頭頸部原発成人軟部肉腫症例の検討

成人在頭頸部領域に発生する軟部肉腫は非常にまれな疾患である。1991年から2011年までに当科で治療を行った頭頸部軟部肉腫11例について、治療方法と予後を検討した。組織型内訳は横紋筋肉腫5例、脂肪肉腫2例、未分化肉腫2例、類上皮性血管内皮腫1例、恶性線維性組織球腫1例であった。横紋筋肉腫に対しては、手術、化学療法、放射線療法による集学的治療を行った。横紋筋肉腫以外の肉腫では、手術可能例に対しては手術を施行し、手術の際の切除安全域に応じて術後補助療法を行った。手術不能例に対しては、放射線療法や化学療法を施行した。予後は組織型、腫瘍径、組織学的悪性度、病期によって規定されていた。

キーワード：軟部肉腫、頭頸部、集学的治療、FNCLCC分類

はじめに

軟部肉腫は骨・軟骨以外の間葉系組織より生じる悪性腫瘍であり、その発生頻度は頭頸部領域の悪性腫瘍の1％未満であること1。小児期においては横紋筋肉腫が大きく占めるが、成人においては多様な組織型が見られる。小児横紋筋肉腫はIntergroup Rhabdomyosarcoma Study Group(IRSG)により集学的治療のプロトコール作製されている2。成人横紋筋肉腫やその他の組織型の肉腫についての治療プロトコールは確立されていない。本稿では当科で治療した頭頸部原発成人軟部肉腫症例について治療方法と予後を検討した。

対象と方法

1991年から2011年までに当科で治療を行った頭頸部軟部肉腫症例のうち、当科初診の年齢が20歳以上であった11症例(男性4例、女性7例)を対象に検討を行った。全例、一次治療例であった。生存期の観察期間は9カ月から9年1カ月、中央値は3年7カ月であった。症例ごとに、原発部位、組織型、治療内容、再発・観察期間、腫瘍の大きさ、grade、病期について検討した。gradeに関してはFrench Federation Nationale des Centres de Latte Contre le Cancer(FNCLCC)分類(表1)に基づき評価を行った3。病期に関しては、UICC TNM分類第7版(表2)に基づき評価を行った。生存率に関してはカプランマイヤー法を用いて算出した。各群間の生存率の比較にはロジスティック検定を用いた。

結果

組織型別の内訳は、横紋筋肉腫症例が5例(表3)。そのほかの肉腫が6例(脂肪肉腫2例、未分化肉腫2例、類上皮性血管内皮腫1例、恶性線維性組織球腫1例)であった(表4)。原発部位に関しては、鼻副鼻腔原発のものが多く、横紋筋肉腫では3例、そのほかの肉腫では4例を占めていた。

治療としては、横紋筋肉腫に対しては、手術、化学療法、放射線照射による集学的治療が行われた。頭部原発の3症例に対しては、十分な切除安全域を確保して切除することも不可であったため、放射線照射と化学療法が行われた(症例1、3、5)。ただし、症例3の頭部リンパ節転移に対しては頭部郭清術が行われた。喉頭原発の症例に対しては、喉頭内に限局したため喉頭摘出、術後放射線治療が行われた(症例2)。下顎原発の症例に対しては、拡大切除、術前後の化学療法が行われた(症例4)。

横紋筋肉腫以外の肉腫では、上顎洞原発の2症例は手術拒否のため化学放射線療法(症例7)、重粒子線治療(症例9)が行われた。手術を行った4症例(症例6、8、10、11)のうち、術後補助療法は症例6のみに行われた。症例8は高齢であり、1cm以上の切除安全域が確保できたため、術後補助療法は行われなかった。しか
### Table 1 FNCLCC Classification

| Parameter                        | Criterion                                                                 |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Tumor differentiation            |                                                                           |
| Score 1                          | Sarcoma closely resembling normal adult mesenchymal tissue (e.g., well differentiated liposarcoma) |
| Score 2                          | Sarcoma for which the histologic typing is certain (e.g., alveolar soft part sarcoma) |
| Score 3                          | Embryonal and undifferentiated sarcomas: sarcoma of uncertain type         |
| Mitosis count                    |                                                                           |
| Score 1                          | 0~9/10HPF                                                                 |
| Score 2                          | 10~19/10HPF                                                               |
| Score 3                          | ≥20/10HPF                                                                 |
| Tumor necrosis (microscopic)     |                                                                           |
| Score 0                          | No necrosis                                                               |
| Score 1                          | ≤50% Tumor necrosis                                                       |
| Score 2                          | >50% Tumor necrosis                                                       |
| Histologic grade                 |                                                                           |
| Grade 1                          | Total score 2, 3                                                          |
| Grade 2                          | Total score 4, 5                                                          |
| Grade 3                          | Total score 6, 7, 8                                                        |

### Table 2 TNM Classification

| Stage | T      | N     | M     | grade |
|-------|--------|-------|-------|-------|
| T0    | no evidence of primary tumor |       |       |       |
| T1    | tumor ≤ 5cm in greatest dimension |       |       |       |
| T1a   | superficial tumor               |       |       |       |
| T1b   | deep tumor                      |       |       |       |
| T2    | tumor > 5cm in greatest dimension |       |       |       |
| T2a   | superficial tumor               |       |       |       |
| T2b   | deep tumor                      |       |       |       |
| N0    | no regional lymph node metastasis |       |       |       |
| N1    | regional lymph node metastasis  |       |       |       |
| M0    | no distant metastasis           |       |       |       |
| M1    | distant metastasis              |       |       |       |

Stage IA: T1a N0 M0 Low
Stage IB: T1b N0 M0 Low
Stage IIA: T1a N0 M0 High
Stage IIB: T2a N0 M0 High
Stage III: T2b N0 M0 High
Stage IV: any T N1 M0 Any
Stage IV: any T any N M1 Any
表3 横紋筋肉腫の症例一覧

| 症例 | 年齢 | 性別 | 原発部位 | 組織型 | 手術 | 放射線 | 化学療法 | 大きさ | 転帰 | 観察期間 | 分化 | 核分裂 | 壊死 | grade | TNM分類 |
|------|------|------|--------|-------|------|--------|---------|-------|------|-----------|------|---------|--------|-------|--------|
| 1    | 30   | 女   | 食道洞 | 横紋筋肉腫 | -    | 50Gy   | +       | ≤5cm  | 非担癌存 生 | 9年 | 1カ月 | 3 2 0 2 | T1bN0M0 | II A |
| 2    | 29   | 男   | 喉頭   | 横紋筋肉腫 | 拡大切除 | 50Gy   | -       | ≤5cm  | 非担癌存 生 | 8年 | 9カ月 | 3 2 1 3 | T1bN0M0 | II A |
| 3    | 23   | 女   | 食道洞 | 横紋筋肉腫 (頭部郭清) | 50Gy (重粒子線) | +     | ≤5cm   | 非担癌存 生 | 3年 | 7カ月 | 3 2 0 2 | T1bN1M0 | IV   |
| 4    | 66   | 男   | 下顎   | 横紋筋肉腫 | 拡大切除 | -     | +       | ＞5cm  | 担癌存 生 | 11カ月 | 3 2 1 3 | T2aN0M0 | II B |
| 5    | 29   | 女   | 食道洞 | 横紋筋肉腫 (重粒子線) | -     | 50.4Gy | +       | ＞5cm  | 担癌存 生 | 11カ月 | 3 2 0 2 | T1bN0M0 | II A |

表4 横紋筋肉腫以外の症例一覧

| 症例 | 年齢 | 性別 | 原発部位 | 組織型 | 手術 | 放射線 | 化学療法 | 大きさ | 転帰 | 観察期間 | 分化 | 核分裂 | 壊死 | grade | TNM分類 |
|------|------|------|--------|-------|------|--------|---------|-------|------|-----------|------|---------|--------|-------|--------|
| 6    | 44   | 女   | 副咽頭 | 脂肪肉腫 | 摘出術 | 50Gy   | +       | ＞5cm  | 非担癌存 生 | 7年 | 11カ月 | 1 1 0 1 | T2bN0M0 | II B |
| 7    | 41   | 女   | 上顎洞 | 脂肪肉腫 | -     | 50Gy   | +       | ＞5cm  | 原病死    | 3年 | 10カ月 | 1 3 2 3 | T2bN0M0 | III   |
| 8    | 72   | 男   | 鼻腔   | 未分化肉腫 | 拡大切除 | 70.2Gy (重粒子線) | -     | ≤5cm  | 原病死    | 1年 | 4カ月 | 3 2 1 3 | T1bN0M0 | II A |
| 9    | 40   | 女   | 上顎洞 | 未分化肉腫 | -     | 70.2Gy (重粒子線) | -     | ＞5cm  | 原病死    | 1年 | 2カ月 | 3 3 1 3 | T2bN0M0 | III   |
| 10   | 84   | 女   | 外耳   | 頭上皮性血管内皮腫 | 摘出術 | -     | -       | 不明   | 非担癌存 生 | 9カ月 | 1 1 0 1 | T1aN0M0 | I A   |
| 11   | 39   | 男   | 上顎洞 | 悪性線維性組織球症 | 拡大切除 | -     | -       | ＞5cm  | 原病死    | 6カ月 | 3 2 2 3 | T2bN1M0 | IV    |

類では stage I, II と III, IV に分けて算出するとそれぞれ 3年生存率は75%と50%であった (p=0.084)（図1．B）。いずれの解析でも群間に有意差は認められなかったものの、横紋筋肉腫以外の肉腫、5cmを超える大きさの腫瘍、grade 3、stage III, IVの症例で予後が悪い傾向にあった。

以下に代表的な症例を倹覧する。

症例1

患者：30歳男性
主訴：鼻出血
既往歴・家族歴：特記すべきことなし
現病歴：1995年1月より鼻出血、鼻閉が出現。3月より視力障害を自覚。近医にて副鼻洞原発横紋筋肉腫と診断され、1995年4月当科紹介受診となった。

初診時所見：左鼻腔内に白色、易出血性の腫瘍を認めめた。

顔面単純CT：左鼻洞部から鼻腔内、細形骨洞へ進展する腫瘍を認めた（図2．A）、左視神経、内側直筋への進展、さらに顔面筋衝撃を破壊して前頭蓋内への侵襲を認めた。

経過：放射線照射（50Gy）を施行し、腫瘍の著明な縮小を認めた。その後、化学療法VACOP-B（etoposide, Adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, prednisolone）を3クール施行した。画像上、腫瘍の消
図1 予後規定因子に関する検討
A. 網前型別生存率（横紋筋肉腫 vs その他の横紋筋肉腫）
B. 原発巣の腫瘍径別生存率（＞5cm vs ≤5cm）
C. grade 別生存率（FNCLCC 分類）（grade 1, 2 vs grade 3）
D. 病期別生存率（TNM 分類）（stage I, II vs stage III, IV）

図2 症例1のCT所見
A. 治療前 B. VACOP-B 施行後

矢が見られ（図2. B）、内視鏡下に鼻内、飾骨洞、蝶形骨洞の観察、生検を施行したが、腫瘍細胞の残存は認められなかった。その2カ月後より自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（etoposide, carbopatin）を2クール施行した。最終診察時まで9年1カ月、再発を認めていない。

症例11
患者：39歳男性
主訴：鼻閉

既往歴・家族歴：特記すべきことなし
現病歴：2006年10月より鼻閉、乾性鼻漏、発熱が出現。近医にて右鼻腔に腫瘍を指摘され、2006年11月、精査加療目的に当科紹介受診となった。
初診時所見：右中鼻道から総鼻道にかけて、白色、易出血性の腫瘍を認めた。右側頸部可動性を認めた。

頭部造影CT：矢上顎洞に不均一に造影される55mm 大の腫瘍を認めた（図3. A）。腫瘍は矢上顎洞の骨壁を破壊し、上咽頭、眼窩を含む周囲組織に広範に浸潤して
考察

軟部肉腫は比較的まれな疾患であり、日常遭遇することは多くない。頭頸部に発生する軟部肉腫は、全て軟部肉腫の15%を占めているもの。そのほとんどは小児の横紋筋肉腫であり、成人例のまとまった報告は少ない。そのため、手術可能なものには手術をすべきであるというコンセンサスがあるもの。術後治療、術前治療に関する指針は存在しない。今後の針指作成の一助になることを期待して、今回われわれは当科にて治療を行った頭頸部原発成人軟部肉腫症例について検討を行った。

軟部肉腫の予後予測のための分類としては、FNCLCC分類。UICCのTNM分類が用いられる。FNCLCC分類は病理組織学的な分類であり、腫瘍の分化度、細胞分裂数、壊死の割合を用いて評価を行う。客観性、再現性にも優れたものとされており、予後と非常によく相関することが知られている。今回検討でこれを利用して生存率の解析を行った。その結果、grade 1、2の症例は全例未治癒生存となっており、FNCLCC分類による予後予測の有用性が確認された。UICCのTNM分類では、病理組織学的なgradeとリンパ節転移の有無、遠隔転移の有無、腫瘍径を組み合わせて分類を行う。本研究でもTNM分類、腫瘍径で分類し、予後を検討したところ、従来の報告と同様に、stage III、IV症例、腫瘍径が5cmを超えるもので、予後が悪い傾向にあった。また、FNCLCC分類によるgrade、TNM分類による病期を規定する要素の一つである腫瘍の大きさに加えて、切除周辺の距離、切除断端の状態も有意な予後規定因子となっていることが報告されている。一般的に成人の横紋筋肉腫は予後不良とされているが、今回対象となった横紋筋肉腫症例は最終観察時点で全例生存している。5例中3例が5cm以下の腫瘍径であったこと、grade 3が2例しかなかったことに起因と考えている。

治療の主体は十分な切除周辺をとった広範囲切除である。切除の根治性に関しては、骨・軟部肉腫切除線評価法で評価されることが多い。この評価法では、腫瘍端から切除までの距離（1cm未満は切り上げ）により、inadequate wide margin（1cm）、adequate wide margin（2cm～4cm）、curative wide margin（5cm以上）に分けられる。しかし、重要臓器との位置の関係から頭頸部領域では広範な一塊切除は困難なことが多い。特に頭頸部原発肉腫は鼻副鼻腔領域に発生することが多く、広範な頭蓋底浸潤や頭蓋内浸潤により切除不能と判断される症例も少なくない。また、手術による顔貌の変化などのため、手術拒否例も多い。今回この症例でも手術が困難、不可能あるいは拒否により、原発巣切除を行えなかった症例が4例あった。また、原発巣を手術した症例は11例中6例存在したが、骨・軟部肉腫切除線評価法に則って評価すればadequate wide marginに該当する症例はなかった。われわれは1cmの切除周辺を目安に切除を行っているが、術中迅速病理にて切除端を確認することにより、良好な治療成績が得られた。骨・軟部肉腫切除線評価法を頭頸部領域に当てはめては必ずしも妥当ではないと考えられ、頭頸部領域に即した評価法を確立する必要がある。

放射線照射に関しては、切除困難症例では腫瘍を縮小させ切除を容易とするため術前照射が行われる場合があるが、術後合併症の増加が報告されている。また、切除不完全性、high grade症例に対しては術後照射を行うことが多い。ただ、通常の放射線照射の有効性は

図3：症例11のCT所見
A. 治療前　B. 再発時 ⇒：腹直筋皮弁
確立していない。手術が困難であることは不可能性を判断される症例に対して、重粒子線治療が注目されており、高度の治療としても行われている。短期の治療成績は良好であり、今後は治療後の機能温存や副作用を含め、長期成績の検討が待たれる。

化学療法に関しては、横紋筋肉腫とそれ以外の肉腫では状況が大きく異なる。小児横紋筋肉腫に関してはIRSGにより標準治療が確立され、代表的なプロトコールとしてVAC療法（vincristin, adriamycin, cyclophosphamide）が頻用されている。小児横紋筋肉腫では良好な治療成績が得られているものの、成人の横紋筋肉腫は予後不良なことが知られており、確立された標準治療が存在しない。それゆえ、小児横紋筋肉腫に用いられているプロトコールをもとにvincristine, actinomycin D, adriamycin, carboplatin, cisplatinum, cyclophosphamide, etoposide, ifosfamide, prednisoloneなどを組み合わせたレジメンが使用されている。

頭頸部軟部肉腫に対する治療は拡大切除が基本であるが、解剖学的に十分な安全域を設定した切除が困難であることが多い。それゆえ、集学的治療が必要と考えられるが、化学療法、放射線療法ともに有効性は確立していない。今後の課題として、小児横紋筋肉腫におけるIRSGのような大規模研究により、集学的治療のエビデンスを構築する必要があると考えられた。

そ れ に お き て
1. 頭頸部軟部肉腫の11症例について検討を行った。
2. 一次治療として、横紋筋肉腫に対しては手術、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療を行い、横紋筋肉腫以外の組織型に対しては切除可能であれば手術を中心とした治療を選択した。
3. 横紋筋肉腫以外の組織型の症例、腫瘍径が5cmを超える症例、FNCLCC分類grade 3の症例、進行した病期の症例は予後不良の傾向にあった。

参 考 文 献
1) Kraus DH, Dubner S, Harrison LB, et al: Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. Cancer 1994; 74: 697-702.
2) Raney RB, Asmar I, Vassilopoulou Sellin R, et al: Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRSI) II and III. IRS Group of the Children’s Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol 1999; 33: 362-371.
3) Trojani M, Conetto G, Coindre JM, et al: Soft tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer 1984; 33: 37-42.
4) Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C: Bone and Soft Tissue Tumours. TNM Classification of Malignant Tumours. Blackwell Publishing; 2010: pp 157-161.
5) Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, et al: Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. Cancer 1989; 63: 1437-1451.
6) Fletcher K, Krishnan U, Mertens F: Soft tissue tumors: Epidemiology, clinic features, histopathologic criteria for grading. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, Lyon; 2006: pp 12-18.
7) 石川征司, 門田伸也, 後藤照章, 他: 頭頸部領域に発生した軟部肉腫症例の検討. 顔面手術 2009; 35: 421-426.
8) O’ Sullivan B, Guallane P, Irish J, et al: Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: assessment of wound complication rates and cancer outcome in a prospective series. World J Surg 2003; 27: 875-883.
9) Gonzalez R, Bologna MR, Molina FN, et al: Prognostic factors and treatment strategies for adult head and neck soft tissue sarcoma. Int J Oral Maxillofac Surg 2012; 41: 569-575.
10) Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol 1996; 14: 869-877.
11) 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会骨・軟部肉腫切除手術治療標準化委員会報告：骨・軟部肉腫切除手術治療標準化のための基準と手順. 金原出版, 1989.
12) 今井礼子, 鎌田正: 【骨・軟部腫瘍】先端的治療と臨床の現状】治療 放射線療法 骨・軟部肉腫に対する重粒子線治療. 整形外科 2010; 61: 887-888.
Head and Neck Soft Tissue Sarcoma

Takahiro Michiba, M.D., Yukinori Takenaka, M.D., Ph.D., Hironori Cho, M.D., Yoshifumi Yamamoto, M.D., Tadashi Yoshii, M.D., Ph.D., Susumu Nakahara, M.D., Ph.D., and Hidenori Inohara, M.D., Ph.D.

Department of Otolarngology-Head and Neck Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka

Soft tissue sarcoma arising as a head and neck lesion is very rare in adults. Therefore, no standardized treatment exists for this entity of disease. We retrospectively analyzed 11 cases of head and neck soft tissue sarcomas treated at Osaka University Hospital from 1991 to 2011. They were pathologically classified as follows: 5 cases with rhabdomyosarcoma, 2 cases with liposarcoma, 2 cases with undifferentiated sarcoma and one each of epithelioid hemangioendothelioma and malignant fibrous histiocytoma. Rhabdomyosarcomas were treated with multimodality therapy. Other sarcomas were treated mainly with surgery. The prognosis of patients with sarcoma depended on the histology, histological grade, tumor size and tumor stage. Patients with larger tumors, high grade tumors and advanced stage tumors had a poor prognosis, while those with rhabdomyosarcoma had a better prognosis. Further investigation is required to establish the new treatment protocol for adult soft tissue sarcoma and to improve survival.

**Keywords:** soft tissue sarcoma, head and neck, multimodal treatment, FNCLCC classification

Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (Tokyo) 116: 154–160, 2013