

## 軟部腫瘍診療ガイドライン

森本裕樹\*, 尾崎敏文

岡山大学病院 整形外科

### Japanese guidelines for the diagnosis and management of soft tissue tumor

Yuki Morimoto\*, Toshifumi Ozaki

Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Hospital

#### はじめに

軟部腫瘍は軟部組織から発生する腫瘍の総称である。全身あらゆる部位に発生し、線維性結合組織、線維組織、脂肪組織、横紋筋組織、平滑筋組織、血管およびリンパ管組織、滑膜組織などの中胚葉由来の組織と、末梢神経組織などの外胚葉由来の組織が発生母地となる。

軟部腫瘍診断ガイドラインは軟部腫瘍診断に求められる必要最低限の知識を概述することを目的に、2005年に刊行された。第2版では、骨軟部腫瘍の専門家以外にも一般整形外科医や皮膚科医や形成外科医、腫瘍内科医、一般外科医、放射線医など悪性軟部腫瘍にかかわる可能性のある医師にも治療の基本的な概念や方針についての知識を提供するために、軟部腫瘍診療ガイドラインとして治療に関する内容を追加し新たに作成された。本稿では2011年秋に刊行予定である、この新しいガイドラインに基づいた軟部腫瘍の診断と治療について概要を述べる。

#### 分類

最も一般的に用いられているのは

2002年度版 WHO 分類<sup>1)</sup>であるが、Enzinger & Weiss の分類<sup>2)</sup>もしばしば用いられている。軟部腫瘍であるにもかかわらず、末梢神経由来の腫瘍や皮膚の腫瘍（隆起性皮膚線維肉腫など）は、それぞれ神経系腫瘍と皮膚の腫瘍の分野で記載されている。

病期分類で頻用されているのは American Joint Committee on Cancer system (AJCC system)<sup>3)</sup>、Union for International Cancer Control system (UICC system)<sup>4)</sup>である。AJCC system と UICC system は第6版まで両者の内容は同一であったが、最近改訂された第7版では異なるものとなった。しばらくは病期分類にどの分類の第何版を用いているか注意を要する。

#### 疫学

本邦の全国骨・軟部腫瘍登録(2008年度)<sup>5)</sup>において一年間で軟部腫瘍3,708例が登録され、良性と悪性の頻度は約7対3と報告されている。良性腫瘍は経過観察されるか、病院を受診してない患者もいるため、頻度は更に高いと考えられる。発症年齢は良性で血管腫、悪性で滑膜肉腫が40歳以下の若年に多い。性差については悪性軟部腫瘍で男性がやや多い傾向がある。発生部位については悪性腫瘍が下肢に発生頻度が高い。組織別では良性で脂肪腫、神経鞘腫、血管腫が、悪性軟部腫瘍で

脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫が多い。

他の疾患や治療に合併・続発する腫瘍では、他癌腫からの軟部転移<sup>6)</sup>や、放射線治療後の二次性軟部肉腫<sup>7)</sup>、慢性リンパ浮腫に続発する血管肉腫<sup>8)</sup>などが頻度は低いものの報告されている。

軟部肉腫のほとんどで発生原因は不明であるが、神経線維腫症(1型、2型)<sup>8)</sup>、遺伝性網膜芽細胞腫<sup>8)</sup>、Gardner 症候群、Li-Fraumeni 症候群<sup>9)</sup>などでは遺伝学的素因が認められている。

#### 臨床症状と検査所見

良性では数年単位で増大するのに対して、悪性では月単位で急速に増大することが通常である。数日で増大する場合は膿瘍や筋肉内出血などが鑑別診断にあげられる。ただし悪性でも数年単位で緩徐な増大を示すことや、良性でも腫瘍内出血などで急速に増大することがある。

脂肪種、神経鞘腫、血管腫を除けば5 cmを超えると悪性腫瘍の可能性が高い。しかし本邦の報告では悪性腫瘍でも5 cm以下のものが1/4程度あることから、5 cm以下でも悪性は否定出来ない<sup>5)</sup>。

腫瘍の局在では悪性腫瘍は深在性に発生しやすい。皮膚線維肉腫、類上皮肉腫、粘液線維肉腫などは浅在性に発生しやすく、サイズが小さい

平成23年9月受理  
\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7273  
FAX：086-223-9727  
E-mail：yuki-morimoto@umin.ac.jp

と良性腫瘍と誤りやすい。深部の腫瘍で触診上可動性が良好で、画像診断上境界鮮明であると良性腫瘍を考えたくなるが、悪性腫瘍の多くもそのような性状を示すことに留意する必要がある。

軟部の多発する腫瘍は良性のことが多いが、類上皮肉腫や癌腫の軟部転移も多発する可能性がある。

疼痛を伴う腫瘍としては、良性では血管腫、グロムス腫瘍、神経鞘腫があり、悪性では滑膜肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍で自発痛を伴うことがある。

所属リンパ節転移をきたしやすい腫瘍は横紋筋肉腫、淡明細胞肉腫、類上皮肉腫、血管肉腫などである。

臨床検査値で悪性軟部腫瘍に特異的な腫瘍マーカーは現時点ではない。

## 画像診断

軟部腫瘍の性状や腫瘍の局在、周辺組織との関係性を評価するのに最も適した画像検査はMRIであり、病期診断には胸部CTによる肺転移の検索が望ましい<sup>10)</sup>。

X線検査とCT検査は腫瘍内の脂肪成分、石灰化や骨化などが所見として認められると診断に役立つほか、隣接骨皮質の変化の確認にも有用なことがある。造影CTで腫瘍と血管の位置関係や血管浸潤の有無が分かることがある<sup>11)</sup>。

超音波検査は腫瘍の局在や周辺組織との位置関係の評価、血流の多寡を評価に有用なこともある。

MRI検査は脂肪系腫瘍、神経鞘腫、血管腫、嚢胞性疾患（ガングリオン・滑液包炎・リンパ管腫など）では、診断的価値がある。

タリウムシンチグラフィ、PET検査は良悪性の鑑別・病期診断・化学療法の効果判定における有用性が報告されている<sup>12-15)</sup>。

## 生 検

針生検は外来で局所麻酔下に可能であるが、時には診断に不適切なサンプルしか得られないこともある。切開生検は十分量の腫瘍組織を採取することが可能であるが、手術室で行う必要がある。切除生検の適応は、大きさが2～3cmより小さい、皮下にある、重要な血管神経などと離れている、術前画像検査が行われているなどの条件を原則として満たしている場合である。いずれの生検も腫瘍の手術に精通した医師が行うことが望ましい。病理組織標本提出書には十分な臨床情報を記載し、病理医との十分な情報交換が正確な診断には有用である。

## 分子生物学的診断

免疫組織化学的検査は、軟部腫瘍の鑑別のために有用なものもあるが、必ずしも特異的でないことを念頭に置いて判断する必要がある。腫瘍特異的な染色体転座とそれに伴う融合遺伝子が存在する滑膜肉腫<sup>16)</sup>や骨外性Ewing肉腫<sup>17)</sup>、胞巣型横紋筋肉腫<sup>18)</sup>などでは、それらの検出は鑑別診断に有用であるが、偽陽性や偽陰性となる可能性があるため他の病理検査の結果を含めて総合的に判断することが重要である。

## 軟部肉腫の予後

遠隔転移やリンパ節転移はすべての組織型において予後不良因子である<sup>19,20)</sup>が、近年、孤立性のリンパ節転移は切除することにより予後がやや改善される可能性が出てきた<sup>20)</sup>。腫瘍の発生部位<sup>21)</sup>、大きさ<sup>22)</sup>、深さ<sup>23)</sup>、悪性度<sup>22,23)</sup>、組織型<sup>22,23)</sup>、初診時の年齢<sup>23)</sup>は、非円形細胞肉腫非転移例において予後因子である。腫瘍の大きさと切除縁は、非円形細胞肉腫非転移例において局所再発の危険

因子である<sup>23)</sup>。

## 軟部肉腫の手術

軟部肉腫の治療は手術による切除が原則である。再発を予防するためには、適切な切除縁を確保した上での切除が原則である。適切な切除縁とは腫瘍の膜様組織とその周囲の出血巣、変色した筋肉、浮腫状の組織など肉眼的な変色部が健全な組織で包まれるようにして切除された切除縁のことである。腫瘍からの距離が離れるほど根治性はあがるが、術後機能は失われる。腫瘍の周囲には腫瘍浸潤に対して抵抗性を示す組織（barrier）が存在し、このbarrierは、腫瘍から切除線までの距離に換算することが可能で、切除の範囲を縮小できる。局所浸潤傾向を示す肉腫も含めて、高悪性肉腫での再発率は、腫瘍から2cm相当の健全組織をつけて切除した場合には7～13%であり、低悪性肉腫では1cm相当の健全組織をつけて切除した場合10%である<sup>24)</sup>。

計画的に行われなかった手術後、および計画された手術であっても切除縁が腫瘍で汚染されていた場合は腫瘍の残存による再発、転移の可能性があるため原則として追加広範切除が必要である<sup>25)</sup>。追加広範切除を行った症例での再発率は初回から広範切除を行ったものとかかわらず<sup>26)</sup>、再発後の広範切除群より低い。

再発症例では初回手術例より術後再発率が高いため<sup>27)</sup>、切断も含めた根治的な手術治療を考慮すべきである。

## 化学療法

横紋筋肉腫<sup>28)</sup>や骨外性Ewing肉腫<sup>29)</sup>等の円形細胞肉腫においては化学療法が必須の治療である。悪性軟部腫瘍の大多数を占める非円形細胞肉腫の切除可能な非進行例に関して

は、世界的には手術が標準治療とされているが、近年メタアナリシスによって doxorubicin および ifosfamide による補助化学療法の有効性が示されている<sup>30)</sup>。

化学療法の効果判定には、腫瘍切除標本における組織学的壊死率<sup>31)</sup>、画像上の腫瘍縮小率<sup>32)</sup>、PET<sup>33)</sup>による評価等が用いられている。

## 放射線療法

前向き無作為化試験および後ろ向き試験においても、適切な切除縁でない手術に放射線治療の併用は局所制御において有用性が示されている<sup>34,35)</sup>。しかし放射線治療により二次がんの発生リスクが上昇し、局所の合併症が起りやすいことを留意すべきである<sup>34)</sup>。

放射線療法の時期としては、術前、術中、術後、およびそれらの組み合わせがあるが、どのタイミングでの治療が最も有効であるかについては明確な結論は出ていない<sup>36)</sup>。

重粒子線治療は比較的新しい放射線治療であり、現在症例が蓄積されているところであるが、切除不能な軟部腫瘍に対する治療法として考慮しても良い<sup>37)</sup>。

## その他の治療

補助温熱化学療法の有効性の報告があるが、本邦では現在使用できない薬剤が使用されているなどの理由で普及していない。

軟部肉腫に対する免疫療法は本邦でも第 I 相試験もしくは第 I/II 相試験が数件進行中であるが、現時点で効果は科学的に証明されていない。

## 軟部肉腫転移症例

軟部肉腫における転移病巣としては、肺転移が最も頻度が高く、完全切除を行うことで長期生存する症例が報告されている<sup>38)</sup>。リンパ節転移

については、孤立性の症例では予後が良いとする報告がある<sup>20)</sup>。適切な患者選択を行えば予後改善が期待でき外科切除の意義は大きい。

転移症例に対する化学療法では doxorubicin が2003年の meta-analysis の結果<sup>39)</sup>で単剤での有効性が確立された唯一の key drug であり、世界的には転移例に対する標準レジメンとされている。転移巣の状況をみながら、患者と相談の上で施行されるべきである。

## おわりに

軟部腫瘍は病理組織分類が多岐にわたり、臨床の現場で遭遇することはあまり多くないが、十分な診断がなされずに経過観察が行われたり、安易な外科的切除が行われたりすることが往々にしてある。骨軟部腫瘍診療ガイドラインでは治療に関する情報も記載されて内容は充実したが、あくまでも悪性腫瘍の治療は十分な知識と経験をもった専門医が行うべきである。悪性を疑う場合や悪性の診断がついた場合には速やかに専門医へのコンサルトを行うことが推奨される。

## 文 献

- 1) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds), IARC Press, Lyon (2002).
- 2) Weiss SW, Goldblum JR: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, Mosby: Elsevier, St Louis (2008).
- 3) AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds), Springer, New York (2010) pp 345-355.
- 4) UICC (国際対がん連合) 日本委員会 TNM 委員会訳: TNM 悪性腫瘍の分

類 日本語版, 金原出版, 東京 (2010) pp 147-151.

- 5) 全国骨・軟部腫瘍登録一覧表, 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 (2008).
- 6) Plaza JA, Perez-Montiel D, Mayerson J, Morrison C, Suster S: Metastases to soft tissue: a review of 118 cases over a 30-year period. *Cancer* (2008) 112, 193-203.
- 7) Fang Z, Matsumoto S, Ae K, Kawaguchi N, Yoshikawa H, Ueda T, Ishii T, Araki N, Kito M: Postradiation soft tissue sarcoma: a multiinstitutional analysis of 14 cases in Japan. *J Orthop Sci* (2004) 9, 242-246.
- 8) Penel N, Grosjean J, Robin YM, Vanseymortier L, Clisant S, Adenis A: Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma* (2008) 2008, 459386.
- 9) Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP: Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* (1998) 90, 606-611.
- 10) Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* (2010) 2010, 506182.
- 11) Yamamoto T, Kurosaka M, Soejima T, Fujii M: Contrast-enhanced three-dimensional helical CT for soft tissue tumors in the extremities. *Skeletal Radiol* (2001) 30, 384-387.
- 12) Sato O, Kawai A, Ozaki T, Kunisada T, Danura T, Inoue H: Value of thallium-201 scintigraphy in bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci* (1998) 3, 297-303.
- 13) Menendez LR, Fideler BM, Mirra J: Thallium-201 scanning for the evaluation of osteosarcoma and soft-tissue sarcoma. A study of the evaluation and predictability of the histological response to chemotherapy. *J Bone Joint Surg Am* (1993) 75, 526-531.
- 14) Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT,

- Vaalburg W, Hoekstra HJ : The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* (2004) 30, 83-101.
- 15) Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, Chow K, Evilevitch V, Eckardt JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC : FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 2856-2863.
  - 16) Guillou L, Coindre J, Gallagher G, Terrier P, Gebhard S, de Saint Aubain Somerhausen N, Michels J, Jundt G, Vince DR, Collin F, Trassard M, Le Doussal V, et al. : Detection of the synovial sarcoma translocation t (X ; 18) (SYT : SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction : a reliable and powerful diagnostic tool for pathologists. A molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives. *Hum Pathol* (2001) 32, 105-112.
  - 17) Machado I, Noguera R, Pellin A, Lopez-Guerrero JA, Piqueras M, Navarro S, Llombart-Bosch A : Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors : a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* (2009) 18, 189-199.
  - 18) Barr FG, Smith LM, Lynch JC, Strzelecki D, Parham DM, Qualman SJ, Breitfeld PP : Examination of gene fusion status in archival samples of alveolar rhabdomyosarcoma entered on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-III trial : a report from the Children's Oncology Group. *J Mol Diagn* (2006) 8, 202-208.
  - 19) Kane JM, Finley JW, Driscoll D, Kraybill WG, Gibbs JF : The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* (2002) 6, 69-73.
  - 20) Ferguson PC, Deheshi BM, Chung P, Catton CN, O'Sullivan B, Gupta A, Griffin AM, Wunder JS : Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease : Outcome with primary surgical resection. *Cancer* (2010) 117, 372-379.
  - 21) Kattan MW, Leung DH, Brennan MF : Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* (2002) 20, 791-796.
  - 22) Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF : Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* (1996) 14, 1679-1689.
  - 23) Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF : Localized extremity soft tissue sarcoma : improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* (2003) 21, 2719-2725.
  - 24) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y : The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* (2004) 419, 165-172.
  - 25) Chandrasekar CR, Wafa H, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A : The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J Bone Joint Surg Br* (2008) 90, 203-208.
  - 26) Arai E, Nishida Y, Tsukushi S, Wasa J, Ishiguro N : Clinical and treatment outcomes of planned and unplanned excisions of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* (2010) 468, 3028-3034.
  - 27) Matsumoto S, Ahmed AR, Kawaguchi N, Manabe J, Matsushita Y : Results of surgery for malignant fibrous histiocytomas of soft tissue. *Int J Clin Oncol* (2003) 8, 104-109.
  - 28) Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, Parham DM, Teot LA, Wharam MD, Breneman JC, Donaldson SS, Anderson JR, et al. : Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma : children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol* (2009) 27, 5182-5188.
  - 29) Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, Marina N, Leavey P, Gebhardt M, Healey J, Shamberger RC, Goorin A, et al. : Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors : a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* (2009) 27, 2536-2541.
  - 30) Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M : A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* (2008) 113, 573-581.
  - 31) Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eilber FR : Treatment-induced pathologic necrosis : a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* (2001) 19, 3203-3209.
  - 32) Burke M, Anderson JR, Kao SC, Rodeberg D, Qualman SJ, Wolden SL, Meyer WH, Breitfeld PP : Assessment of response to induction therapy and its influence on 5-year failure-free survival in group III rhabdomyosarcoma : the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV experience--a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* (2007) 25, 4909-4913.
  - 33) Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, Chow K, Evilevitch V, Eckardt JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC : FDG-PET/CT imaging predicts

- histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 2856-2863.
- 34) Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA : Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* (1998) 16, 197-203.
- 35) Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM : Prognostic factors in soft tissue sarcomas : the Aarhus experience. *Eur J Cancer* (1998) 34, 1876-1882.
- 36) Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E : A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* (2003) 42, 516-531.
- 37) Serizawa I, Kagei K, Kamada T, Imai R, Sugahara S, Okada T, Tsuji H, Ito H, Tsujii H : Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2009) 75, 1105-1110.
- 38) Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF : Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma : analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* (1999) 229, 602-610 ; discussion 610-612.
- 39) Bramwell V, Anderson D, Charette M : Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database* (2003) 3, CD003293.