

原 著

後腹膜原発脂肪肉腫の臨床的検討

泌尿器科

奥田 洋平 伊藤 拓也 竹澤 健太郎 川村 憲彦
谷川 剛 葛原 宏一 高尾 徹也 山口 誓司

Clinical review of retroperitoneal liposarcoma

Yohei Okuda, Takuya Ito, Kentaro Takezawa, Norihiko Kawamura,
Go Tanigawa, Koichi Tsutahara, Tetsuya Takao, Seiji Yamaguchi

Abstract

Retroperitoneal liposarcomas are rare tumors. Surgery is the mainstay of curative therapy, but local recurrence is common. Although no recommendations concerning the best management for lower risk of recurring disease have been developed so far, preoperative (or postoperative) radiotherapy may be helpful for improved overall survival as well as disease-free interval.

Key words : retroperitoneal liposarcoma, adjuvant radiotherapy

要 旨

2000年4月から2017年4月に10例の後腹膜脂肪肉腫を経験した。年齢は51-86歳(中央値:76歳)、腫瘍径は7-30cm(中央値:16cm)であった。病理組織型は高分化型が4例、脱分化型が6例であった。外科的切除を行った9例のうち7例に再発が認められた。特に脱分化型症例は5例中全例が再発しており、諸家らの報告と同様、再発の危険性が高いと考えられた。根治切除不能な再発例に対しては、様々な治療を行ったものの4例中全例が癌死した。

諸 言

後腹膜脂肪肉腫の治療の原則は外科的切除であるが、再発する症例は少なくない。外科的切除後の再発例に対しても外科的切除が原則であるが、切除不能例に対する治療法は確立されていない。当センターでは後腹膜脂肪肉腫に対し、広範切除、抗がん剤、分子標的薬、放射線など様々な治療を行っ

てきた。

目 的

今回、後腹膜脂肪肉腫の治療成績をまとめ、その治療戦略について考察する。

対 象 と 方 法

2000年4月から2017年4月に当センターで後腹膜脂肪肉腫と診断された10例に対し、患者背景、治療法、治療成績を後方視的に検討した。

結 果

当センターにおける後腹膜脂肪肉腫症例10例をTable 1に示した。初発時の年齢は51-86歳(中央値:76歳)で、性差や患側の左右差は認めなかった。病理組織型は高分化型が4例、脱分化型が6例であった。

Table 1.
当センターの後腹膜脂肪肉腫 (n=10)

発症時の年齢(歳)	51-86 (中央値 76)
性別	男 : 5
	女 : 5
初発症状 (重複含む)	なし : 4
	腹部膨満 : 3
	腹部腫瘤 : 3
	体重減少 : 1
患側	右 : 5
	左 : 5
腫瘍長径(cm)	7-30 (中央値 16)
組織型	高分化型 : 4
	脱分化型 : 6

Table 2.
後腹膜脂肪肉腫 10 例の初期治療

No.	腫瘍径 (cm)	合併切除部位	切除断端	組織型	再発様式	再発までの 期間(月)
1	30	腎, 下行結腸	不明	脱分化型	局所再発	29
2	16	腎	-	脱分化型	局所再発	26
3	11	なし	+	脱分化型	局所再発	3
4	17	腎, 副腎	-	高分化型	局所再発	14
5	不明	腎, 上行結腸, 十二指腸, 腸腰筋	-	脱分化型	局所再発	37
6	不明	腎, 腸腰筋	+	脱分化型	局所再発	13
7	7	精巣	-	高分化型	局所再発	12
8	7.5	腎	-	高分化型	なし	-
9	22	腎	-	高分化型	なし	-
10		(生検のみ)	(生検のみ)	脱分化型	(生検のみ)	

Table 3.
再発例 (n=7) の経過

No.	組織型	術後 補助療法	無再発期間 (月)	再発時治療	観察期間 (月)	転帰
1	脱分化型	RT	29	局所再発に対してRT(60Gy). 上縦隔転移出現し, RT(60Gy).	53	癌死
2	脱分化型	無	26	DG(DTX+GEM)療法⇒PD pazopanib⇒PD	35	癌死
3	脱分化型	無	3	なし	18	癌死
4	高分化型	無	14	pazopanib⇒PD	17	癌死
5	脱分化型	無	37	腫瘍切除	133	生存
6	脱分化型	無	13	腫瘍切除	17	癌死
7	高分化型	無	12	腫瘍切除	34	生存

DTX: ドセタキセル GEM: ゲムシタピン

後腹膜脂肪肉腫 10 例の初期治療について Table 2 に示した。症例 10 は初診時に既に肺転移および胸水貯留が認められていた。生検を施行した結果、病理組織型は脱分化型で、BSC の方針となった。他の 9 症例に対しては、初期治療として腫瘍の広範切除を行っており、9 例中 7 例は患側の腎切除を、その他結腸、腸腰筋、精巣等の他臓器が合併切除されていた。摘出標本の断端陰性は 6 例に得られたが、局所再発を 7 例に認めた。断端陰性を得られた 6 例においても、4 例で再発が認められた。病理組織型別にみると、高分化型 4 例のうち、2 例に局所再発を認め、脱分化型 5 例は、全例に局所再発を認めた。初回手術から再発を来すまでの期間は 3-37 ヶ月で中央値は 14 ヶ月であった。

局所再発を来した 7 例の再発後の経過について Table 3 に示した。7 例のうち、3 例は腫瘍切除が施行されたが、4 例は高齢や全身状態不良等の理由から腫瘍切除術が施行されなかった。

時代背景が異なり、標準的な治療も確立されていないため、腫瘍切除不可能症例の治療は様々な治療が施行されていた。

症例 1 では、病理組織型が脱分化型であることを考慮し、術後補助放射線療法が行われた。初回手術後 29 ヶ月で局所再発が認められ、放射線照射が施行された。さらに初回手術後 48 ヶ月で上縦隔転移が出現し、再度放射線照射が施行された。

症例 2 はドセタキセル、ゲムシタピンによる化学療法が行われた。1 コース終了時点で腫瘍増大が認められた。その後は分子標的薬パゾパニブ 800mg の内服が開始されたが、こちらも約 1 ヶ月後に腫瘍が増大し、BSC の方針となった。

症例 3 は初回手術時の摘出標本が断端陽性であり、手術後 3 ヶ月で局所再発が認められた。高齢で全身状態が悪く、BSC の方針となった。

症例 4 は再発時の治療としてパゾパニブ 400mg 内服が選択されたが、開始後 1 ヶ月で有害事象である全身倦怠感 (grade 3) により内服中止となった。腫瘍増大も認められ、BSC の方針となった。

以上、再発時に腫瘍切除術を行わなかった 4 例は最終的に癌死に至った。この 4 例のうち、術後放射線療法を行っていた症例 1 は無再発期間が 29 ヶ月、生存期間が 53 ヶ月で最長であった。再発時に腫瘍切除術を行った 3 例のうち、2 例は 34 ヶ月、133 ヶ月時点で生存が得られている。

考 察

本邦における悪性軟部腫瘍を発生部位別にみた場合、下肢 43.3%、上肢 25.0%、体幹 20.5% に続いて、後腹膜が 3.5% を占める¹⁾。半数以上の症例で四肢に発生するため、本邦の軟部腫瘍診療ガイドラインは日本整形外科学会によって監修および編集され、「主として成人の運動器に発生したものを対象として」いるのが現状である²⁾。

後腹膜悪性軟部腫瘍の特徴は①発生部位の関係上、自覚症状に乏しく、偶発腫瘍として診断される場合が多い。②そのため初期診断時にはすでに腫瘍サイズが大きい。③隣接臓器と近接しており、切除時にマージンが取りづらい、等がある。それ故、他発生部位の悪性軟部腫瘍と比較し、再発率は40-80%と高く³⁾、予後も不良とされる⁴⁾。

これらを踏まえると、後腹膜軟部腫瘍に特化した診療指針が必要と考えられるが、現時点で本邦におけるガイドラインは存在しない。欧米においてはTrans-Atlantic RPS Working Group (TARPSWG) という欧州ならびに北米の悪性軟部腫瘍治療の大規模施設が参画したワーキンググループが最新のエビデンスを評価し、診療指針の作成を試みている⁵⁾。

脂肪肉腫は悪性軟部腫瘍の組織型の一つであり、後腹膜脂肪肉腫は後腹膜悪性軟部腫瘍において発生頻度としては、51-62%と最も高い⁴⁾。そのため、比較的稀な腫瘍である後腹膜軟部腫瘍の中では後腹膜脂肪肉腫は一般的な疾患である。

TARPSWGによって提唱される後腹膜悪性軟部腫瘍に対する治療アルゴリズムは、一般的な悪性軟部腫瘍と同様に、切除可能例に対しては手術を行い、再発例に対しては手術、化学療法、もしくはBSCが選択される⁵⁾。

切除不可能例や遠隔転移を有する症例は化学療法が選択されるのが通常であり、その第一選択薬はドキシソルビシン単剤療法である。これが使用できない症例にはイホスファミド単剤療法、PSが良好で合併症がない症例にはドキシソルビシンとイホスファミドの併用療法が選択される。脱分化型脂肪肉腫や平滑筋肉腫症例に対しては、当センターの症例の様に、ドセタキセルとゲムシタピンの併用が選択されることもある⁶⁾。

前述した様に後腹膜悪性軟部腫瘍は局所再発率が高く³⁾、後腹膜肉腫症例の癌死は局所制御不能によるものが75%を占めるとされるため⁷⁾、局所再発予防に対する補助療法が重要と考えられる。局所再発予防ならびに全生存期間(OS)の改善を目的として術前/術中/術後の補助放射線療法や術前/術後の補助化学療法の有効性が示唆されているが、残念ながら現時点で手術単独と比較されたランダム化比較試験(RCT)はない。

後腹膜軟部肉腫に対する補助化学療法の有効性に関してはこれまでほとんど検証されておらず⁸⁾、最近、Dattaらにより、術後補助化学療法の有用性が検討された。手術単独症例(n=3502)と手術+補助化学療法症例(n=390)のプロペンシテスコアを1:1にマッチさせた2群で後方視的に検討したところ、OS中央値は手術単独群68.9ヶ月、手術+補助化学療法47.8ヶ月で、補助化学療法により有意にOSが短縮する(p=0.017)という結果となった⁹⁾。またこの報告によると、断端陽性、高悪性度、多臓器への局所浸潤などの予後

不良因子を有する症例においても、術後補助化学療法によるOS延長は認められなかった。

一方、後腹膜肉腫に対する補助放射線療法の有効性を示唆する報告は散見されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。後方視的検討ではあるが、Nussbaumらが9068症例に及ぶ大規模な検討を行っており、術前または術後の放射線療法を併用した手術群は、手術単独群と比べてOSが有意に改善したと報告している。プロペンシテスコアを1:1にマッチさせた術前放射線療法+手術群と手術単独群の5年生存率は62%、54%(p<0.0001)で、術後放射線療法+手術群と手術単独群では60%、52%(p<0.0001)と、共に放射線療法の有効性が示唆された¹³⁾。

現在、術前放射線療法に関する前向き試験であるSTRASS Trial (EORTC 62092-22092)がTARPSWGにより実施中である¹⁴⁾。転移を有さない後腹膜軟部肉腫患者(256人)を対象に、術前放射線療法(50.4Gy/6-7 weeks)+手術と手術のみの2群に振り分けたRCTが行われており、その結果が待たれる。

結 語

後腹膜脂肪肉腫の治療では再発予防が重要であり、再発リスクの高い症例に対しては、放射線療法等の補助療法の必要性が示唆された。

文 献

- 1) 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍委員会 / 国立がん研究センター (編) : 全国骨・軟部腫瘍登録一覧表 2008
- 2) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 / 軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会 (編) : 軟部腫瘍ガイドライン 2012
- 3) Pirayesh A, Chee Y, Helliwell TR, Hershman MJ, Leinster SJ, Fordham MV, Poston GJ : The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 27 : 491-497, 2001
- 4) Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF : Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 238 : 358-370, 2003
- 5) Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult : a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*.22 : 256-263, 2015
- 6) Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR. : Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable liposarcoma : results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20 : 2824-2831, 2002
- 7) Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, Matcuk GR, Chopra S,

- Eisenberg BL, Sener SF, Tseng WW : Contemporary management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep* 17 : 39, 2015
- 8) Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Conrad EU 3rd, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, et al. : *J Natl Compr Canc Net*, 2014
 - 9) Datta J, Ecker BL, Neuwirth MG, Geha RC, Fraker DL, Roses RE, Karakousis GC : Contemporary reappraisal of the efficacy of adjuvant chemotherapy in resected retroperitoneal sarcoma : Evidence from a nationwide clinical oncology database and review of the literature. *Surg Oncol*.26 : 117-124, 2017
 - 10) van Doorn RC, Gallee MP, Hart AA, Gortzak E, Rutgers EJ, van Coevorden F, Keus RB, Zoetmulder FA : Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control. *Cancer*.73 : 637-642, 1994
 - 11) Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY : Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma : multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol*.101 : 345-350, 2010
 - 12) Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, Pockaj BA, Gunderson LL, Gray RJ : Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol*.109 : 798-803.2014
 - 13) Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, Blazer DG : 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
 - 14) ClinicalTrials.gov. (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344018>)