

Neoadjuvant CYVADIC (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Dacarbazine) で治療した 後腹膜平滑筋肉腫の 1 例

滋賀県立成人病センター泌尿器科 (部長: 岡部達士郎)

神波 大巳, 川喜田睦司*, 野口 哲哉**

賀本 敏行**, 岡部達士郎

滋賀県立成人病センター病理部 (部長: 松本正朗)

武内 英二, 松本 正朗

NEOADJUVANT CYVADIC (CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE, ADRIAMYCIN AND DACARBAZINE) THERAPY FOR RETROPERITONEAL LEIOMYOSARCOMA: A CASE REPORT

Tomomi KAMBA, Mutsushi KAWAKITA, Tetsuya NOGUCHI

Toshiyuki KAMOTO and Tatsushiro OKABE

From the Department of Urology, Shiga Medical Center for Adult Diseases

Eiji TAKEUCHI and Masao MATSUMOTO

From the Department of Pathology, Shiga Medical Center for Adult Diseases

Retroperitoneal leiomyosarcoma is often too large to be completely removed. We report a 67-year-old woman successfully treated with neoadjuvant CYVADIC (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and dacarbazine). The tumor was removed with the right kidney and ureter and a part of the vena cava after 2 courses of CYVADIC. The tumor recurred at the duodenum 7 years later and was completely removed following neoadjuvant CYVADIC. Neoadjuvant chemotherapy could be helpful for the complete resection of advanced leiomyosarcoma.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 577-580, 1997)

Key words : Retroperitoneal leiomyosarcoma, Neoadjuvant chemotherapy, CYVADIC

緒 言

平滑筋肉腫は、一般的に化学療法や放射線療法が無効とされており、外科的摘出が治療の第一選択である。今回われわれは、初発時、再発時ともに術前化学療法が有効で、外科手術との組み合わせで治療しえた後腹膜平滑筋肉腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 74歳, 女性

主訴 : 右腹部腫瘍

既往歴 : 33歳時, 神経症

家族歴 : 胃癌 (父, 妹), 結核 (弟)

初発時現病歴 : 1986年頃より右腹部不快感があったが、放置していた。1987年12月右腹部に鶏卵大の腫瘍を触れるようになり、徐々に増大してきたため近医受

診し、1988年4月11日当センター消化器内科を紹介された。腹部 CT にて右無機能性水腎症を伴う腹部腫瘍を指摘され、同年5月当科紹介され、第1回入院となった。

第1回入院時現症 : 右腹部、臍右方に径約 8 cm の表面平滑な硬い腫瘍を触知した。その他、特記すべきことなし。

血液所見 : 一般血液生化学所見では著明な異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは、IAP が 769 $\mu\text{g/ml}$ (正常値 0~500 $\mu\text{g/ml}$) と上昇を認めた。

画像所見 : 腹部 CT では右腹部に径 8 cm の不均一に造影される腫瘍を認め (Fig. 1 上), 右腎は水腎症を呈していた。逆行性腎盂造影では右尿管は L4/5 レベルで右方へ圧排され、狭窄を示し、右腎に著明な水腎症を認めた。

第1回入院後経過 : 画像所見より右後腹膜腫瘍と診断したが、組織診断を得るため、1988年6月17日、試験開腹下腫瘍生検術を施行した。病理組織学的診断は平滑筋肉腫であった。免疫組織学的検索では smooth

* 現 : 関西医科大学泌尿器科学教室

** 現 : 京都大学医学部泌尿器科学教室



Fig. 1. Upper: CT before chemotherapy demonstrated a large mass enhanced with intravenous contrast material (arrowhead). Lower: CT after chemotherapy revealed marked shrinkage of the tumor (arrow).

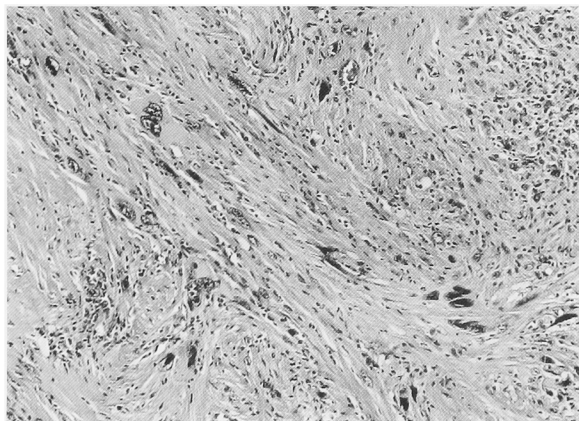


Fig. 2. Microscopic appearance of the tumor. Interlacing growth pattern of leiomyosarcoma with inflammatory cell infiltration. Bizarre nuclei were observed in this area (H & E stain, $\times 100$).

muscle myosine, desmin, vimentin いずれも陽性であった。術前化学療法として CYVADIC (cyclophosphamide; 500 mg/m^2 , day 1, vincristine; 1.5 mg/m^2 , day 1, adriamycin; 50 mg/m^2 , day 1, dacarbazine; 250 mg/m^2 , day 1~5) 療法を2コース施行し、腫瘍は腹部 CT 上、径 4 cm に縮小したため (Fig. 1 下), 1988年8月26日、経腹的に下大静脈の一

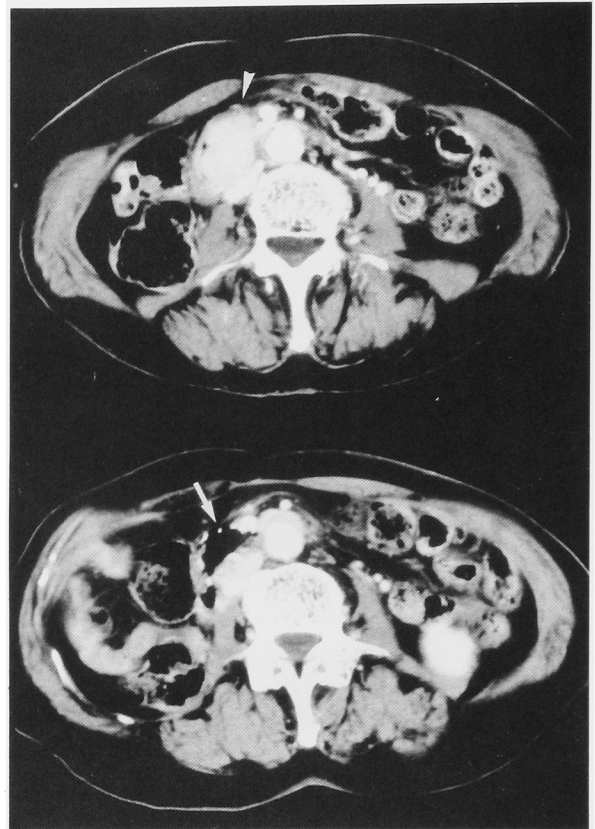


Fig. 3. Upper: Follow-up CT demonstrated locally recurrent tumor (arrowhead). Lower: CT after chemotherapy revealed regression of the tumor (arrow).

部、右腎・尿管とともに後腹膜腫瘍を摘出した。腫瘍は右上部尿管、下大静脈を取り囲むように発育し、十二指腸、大腰筋、大動脈との癒着が認められた。十二指腸との癒着部は線維性組織を残しながら可及的に切除した。

病理組織学的所見 (Fig. 2) : HE 染色にて、化学療法の効果と思われる腫瘍の変性、壊死および、リンパ球等の炎症細胞浸潤を伴い、生検標本と同様の細胞の索状交錯を基本型とする平滑筋肉腫の像であった。切除断端に腫瘍細胞は認めず、リンパ節転移も認めなかった。

病理組織診断では外科的完全切除とされたが、術中所見および平滑筋肉腫の再発性を考えて、術後 CYVADIC 療法の2コース施行したのち、1988年11月28日退院となった。退院時の IAP は $278 \mu\text{g/ml}$ と正常化していた。

再発時現病歴：退院以降、外来にて経過観察となり、臨床的に再発の兆候なく経過していたが、1995年5月、腹部 CT にて局所再発を疑われたため第2回入院となった。

第2回入院時現症：臍右上方に径約 3 cm の腫瘤を触知した。

血液所見：一般血液生化学所見上、著明な異常を認

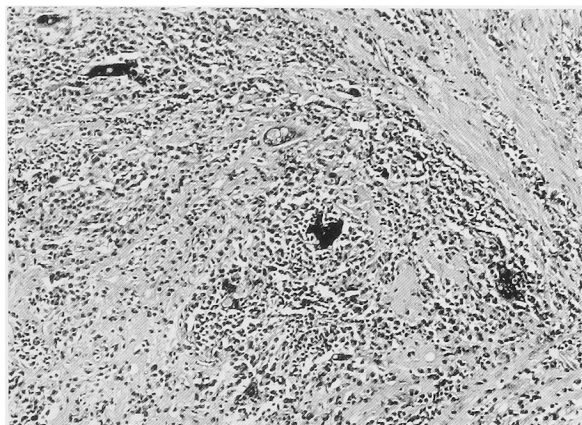


Fig. 4. Recurrent leiomyosarcoma. Degenerated tumor cells with bizarre pyknotic nuclei and with scanty cytoplasm were scattered among packed inflammatory cells (H & E stain, $\times 100$).

めなかった。IAP は $1,120 \mu\text{g/ml}$ と上昇していた。

画像所見: 腹部 CT 上, L3 レベルで下大静脈前方に造影効果の強い径 3 cm の腫瘤を認め, 下大静脈を後方へ圧排していた (Fig. 3 上)。

第 2 回入院後経過: 臨床経過, 画像診断より後腹膜平滑筋肉腫の局所再発と診断し, 術前化学療法として CYVADIC 療法を 2 コース施行した。腹部 CT 上, 腫瘍は大動脈周囲に若干確認できる程度までに縮小したため (Fig. 3 下), 1995 年 8 月 28 日, 経腹的アプローチにより腫瘍摘出術施行。腫瘍は十二指腸水平部付近に硬結として触知した。下大静脈, 腹部大動脈との強固な癒着を剝離すると, 腫瘍は十二指腸壁内に限局性に存在することが判明したため, 十二指腸部分切除 十二指腸空腸側側吻合・空腸空腸側側吻合術 (Roux-en-Y 吻合) を施行した。

病理組織学的所見 (Fig. 4): HE 染色にて, 十二指腸筋層を中心に粘膜下層から漿膜下層にかけて, hyaline 様の線維化を認め, その内外に plasma cell を主とする炎症細胞浸潤巣があり, その巣内に巨大で異常な形の核を有する細胞が散在し, 化学療法の影響を受けた平滑筋肉腫細胞と考えられた。

術後経過は良好で, IAP も $271 \mu\text{g/ml}$ と正常化したため, 1995 年 10 月 15 日退院となった。1997 年 2 月現在, 再発, IAP の上昇を認めていない。

考 察

後腹膜腫瘍は非常に稀な疾患で, その頻度は Pack らによれば全腫瘍の 0.2% である¹⁾。その中でも, 平滑筋肉腫の占める割合は, Pack らは 4.8%¹⁾, Justiniani らは 4.2%²⁾ と報告している。そのため一定の治療法が確立されておらず, 現在のところ根治手術が最も有効な治療手段となっている。隣接臓器はもとより, 下大静脈や大腰筋まで含めた広汎切除の報

告³⁻⁵⁾ もあり, 肉腫に対する根治手術の重要性がうかがわれる。Karakousis らの報告によれば, 後腹膜肉腫の 5 年生存率は全体では 34% であるが, 完全切除例では 64% であった⁶⁾。しかし本邦における後腹膜悪性腫瘍の摘出率は, 武田らは 47.8%⁷⁾, 重信らは 58.9%⁸⁾ と報告しており, 周囲臓器への浸潤のため摘出しえない場合も多い。また Skoog らは腫瘍切除例の 36% に局所再発を認めたとしている⁹⁾。以上のことから, 外科的完全切除を可能なものとし, 根治性を高めるために, CYVADIC などの術前化学療法のもつ意義は大きいと思われる。

軟部腫瘍の化学療法には, VAC 療法 (vincristine, cyclophosphamide, dactinomycin), CYVADIC 療法などがある¹⁰⁾。CYVADIC 療法は, Yap らの 125 例の報告で奏効率 50% であり, 神経肉腫, 横紋筋肉腫, 平滑筋肉腫, 線維肉腫, 血管肉腫で反応がよかったと述べている¹¹⁾。平滑筋肉腫の化学療法としての第一選択となるべきレジメンについて定説はないが, Yap らの報告した CYVADIC の成績が比較的良好であることから, 自験例では初発時, 再発時ともこのレジメンを選択した。今回再発時にも運良く CYVADIC が奏効したが, 化学療法が有効でも肉腫に対する治療の鉄則が腫瘍を周辺組織も含めてできるだけ大きくとることにあることを再度痛感させられた症例であった。また再発時, このレジメンに対し抵抗性の腫瘍細胞が残存していれば無効となるわけで, この場合にはレジメンの変更あるいは術前化学療法にこだわらず外科的切除に踏み切るべきであろう。

肉腫に対する術前化学療法を検討した報告は少なく, その成績も一般的に芳しくないが^{12,13)}, Spaggiari らは doxorubicin と ifosfamide を用いた術前化学療法で腫瘍縮小を図った後に切除した上大静脈平滑筋肉腫症例を報告している¹⁴⁾。また, Kampe らは滑膜肉腫 14 例に対して ifosfamide, doxorubicin および cisplatin による術前化学療法を施行し, 著明な腫瘍縮小をみた 2 例を含め, 良好な成績を報告している¹⁵⁾。これらの報告や自験例のように術前化学療法と手術療法の組み合わせで, これまでは完全切除が不可能と思われる症例でも治療可能となった意義は大きい。Zhang らも完全切除の重要性を強調する一方で, 完全切除不可能と考えられる肉腫に対しては, 化学療法や放射線療法で腫瘍縮小を図った後に腫瘍切除術を施行する方針を示している¹⁶⁾。今後, 多症例での術前化学療法の検討およびより有効なレジメンの開発が必要と思われる。

結 語

初発時, 再発時とも術前化学療法と手術療法の組み合わせで治療しえた後腹膜平滑筋肉腫の 1 例を報告し

た。平滑筋肉腫の特徴として局所浸潤性、局所再発性があり、その治療には集学的なアプローチが必要である。

文 献

- 1) Pack GT and Tabah EJ: Collective review. Primary retroperitoneal tumor; a study of 120 cases. *Int Abst Surg* **99**: 209-231, 1954
- 2) Justiniani FR, Cohn GH, Rosen SA, et al.: Budd-Chiari syndrome due to leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Amer J Dig* **18**: 337, 1973
- 3) Fortner JG, Martin S, Hajdu SI, et al.: Primary sarcoma of the retroperitoneum. *Semin Oncol* **8**: 180-184, 1981
- 4) Shafir M, Holland JF, Cohen B, et al.: Radical retroperitoneal tumor surgery with resection of the psoas major muscle. *Cancer* **56**: 929-933, 1985
- 5) 滝川 浩, 藤田次郎, 沼田 明, ほか: 下大静脈切除を行った後腹膜平滑筋肉腫の1例. *西日泌尿* **48**: 171-174, 1986
- 6) Karakousis CP, Velez AF and Emrich LJ: Management of retroperitoneal sarcomas and patient survival. *Am J Surg* **150**: 376-380, 1985
- 7) 武田明芳, 岸田嘉伸, 長尾二郎, ほか: 後腹膜原発平滑筋肉腫の1例. *臨外* **38**: 695-699, 1983
- 8) 重信雅春, 浜口 潔, 岡田幸司: 教室における後腹膜腫瘍49例の統計的考察. *外科* **37**: 1644-1647, 1975
- 9) Skoog SJ, McLeod DG, Stutzman RE, et al.: Leiomyosarcoma of the inferior vena cava presenting as a suprarenal mass. *J Urol* **130**: 760-762, 1983
- 10) 篠原典夫, 横山庫一郎: 軟部悪性腫瘍の補助化学療法. *癌と化療* **17**: 198-204, 1990
- 11) Yap RS, Baker LH, Sinkovics JG, et al.: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer Treat Res* **64**: 93-98, 1980
- 12) Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, et al.: Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg* **211**: 476-781, 1990
- 13) Casali P, Pactorino U, Santoro P, et al.: Epirubicin, ifosfamide, and dacarbazine (EID) combined with surgery in advanced soft tissue sarcomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* **10**: 353, 1991
- 14) Kampe CE, Rosen G, Eilber F, et al.: Synovial sarcoma. a study of intensive chemotherapy in 14 patients with localized disease. *Cancer* **72**: 2161-2169, 1993
- 15) Spaggiari L, Regnard JF, Nottin R, et al.: Leiomyosarcoma of the superior vena cava. *Ann Thorac Surg* **62**: 274-276, 1996
- 16) Zhang G, Chen KK, Manivel C, et al.: Sarcomas of the retroperitoneum and genitourinary tract. *J Urol* **141**: 1107-1110, 1989

(Received on March 3, 1997)

(Accepted on May 22, 1997)