生存期間を検討した。再発巣に対する再手術の適応は、全身状態が良好で再発巣の完全切除が期待できる症例とした。病理組織別背景の有意差検定には χ^2 検定とクラスカル・ワリス検定を用いた。無再発生存率、全生存率はKaplan-Meier法を用いて評価した。統計解析ソフトはExcel 統計2012を用い、いずれの検定も $P < 0.05$ を有意差ありとした。また、悪性線維性組織球腫(MFH: malignant fibrous histiocytoma)として病理組織診断されていた症例に関しては、改めて病理標本を見直し、2013年度のWHO (World Health Organization) 軟部組織腫瘍分類に沿って再分類した。

Table 1. Patients clinical and pathological characteristics of the study population of 25 patients

Variable	All patients (n = 25)	Liposarcoma (n = 14)	Leiomyosarcoma (n = 7)	Others (n = 4)	P*
Age, years, median (IQR)	64 (28-77)	66 (28-77)	59 (44-69)	67 (57-75)	NS
Sex (%)					<0.01
Male	15 (60%)	10 (66%)	1 (7%)	4 (27%)	
Female	10 (40%)	4 (40%)	6 (60%)	0 (0%)	
Chief complaint (%)					NS
(+)	17 (68%)	9 (53%)	5 (29%)	3 (18%)	
(-)	8 (32%)	5 (62%)	2 (25%)	1 (13%)	
Tumor diameter, cm, median (IQR)	11 (4-30)	14 (5-30)	10.5 (4-16)	11.5 (9-19)	NS
Adjacent organ resection (%)					NS
(+)	17 (68%)	10 (58%)	4 (24%)	3 (18%)	
(-)	8 (32%)	4 (50%)	3 (37%)	1 (13%)	
Resection margin (%) [†]					NS
(+)	16 (73%)	10 (62%)	3 (19%)	3 (19%)	
(-)	6 (27%)	2 (33%)	4 (67%)	0 (0%)	

IQR = interquartile range. NS = not significant. [†] Not available for 3 patients. * Significant difference between the 3 groups.

結 果

患者背景を Table 1 に示す。病理組織学的には脂肪肉腫が14例（脱分化型 7 例，高分化型 4 例，粘液型 3 例），平滑筋肉腫が 7 例，その他が 4 例（血管肉腫 1 例，骨外性骨肉腫 1 例，粘液線維肉腫 1 例，未分化多形性肉腫 1 例）であった。MFH と診断されていた 1 例は，新分類に準じて未分化多形性肉腫へ再分類した。腫瘍径が 5 cm 未満で発見された症例は25例中 2 例（8 %）あり，偶発的に発見された症例は25例中 8 例（32 %）あった。初診時に自覚症状を認めた17例の主訴は腹部膨満感・腹痛が 8 例，腹部腫瘤触知が 7 例，全身倦怠感が 2 例であった。初回手術時に隣接臓器の合併切除を25例中17例に施行した。切除臓器の内訳は腎が14例（左 9 例，右 5 例），腸管が 9 例，副腎が 8 例（左 4 例，右 4 例），下大静脈が 3 例，肝臓が 2 例，膀胱，脾臓，横隔膜，腸腰筋，胆嚢がそれぞれ 1 例であった。

全生存曲線と無再発生存曲線を Fig. 1 に示す。観察期間の中央値（全患者）39カ月において，5 年全生存率は58%で 5 年無再発生存率は28%であった。初回手術から再発までの期間の中央値は13カ月であった。

治療成績を Table 2 に示す。初回手術後の再発を22例（局所再発18例，遠隔転移 4 例）に認めた。そのうち，9 例（局所再発 8 例，肺転移 1 例）に対しては再手術（1 回 5 例，2 回 2 例，3 回 1 例，4 回 1 例）を施行した。再手術以外の13例の内訳は，best supportive care が 8 例，薬物療法が 3 例（doxorubicin 2 例，pazopanib 1 例），放射線療法が 2 例であった。病理組織診断と術後再発について検討してみると，脂肪肉腫は14例中11例で再発を認めたが，局所再発より先に遠隔転移を認めた症例はなかった。局所再発後に遠隔

転移が出現した症例は 2 例（肝 2，右大腿筋 1）のみであった。平滑筋肉腫は 7 例中全例で再発を認め，そのうち 4 例は局所再発を認めずに遠隔転移が出現した。すなわち再発形式が遠隔転移として現れた症例は 4 例（肺 4，肝 1，全身皮下 1）すべてが平滑筋肉腫であり，遠隔転移後に局所再発が出現した症例はなかった。病死した11例のうち，5 例（脱分化型脂肪肉腫 3 例，粘液型脂肪肉腫 1 例，骨外性骨肉腫 1 例）は遠隔転移を認めないまま局所再発の進行により死亡し，2 例（いずれも平滑筋肉腫）は局所再発を認めないまま遠隔転移の進行により死亡した。残りの 4 例（脱分化型脂肪肉腫 1 例，粘液型脂肪肉腫 1 例，未分化多形性肉腫 1 例，血管肉腫 1 例）は局所再発の後に遠隔転移が出現し死亡した。

病理組織診断別にみると，脂肪肉腫，平滑筋肉腫，その他の肉腫の間には全生存率，無再発生存率ともに有意差は認めなかった（Fig. 2）。

脂肪肉腫の分化度と予後について検討してみると，高分化型がその他に比較して，全生存率，無再発生存率ともに有意に良好であった（Fig. 3）。

初回手術時の顕微鏡的切除断端別にみると，陽性例と陰性例との間に全生存率（ $P=0.926$ ），無再発生存率（ $P=0.212$ ）ともに有意差は認めなかった。断端陰性例においても 4 例で再発を認め，そのうちの 3 例は平滑筋肉腫で，局所再発は認めずに遠隔転移が出現した。残りの 1 例は脱分化型脂肪肉腫で術後 6 カ月目に局所再発した。逆に，断端陽性例でも局所再発を認めない症例は 2 例あり，いずれも高分化型脂肪肉腫でそれらの症例の観察期間はそれぞれ39カ月と43カ月であった。

腫瘍径を中央値の 11 cm で分けてみると，腫瘍径が 11 cm 未満の症例が 11 cm 以上の症例に比較して

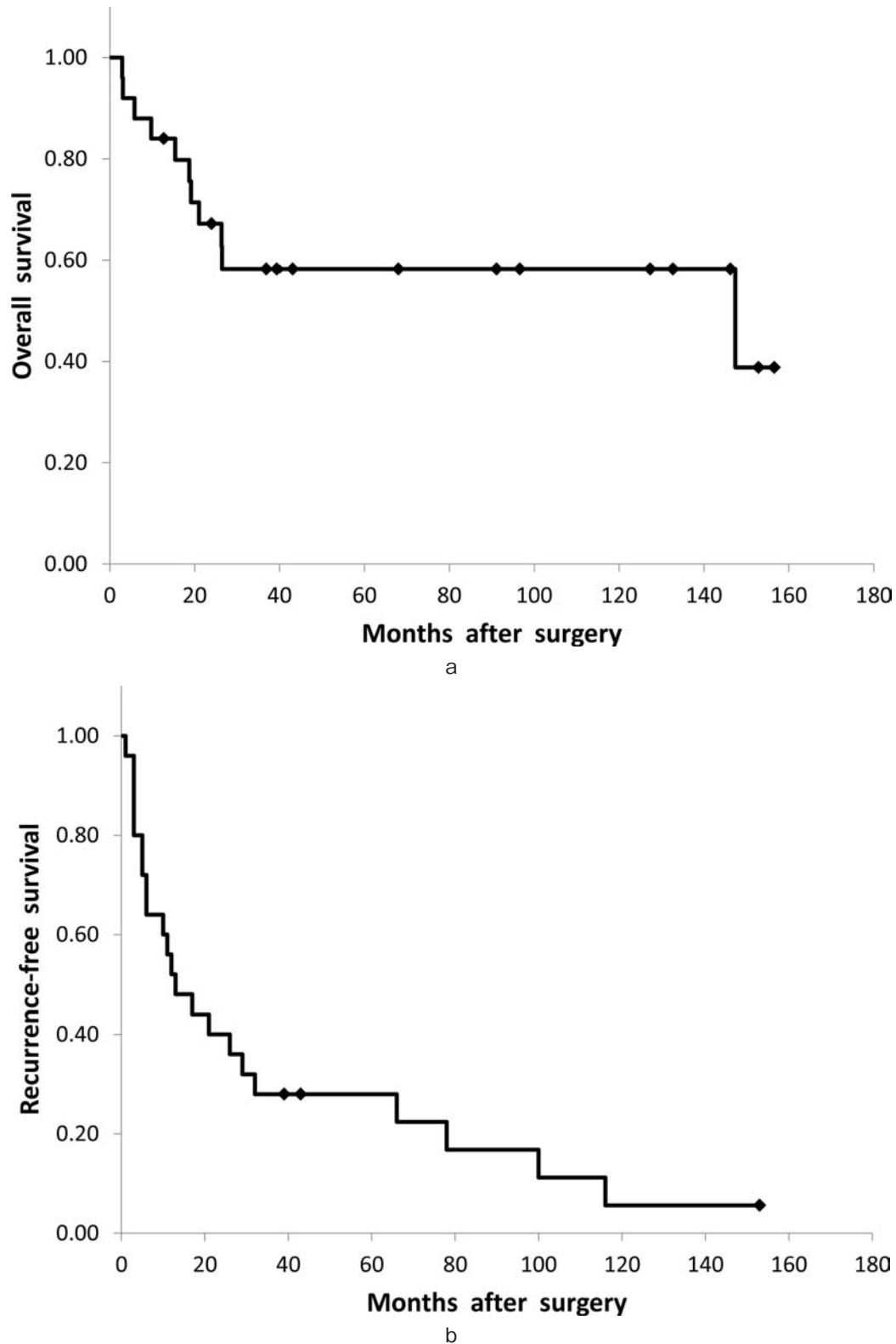


Fig. 1. a: Overall survival (all patients). b: Recurrence-free survival (all patients).

全生存率が有意に良好であった (Fig. 4).

再発に対して手術を施行できた症例と手術を施行できなかった症例の間には全生存率で有意差を認めた (Fig. 5). 再手術を行った9例のうち, 8例は局所再発に対して摘除術を施行し, 残りの1例は肺単発転移に対して胸腔鏡下切除術 (VATS: video-assisted thora-

cic surgery) を施行した. 局所再発に対して摘除術を施行した症例の内訳は, 脂肪肉腫が6例 (脱分化型4例, 高分化型1例, 粘液型1例), 平滑筋肉腫と粘液線維肉腫が1例ずつであった. 局所再発に対して計16回の再手術を施行し, そのうちの10回で周囲臓器合併切除を行った. 4回目の再手術で初めて切除断端が陰

Table 2. Treatment outcome of the study population of 25 patients

Variable	All patients (n = 25)	Liposarcoma (n = 14)	Leiomyosarcoma (n = 7)	Others (n = 4)	P*
Postoperative recurrence (%)					NS
(+)	22 (88%)	11 (50%)	7 (32%)	4 (18%)	
(-)	3 (12%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
First site of recurrence (%) [‡]					<0.01
Local recurrence	18 (82%)	11 (61%)	3 (17%)	4 (22%)	
Metastasis	4 (18%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	
Surgical resection for postoperative recurrence (%) [‡]					NS
(+)	9 (41%)	6 (67%)	2 (22%)	1 (11%)	
(-)	13 (59%)	5 (38%)	5 (38%)	3 (24%)	
Outcome (%)					NS
Alive	13 (52%)	7 (54%)	5 (38%)	1 (8%)	
Death	12 (48%)	7 (58%)	2 (17%)	3 (25%)	
Follow-up, months					NS
Median (IQR)	39 (3-157)	38 (3-153)	91 (13-146)	12 (3-157)	

IQR = interquartile range. NS = not significant. [‡] Not available for 3 patients. * Significant difference between the 3 groups.

性となった症例があり、その後から現在まで103カ月再発を認めていない。また、VATSを施行した1例は平滑筋肉腫で、初回手術では切除断端が陰性であったが術後116カ月目に肺単発転移が出現した。VATS後は現在まで31カ月再発を認めていない。

考 察

後腹膜に発生した肉腫の90%以上が5 cm以上の大きさで発見され^{3,4)}、約80%で無痛性腫瘍の触知が可能であるとされる⁵⁾。初診時の自覚症状として腹部腫瘍、下肢の神経症状、疼痛といったものが多いとされているが、近年は検診や他疾患による画像診断で偶発的に発見される症例が増えており、触知できない比較的小さな症例が増加してきている。当院でも5 cm未満で発見された症例は少なく、諸家の報告^{3,4)}と同様の割合であったが、偶発発見例は多くみられた。腫瘍径が小さい群(<11 cm)の方が予後良好との結果となったことから、検診などによる早期発見例が増えていくことで今後は後腹膜軟部肉腫の治療成績が改善していく可能性が示唆された。

本研究では、後腹膜軟部肉腫の5年全生存率は58%で5年無再発生存率は28%であった。後腹膜に発生した肉腫の予後は、遠隔転移を有しない症例でも5年全生存率は40~50%と報告されている^{3,4)}。全生存率の向上に寄与する化学療法や放射線療法が確立されておらず、治療は外科的切除が第1選択であるが、根治切除後の35~80%とされる再発率が問題となる⁶⁻⁸⁾。四肢の軟部肉腫では大きさや浸潤度などによる病期診断法に基づき、その切除範囲が決められている⁹⁾が、後腹膜の軟部肉腫の場合は現実的に切除縁の確保は難しいことが多く、腫瘍の状況により可能な範囲で切除

縁を確保するように対応していくしかない。十分な切除縁を確保できる四肢発生肉腫の軟部肉腫は、局所再発率が通常10%未満であるのに対し、後腹膜肉腫は重要臓器が隣接し切除縁の確保が困難なため再発率が高くなる。また、局所再発のほとんどが術後2年以内に発生するといわれている^{10,11)}ため、この期間は厳重なfollowが必要である。

当院においては、脂肪肉腫の再発様式は全例が局所再発であったが、平滑筋肉腫の再発様式は遠隔転移が多かった。後腹膜軟部肉腫に対して摘除術を施行した症例の再発様式は局所再発として現れることが多く、遠隔転移は20%程度と報告されている^{3,4,12)}が、平滑筋肉腫に関しては血行性に肺や肝に遠隔転移しやすいと考えられている¹³⁾。また、遠隔転移は術後3年以内に多いといわれている^{2,3,12)}。当院の経験では術後116カ月目に肺単発転移、術後100カ月目に全身皮膚転移、肝転移として再発した症例があるため、平滑筋肉腫術後の晩期転移には十分に留意すべきと考えている。

また、本研究では、病理組織診断と予後には有意な相関は認めなかった。平滑筋肉腫は遠隔転移の頻度が高いにも関わらず、脂肪肉腫との間に予後の差が認められなかった理由として、平滑筋肉腫症例の中には、前述のごとく術後100カ月以降の晩期転移症例が2例含まれており、さらにそのうちの1例ではVATS後にも長期間再発を認めていないことが影響していると考えられた。しかし、脂肪肉腫の分化度でみると高分化型がその他に比べて有意に予後は良好であった。術後再発を認めない症例は全例が高分化型脂肪肉腫であり、高分化型脂肪肉腫では病死症例を認めなかった。SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)

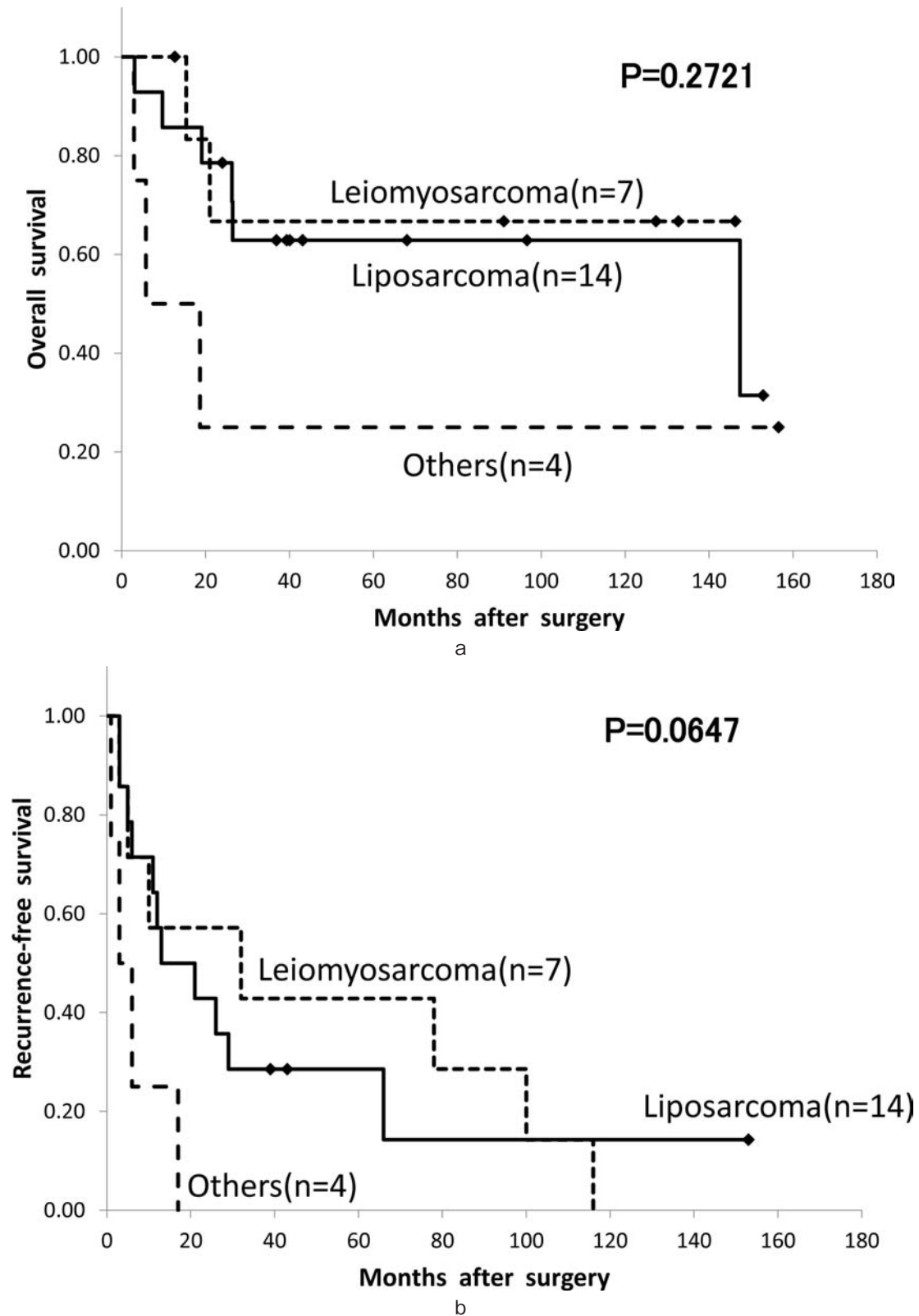


Fig. 2. a: Overall survival based on pathological diagnosis. b: Recurrence-free survival based on pathological diagnosis.

の data base から調査した報告¹⁴⁾によると、腫瘍の組織型が唯一の予後因子となるとされ、切除断端陰性で摘除された高分化型脂肪肉腫はその他の組織型の軟部肉腫に比較して予後が良好であると報告されている。

逆にいえば、それ以外の組織型では治癒切除できない可能性が高く、局所再発や遠隔転移により死に至る症例が多いといえる。

また、今回われわれは、初回手術の際に隣接臓器を

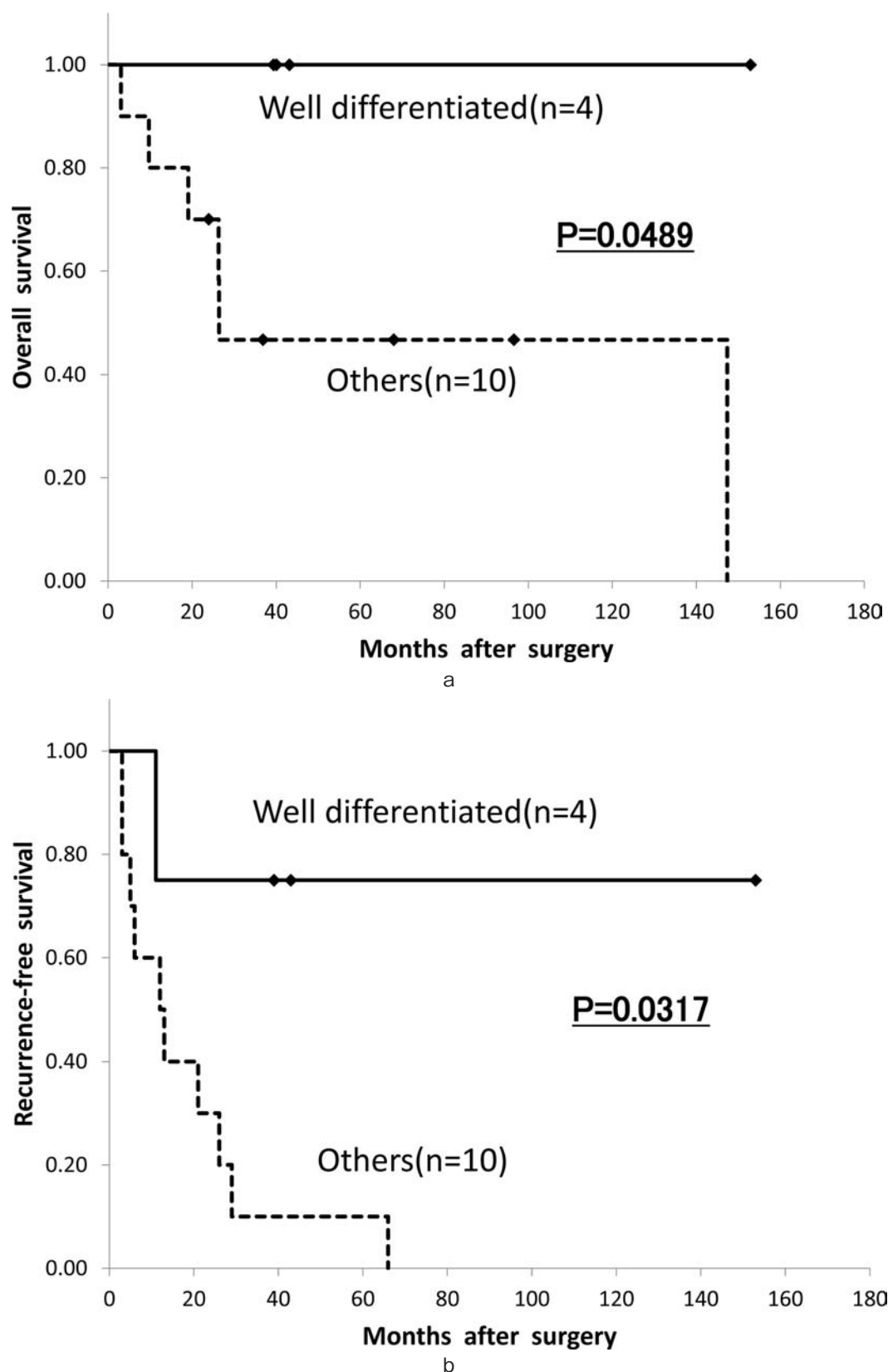


Fig. 3. a: Overall survival based on liposarcoma subtypes. b: Recurrence-free survival based on liposarcoma subtypes.

積極的に合併切除したが、後腹膜軟部肉腫の再発率は高かった。切除断端を確保するために隣接臓器の合併切除が必要であった症例は、拡大切除を施行しても予

後が不良であった。その一方で、再発に対して手術を施行できた症例は有意に予後が良好であった。完全切除率は再手術を繰り返すたびに低下するといわれてい

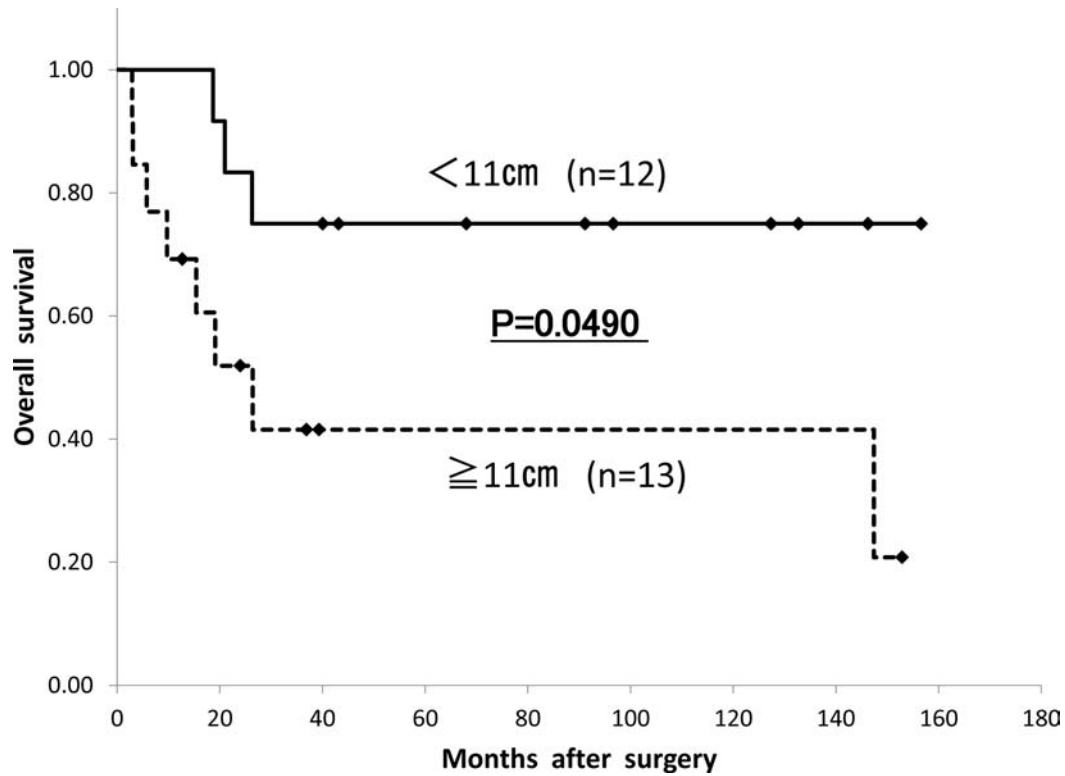


Fig. 4. Overall survival based on tumor diameter.

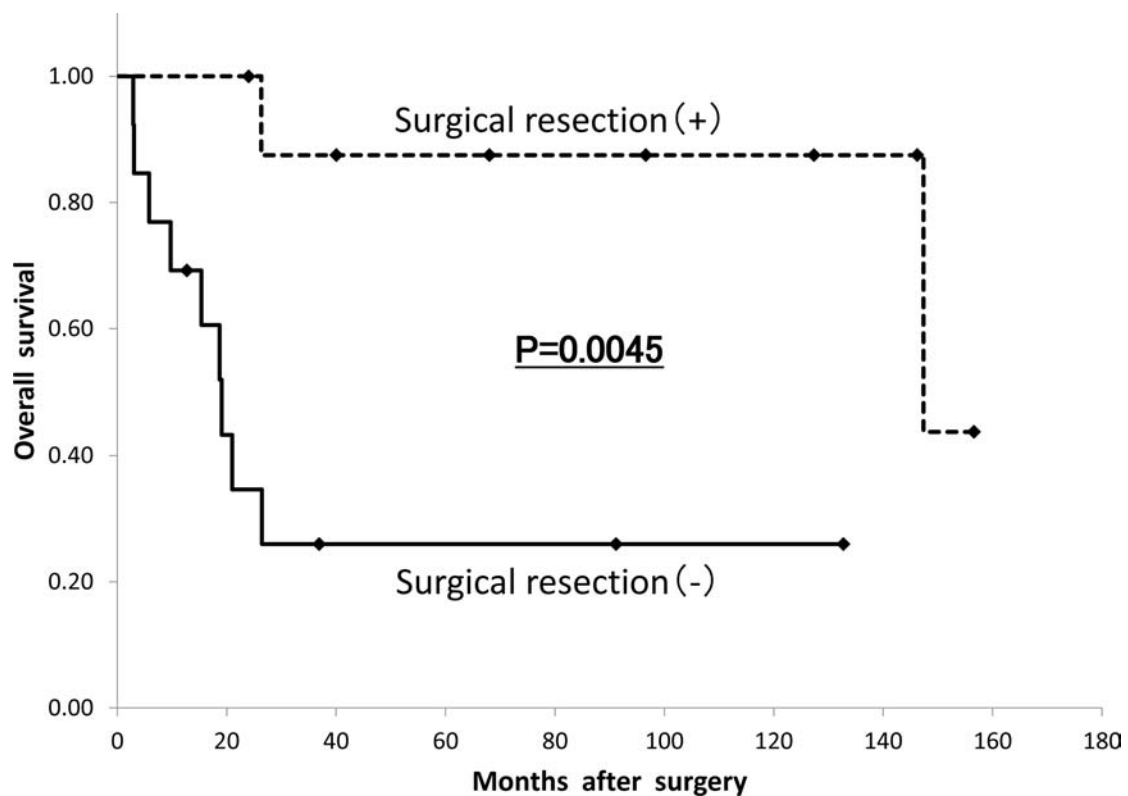


Fig. 5. Overall survival based on surgical resection of recurrent tumors.

る¹²⁾が、複数回切除で長期生存が得られている報告¹⁵⁾は散見される。われわれも複数回の再手術で切除断端が陰性となり、以降、長期間再発を認めない症例を経験しており、手術侵襲に耐えうる全身状態であ

れば積極的に再手術を考慮すべきと考えられた。

手術不能例や転移症例に対しては、doxorubicin と ifosfamide を中心とした化学療法がこれまでに報告^{16,17)}されているが、全生存期間の中央値は1年前

後にとどまり、有害事象も多く、治療効果はそれほど期待できるものではない。化学療法に抵抗性となった非脂肪細胞性の進行軟部肉腫患者に対する pazopanib の有用性を評価するプラセボ対照無作為化第Ⅲ相試験 (PALETTE 試験)¹⁸⁾ では、無増悪生存期間の中央値は約3カ月延長したが、全生存期間に有意差はなかった。本邦では、2012年11月から脂肪肉腫を含む切除不能軟部肉腫に対して pazopanib の保険適応が認められたが、現時点では化学療法不応例に対してのみ認められ、first-line の有効性および安全性は確立していない。脂肪肉腫に対して pazopanib を first-line で使用し長期にわたり病勢がコントロールできている報告¹⁹⁾ もあり、今後の評価が待たれる。

結 語

十分な切除断端を確保するために隣接臓器の合併切除も多くの症例で施行したが、後腹膜軟部肉腫の再発率は高かった。脂肪肉腫は局所再発が多く、平滑筋肉腫は遠隔転移での再発が多かった。手術単独療法の再発率が高いことを再認識し、放射線療法や薬物療法など各分野の専門家が協力し合いながら集学的治療を確立していくことが望まれる。

文 献

- 藤岡洋治編集：泌尿器科診療ガイド編集後腹膜腫瘍。pp 86-89, 金芳堂, 2011
- Fletcher CDM, Unni KK and Mertens F: Tumours of soft tissue and bone. pp 12-18, 35-46, 120-122, 131-134, IARC Press, Lyon, 2002
- Steockle E, Cindre JM, Bonvalot S, et al.: Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma. *Cancer* **92**: 359-368, 2001
- Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochward SN, et al.: Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer* **104**: 669-675, 2005
- Storm FK and Mahivi DM: Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* **214**: 2-10, 1991
- Marinello P, Montresor E, Iacono C, et al.: Long-term results of aggressive surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Chir Ital* **53**: 149-157, 2001
- Ferrario T and Karakousis CP: Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg* **138**: 248-251, 2003
- Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, et al.: Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg* **92**: 246-252, 2005
- Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al.: Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **19**: ii89-ii93, 2008
- Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al.: Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case: series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* **27**: 24-30, 2009
- Ching-Wei DT, Smith JK and Heslin MJ: Soft tissue sarcoma: preoperative and postoperative imaging for staging. *Surg Oncol Clin N Am* **16**: 389-402, 2007
- Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al.: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* **238**: 355-365, 1998
- 川部秀人, 神前裕一, 富澤岳人, ほか: 後腹膜平滑筋肉腫の1例. *富山大医誌* **24**: 57-60, 2013
- Nathan H, Raut CP, Thornton K, et al.: Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* **250**: 970-976, 2009
- 基 俊介, 門野 潤, 田畑峯雄, ほか: 4回の摘出術で長期生存している後腹膜悪性腫瘍の1例. *日消外会誌* **46**: 868-873, 2013
- Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al.: Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* **25**: 3144-3150, 2007
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, 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
- van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al.: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **379**: 1879-1886, 2012
- 小泉 淳, 井上高光, 高山孝一朗, ほか: 後腹膜脂肪肉腫再発3例に対するパゾパニブの使用経験. *泌尿紀要* **61**: 153-158, 2015

(Received on April 16, 2015)

(Accepted on July 10, 2015)