

イホスファミド、エトポシドを使用して化学療法を行ったが、腫瘍縮小効果は認めなかった。

生命予後は良好とされており、5年生存率は74~100%と報告されている<sup>1-5)</sup>。しかし10年生存率は19~88%と低下しており、初回治療から長期経過しても再発や転移などが生じることが示唆される。局所再発に関しては、当科では27% (3/11例)であった。この結果は過去の報告と比較するとほぼ同等であり、通常、高悪性度軟部肉腫で広範切除術を行った場合の局所再発率に匹敵するものであり<sup>6)</sup>、慎重な経過観察を要することがわかる。また遠隔転移率は当科では45% (5/11例)であった。この結果に関しても過去の報告と同等であった。軟部肉腫の遠隔転移はおよそ20~30%程度とされており<sup>7,8)</sup>、本調査では骨外性粘液型軟骨肉腫における病勢の進行は緩徐であっても、遠隔転移に関しては高悪性度の軟部肉腫と同等の経過観察を要するものと考えられる。

遠隔転移、特に肺転移に関しては予後に影響するものも重要な因子の一つである。本症は比較的緩徐に進行することが多いことから、肺転移に対しても、出現したら可及的に外科的切除などの積極的治療を行えば、生命予後の延長が望まれると考えられる。しかし多発肺転移の場合、全身麻酔を要する外科的切除はいずれ呼吸機能低下や合併症の危険が増大し、手術が困難になっていくことが予想される。当科における肺転移例もすべて複数の肺転移が出現していた。そこでわれわれは、このような多発肺転移例に対してRFAを臨床応用している。本法は局所麻酔で可能であり、呼吸機能にほとんど影響することなく何度でも行える利点がある。合併症に気胸、肺出血、肺膿瘍、気管支損傷などの報告があるため、習熟した技術と、胸部外科医のバックアップ体制が必要であるが、幸い当科では致命的な合併症は経験していない<sup>9)</sup>。自験例でも3例に実施し肺転移を制御できており、低侵襲で有効な方法であると考えている。

- 1) 骨外性粘液型軟骨肉腫の治療成績を報告した。
- 2) 5年累積生存率は82.1%と良好であったが、局所再発や遠隔転移を高率に発症していた。
- 3) 慎重な経過観察とともに、肺転移ではRFAを応用することで良好なコントロールが得られる可能性があり、多発肺転移例などでは有効な治療方法の一つである。

#### 文 献

- 1) Kawaguchi S, Wada T, Nagoya S et al : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma ; a multi-institutional study of 42 cases in Japan. *Cancer* **97** : 1285-1292, 2003
- 2) Enzinger FM, Shiraki M : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma ; an analysis of 34 cases. *Hum Pathol* **3** : 421-435, 1972
- 3) Tsuneyoshi M, Enjoji M, Iwasaki H et al : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma ; a clinicopathologic and electron microscopic study. *Acta Pathol Jpn* **31** : 437-439, 1981
- 4) Saleh G, Evans HL, Ro JY et al : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma ; a clinicopathologic study of ten patients with long-term follow-up. *Cancer* **70** : 2827-2830, 1992
- 5) Oliveira AM, Sebo TJ, McGrory JE et al : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma ; a clinicopathologic, immunohistochemical, and ploidy analysis of 23 cases. *Mod Pathol* **13** : 900-908, 2000
- 6) Weiss SW, Golodblum JR : Local recurrence. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, 4th Ed, Mosby, St. Louis, p28-32, 2001
- 7) Pollock RE, Karnell LH, Menck HR et al : The National Cancer Data Base report on soft tissue sarcoma. *Cancer* **78** : 2247-2257, 1996
- 8) Kane JM, Finley JW, Driscoll D et al : The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* **6** : 69-73, 2002
- 9) Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A et al : Frequency and risk factors of various complications after computed tomography-guided radiofrequency ablation of lung tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* **31** : 122-130, 2008

## 別冊 整形外科 ⑤⑨ 運動器疾患に対する最小侵襲手術

運動器疾患に対する最小侵襲手術における、最新の手術テクニック、コツ、機器など、読者にとって役立つような具体的に根拠に基づいた内容を掲載。特に人工関節、関節形成術、脊椎手術、骨折手術、筋・腱手術、末梢神経手術における中長期的な有効性を明確に示した。最小侵襲手術の功罪、今後の展開についても記載。

編集 ● 四宮謙一

■A4判・248頁 2011.4.  
ISBN978-4-524-27759-9  
定価6,615円(本体6,300円+税5%)

南江堂



# Abnormalities of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway induce tumour progression in sporadic desmoid tumours: correlation between $\beta$ -catenin widespread nuclear expression and VEGF overexpression

Hiroshi Matono,<sup>1</sup> Sadafumi Tamiya,<sup>1</sup> Ryohei Yokoyama,<sup>1</sup> Tsuyoshi Saito, Yukihide Iwamoto,<sup>2</sup> Masazumi Tsuneyoshi<sup>1</sup> & Yoshinao Oda<sup>1</sup>

Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, <sup>1</sup>Division of Orthopaedic Surgery, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan, and <sup>2</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Date of Submission 28 December 2009  
Accepted for publication 10 August 2010

Matono H, Tamiya S, Yokoyama R, Saito T, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M & Oda Y  
(2011) *Histopathology* 59, 368–375

## Abnormalities of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway induce tumour progression in sporadic desmoid tumours: correlation between $\beta$ -catenin widespread nuclear expression and VEGF overexpression

**Aims:** To analyse the correlation between  $\beta$ -catenin and vascular endothelial growth factor (VEGF) in sporadic desmoid tumours.

**Methods and results:** The correlation between  $\beta$ -catenin aberrant expression and VEGF overexpression was examined and microvessel density (MVD) assessed by immunohistochemical expression of CD31 in 74 samples (63 primary and 11 recurrent samples, 63 patients) of sporadic desmoid tumours without familial adenomatous polyposis (FAP).  $\beta$ -catenin gene mutation and mRNA expression of VEGF was then examined by

quantitative reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT–PCR). There was a statistically significant correlation between widespread nuclear expression of  $\beta$ -catenin and overexpression of VEGF in all desmoid tumours ( $P = 0.04$ , Fisher's exact test). MVD in recurrent tumours was significantly higher than that in primary tumours.

**Conclusions:** Abnormalities of  $\beta$ -catenin and VEGF overexpression play an important role in the neoplastic progression of sporadic desmoid tumours.

**Keywords:**  $\beta$ -catenin, desmoid tumour, vascular endothelial growth factor, Wnt signalling

**Abbreviations:** FAP, familial adenomatous polyposis; MVD, microvessel density; RT–PCR, reverse transcriptase–polymerase chain reaction; SSCP, single-strand conformation polymorphism; VEGF, vascular endothelial growth factor

## Introduction

Desmoid tumours (desmoid-type fibromatoses) are uncommon soft tissue tumours. These tumours consist of fibroblastic/myofibroblastic cells with no atypia and recur frequently after surgical resection.<sup>1</sup> In desmoid

tumours, Wnt/ $\beta$ -catenin plays an important role in tumorigenesis or tumour development.<sup>2</sup> Indeed, the role of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling has been established in a number of tumour types. We have demonstrated recently that widespread  $\beta$ -catenin nuclear expression correlates with matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) overexpression in sporadic desmoid tumours.<sup>3</sup> Moreover, in the  $\beta$ -catenin mutated group, MMP-7 mRNA expression was significantly higher than that of the  $\beta$ -catenin wild-type group.<sup>3</sup> However, we could not elucidate the definitive factors affecting local

Address for correspondence: Y Oda, Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. e-mail: oda@surgpath.med.kyushu-u.ac.jp

recurrence. Recently, Lazar *et al.*<sup>4</sup> reported that  $\beta$ -catenin mutation in codon 45 correlated with increased desmoid tumour recurrence. Angiogenesis is a critical process for tumour growth and invasion.<sup>5</sup> Yokoyama *et al.*<sup>6</sup> reported that slit-like blood vessels lying in proliferated fibrous tissue were characteristic in desmoid tumours, and the number of vessels  $<20 \mu\text{m}$  in diameter in the central portion of the tumour was greater in patients with recurrences. Angiogenesis is considered to be correlated with recurrence and to be regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF), which may also be a target gene of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway.<sup>7</sup> In this study, to test the hypothesis that accumulated  $\beta$ -catenin within nuclei could affect regulation of the target genes, we examined the correlation between the immunohistochemical expressions of  $\beta$ -catenin and VEGF, which is a target gene product of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway, in sporadic desmoid tumours without familial adenomatous polyposis (FAP). We also examined microvessel density which is correlated with angiogenesis, comparing that in primary tumours with that in recurrent tumours. Moreover, we searched for genetic alteration of  $\beta$ -catenin genes in 33 frozen samples (33 samples from 22 cases). We further examined mRNA expressions of VEGF in frozen samples by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and compared the mRNA expression levels with the  $\beta$ -catenin mutation status.

## Materials and methods

### MATERIALS

From materials registered in the Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan between 1979 and 2006, 74 formalin-fixed, paraffin-embedded samples of desmoid tumours were retrieved from 63 patients to use in the immunohistochemical study. All patients had been treated surgically by marginal or wide resection. These included 22 male and 41 female patients with a mean age of 34.2 years (range 0–76 years), as shown in Table 1. The tumour location was divided into three groups: abdominal desmoid in 12 patients (three male and nine female patients), intra-abdominal desmoid in nine patients (three male and six female patients) and extra-abdominal desmoid in 42 patients (16 male and 26 female patients). The sites of the extra-abdominal desmoids are summarized in Table 2. Sixty-three samples (12 abdominal, nine intra-abdominal and 42 extra-abdominal) were primary tumours, and 11 samples (five patients, all extra-abdominal) were recurrent

**Table 1.** Desmoid tumours

	Abdominal	Intra-abdominal	Extra-abdominal	Total
Female	9	6	26	41
Male	3	3	16	22
Age mean (range, years)	39.4(25–74)	38.7(6–65)	31.8(0–76)	34.2
Total patients	12	9	42	63

tumours at the time of diagnosis, as shown in Table 3. The diagnosis of all cases was based on light microscopic examination of haematoxylin and eosin stained tissue sections, according to the recent World Health Organization classification.<sup>8</sup>

For molecular analysis, 33 fresh frozen samples of desmoid tumours from 22 patients were used and three samples of normal skeletal muscle tissue as controls. Frozen material included 22 primary samples (one abdominal, four intra-abdominal and 17 extra-abdominal) and 11 recurrent samples (five patients, all extra-abdominal).

### IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Immunohistochemistry was performed using anti- $\beta$ -catenin mouse monoclonal antibody (dilution 1:200; Transduction Laboratories, Lexington, KY,

**Table 2.** Tumour site in extra-abdominal desmoids

Anatomical site	<i>n</i>
Extremity	21
Shoulder	8
Thigh	7
Upper arm	4
Others	2
Trunk	12
Buttock	5
Chest wall	4
Back	3
Head and neck	9
Total	42

**Table 3.** Recurrent cases

Case	Age (primary)	Gender	Site	No. of times
1	23	Female	Left thigh	5
2	34	Male	Left thigh	3
3	29	Female	Right thigh	1
4	39	Male	Right buttock	1
5	13	Male	Right lower leg	1

USA), anti-VEGF mouse polyclonal antibody (dilution 1:400; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) and anti-CD31 mouse monoclonal antibody (dilution 1:20; Dako, Glostrup, Denmark). Each section was considered to demonstrate widespread  $\beta$ -catenin nuclear staining (aberrant staining) if more than 50% of the tumour cells showed a nuclear immunoreactivity, and each section was considered to demonstrate VEGF overexpression if more than 10% of the tumour cells showed cytoplasmic positivity.<sup>9,10</sup>

#### MICROVESSEL DENSITY

The degree of angiogenesis was determined by the number of microvessels in the most vascularized areas within the tumour ('hot spot') according to the methods of Kaya *et al.*<sup>11</sup> The number of CD31-positive vessels was counted in four selected hot spots at a high magnification ( $\times 400$ ;  $0.26 \text{ mm}^2$ ) field. The mean value of the four independent readings of the same specimen was calculated, and microvessel density (MVD) was defined as the mean count of microvessels per  $0.26 \text{ mm}^2$  field area. We compared MVD in primary tumours with that in recurrent tumours and evaluated whether MVD was correlated with VEGF expression in desmoid tumours.

#### $\beta$ -CATENIN GENE MUTATION

Genomic DNA was purified from 33 specimens (33 samples from 22 cases) of frozen materials using standard proteinase K digestion and phenol/chloroform extraction after homogenization. PCR single-strand conformation polymorphism (SSCP) was carried out for the entire region of the  $\beta$ -catenin gene exon 3 using pairs of primers, G-forward (5'-CCAA TCTACTAATGCTAATACTG-3') and G-reverse (5'-CTG CATCTGACTTTTCAGTAAGG-3') for genomic DNA, and C-forward (5'-CCAGCGTGGACAATGGCTAC-3') and C-reverse (5'-TGAGCTCGAGTCATTGCATAC-3')

for cDNA amplification.<sup>12</sup> PCR was carried out for 40 cycles after an initial denaturing at  $96^\circ\text{C}$  for 5 min. Each cycle consisted of denaturation at  $96^\circ\text{C}$  for 1 min, annealing at  $58^\circ\text{C}$  for 1 min and extension at  $72^\circ\text{C}$  for 1 min. After the final cycle of amplification, the extension was continued for an additional 7 min at  $72^\circ\text{C}$ . SSCP was performed using a DNA fragment analyser (GenePhor; Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden) at 600 V, 25 mA, 15 W and  $5^\circ\text{C}$  for 120 min, and the results were visualized by a DNA Silver Staining Kit (GenePhor; Amersham Pharmacia Biotech). To increase the quantity of mutant DNA before sequencing, extra bands that seemed to be migrating aberrantly from the SSCP gel were excised and reamplified for 25 cycles under the same conditions. The samples of aberrantly migrated bands in the SSCP gel were analysed for sequencing after the subsequent reaction. The sequence data were collected by ABI Prism 310 Collection Software and Sequence Navigator Software (Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA).

#### mRNA QUANTIFICATION VEGF

Total RNA from 33 samples and three normal skeletal muscle samples was extracted using Trizol Reagent (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA), according to the manufacturer's protocol. Five microgram of RNA from each sample were used for the subsequent reverse transcription. After the reaction, RNase treatment was performed to eliminate RNA.

Quantitative RT-PCR was performed using predeveloped TaqMan assay reagents (VEGF; Hs00173626\_m1 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH); human GAPDH; Hs99999905\_m1; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and an ABI Prism 7700 Sequence Detection system (Applied Biosystems). The PCR reaction was carried out according to the manufacturer's protocol. The standard curve was constructed with serial dilutions of one of the cDNA samples of human normal skeletal muscle, and the data obtained were standardized using data of the international housekeeping gene, GAPDH. The final numerical value (V) in each sample was calculated as follows:  $V = \text{VEGF mRNA} / \text{GAPDH mRNA value}$ .

#### STATISTICAL ANALYSIS

A possible correlation between immunohistochemical expression of widespread  $\beta$ -catenin nuclear expression and VEGF was estimated by two-sided Fisher's exact test. VEGF mRNA expression levels according to the status of  $\beta$ -catenin mutation were compared by

Mann–Whitney *U*-test. Probability values <0.05 were considered significant.

## Results

### IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Immunoreactivity of  $\beta$ -catenin was observed in the nuclei and cytoplasm of fibroblastic tumour cells (Figure 1). We defined more than 50% positive cells with nuclear immunoreactivity as widespread  $\beta$ -catenin nuclear staining (aberrant staining). The correlation of  $\beta$ -catenin and VEGF expression is summarized in Table 4. Thirty-five cases (56%) were judged as showing widespread  $\beta$ -catenin nuclear staining. There was no statistically significant correlation between the widespread nuclear staining of  $\beta$ -catenin and desmoid tumour location (abdominal, intra-abdominal or extra-abdominal). VEGF-positive cells also appeared to be scattered evenly throughout the section (Figure 2), and 47 cases (73%) showed overexpression of VEGF. For each location analysed individually (abdominal, intra-abdominal or extra-abdominal), there was no significant correlation between widespread  $\beta$ -catenin nuclear immunoreactivity and VEGF overexpression (Table 5). However, among all desmoid tumours, there was a statistically significant correlation between widespread  $\beta$ -catenin nuclear staining and VEGF overexpression ( $P = 0.04$ , Table 5).

Concerning recurrent tumours, all 11 samples from five cases showed widespread  $\beta$ -catenin nuclear immunoreactivity and VEGF overexpression. Four of five samples of primary tumours that went on to recur were positive for  $\beta$ -catenin, and all five primary samples were positive for VEGF. There was no statistically significant

**Table 4.** Immunohistochemistry in primary tumours

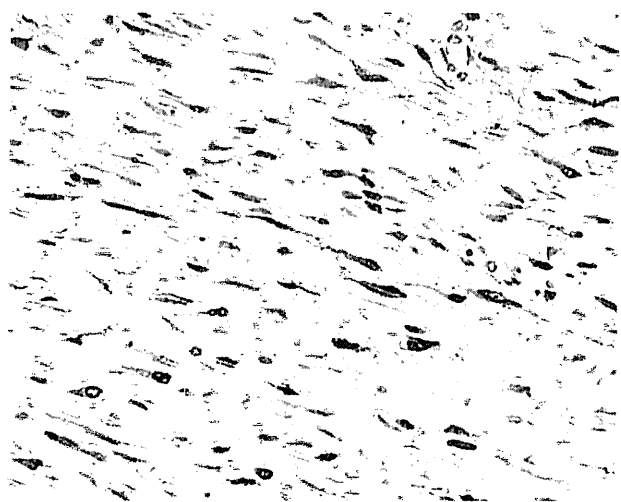
	$\beta$ -catenin widespread nuclear staining	VEGF overexpression
Abdominal ( $n = 12$ )	7	8
Intra-abdominal ( $n = 9$ )	8	8
Extra-abdominal ( $n = 42$ )	20	31
Total ( $n = 63$ )	35 (56%)	47 (73%)

VEGF, vascular endothelial growth factor.

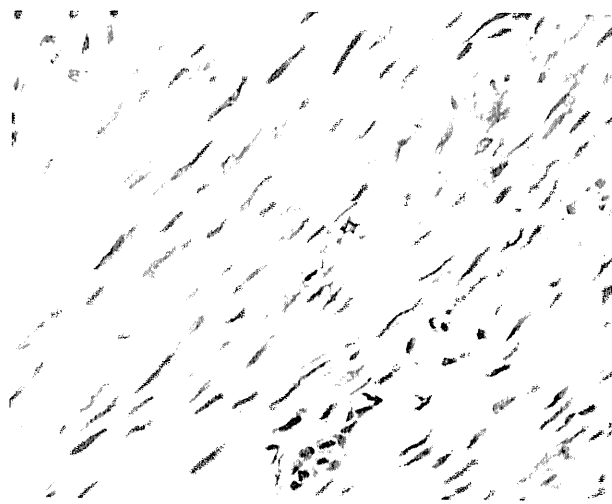
correlation between primary and recurrent tumours in widespread  $\beta$ -catenin nuclear staining, and there was no statistically significant difference between primary and recurrent tumours in VEGF overexpression.

### MICROVESSEL DENSITY

Microvessel density assessed by immunohistochemical staining of CD31 immunohistochemistry ranged from 1.5 to 19.25/0.26 mm<sup>2</sup> [mean  $\pm$  standard deviation (SD): 9.68  $\pm$  4.26/0.26 mm<sup>2</sup>]. MVD in recurrent tumours was significantly higher than that in primary tumours (mean  $\pm$  SD: recurrent tumours, 13.97  $\pm$  5.32; primary tumours, 9.56  $\pm$  3.72;  $P = 0.02$ ; Figure 3A) (recurrent case; Figure 4A, primary case; Figure 4B). MVD in VEGF-positive samples tended to be higher than that in VEGF-negative samples (mean  $\pm$  SD VEGF expression (+), 10.62  $\pm$  4.41; VEGF expression (-), 9.55  $\pm$  3.96; Figure 3B); however, this difference was not statistically significant.



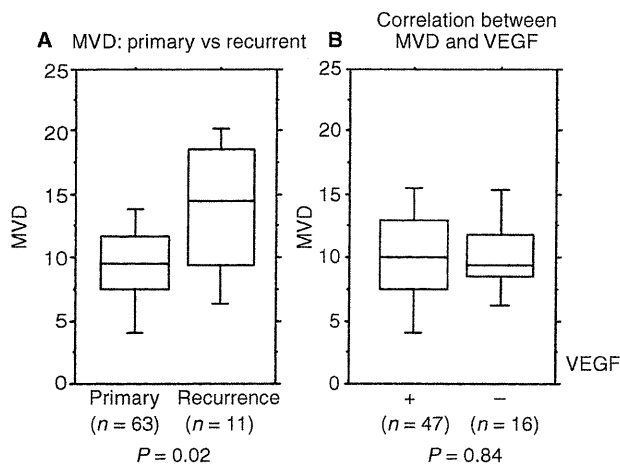
**Figure 1.** Immunohistochemistry of  $\beta$ -catenin.



**Figure 2.** Immunohistochemistry of vascular endothelial growth factor.

**Table 5.** Correlation between  $\beta$ -catenin widespread nuclear staining and vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression

	Abdominal		Intra-abdominal		Extra-abdominal		Total	
	VEGF (+)	VEGF (-)	VEGF (+)	VEGF (-)	VEGF (+)	VEGF (-)	VEGF (+)	VEGF (-)
$\beta$ -catenin widespread nuclear staining (+)	6	1	7	1	17	3	30	5
(-)	2	3	1	0	14	8	17	11
	$P = 0.28$		$P = 1.0$		$P = 0.16$		$P = 0.04$	

**Figure 3.** A, Microvessel density (MVD). MVD in recurrent tumours was higher than that in primary tumours ( $P = 0.02$ ). B, There was no statistically significant difference between MVD in vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression samples and that in VEGF-negative samples ( $P = 0.84$ ).

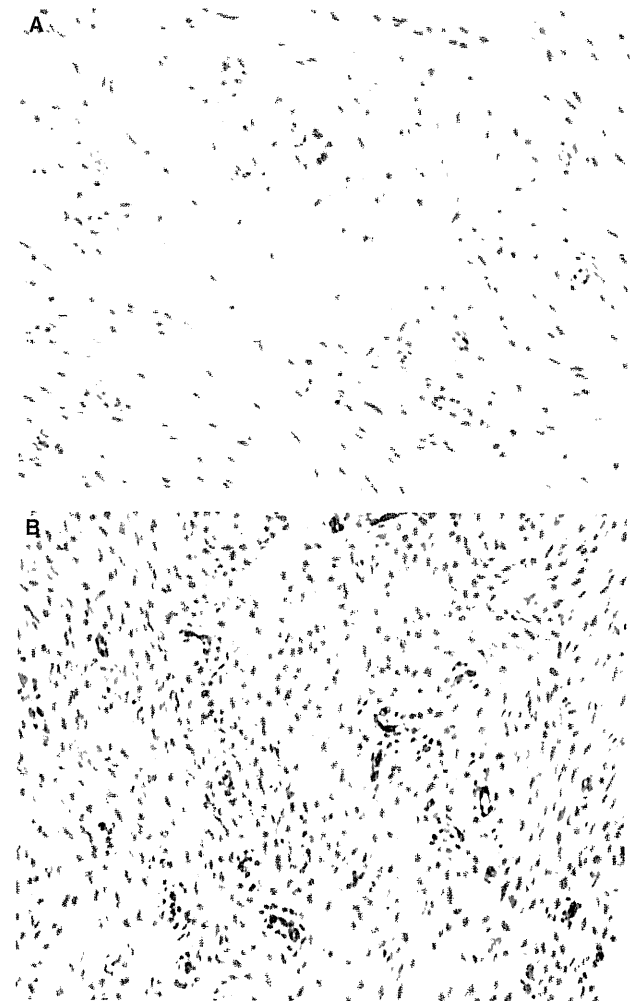
#### $\beta$ -CATENIN GENE MUTATION

Single-strand conformation polymorphism analysis followed by DNA direct sequencing revealed  $\beta$ -catenin mutation in seven cases in frozen materials (12 of 33 samples). There were seven point mutations of 22 primary cases (32%), all of which were missense mutations. There was no statistically significant difference between tumour location and incidence of  $\beta$ -catenin mutation. All cases with  $\beta$ -catenin mutation showed immunohistochemical widespread  $\beta$ -catenin nuclear expression and VEGF overexpression. There was no statistically significant correlation between  $\beta$ -catenin mutation and VEGF overexpression ( $P = 0.14$ , Table 6).

#### QUANTITATIVE ASSAY FOR VEGF MRNA

The analysed primary tumours were divided into two groups according to the results of mutational analysis: a  $\beta$ -catenin mutated group and a  $\beta$ -catenin wild-type

group. Figure 5 shows the boxplot of VEGF mRNA expression in the  $\beta$ -catenin mutated group and the  $\beta$ -catenin wild-type group (mutated group,  $1.91 \pm 0.85$ ;

**Figure 4.** A, Extra-abdominal desmoid arising in the right shoulder of a 25-year-old female. Microvessel density (MVD) in primary lesion. B, Extra-abdominal desmoid arising in the right shoulder of a 25-year-old female. MVD in recurrent lesion.

**Table 6.** Immunohistochemistry in primary tumours

	VEGF overexpression (+)	VEGF overexpression (-)
$\beta$ -catenin mutation (+)	7	0
$\beta$ -catenin mutation (-)	10	5
Total	17	5

$P = 0.14$ .

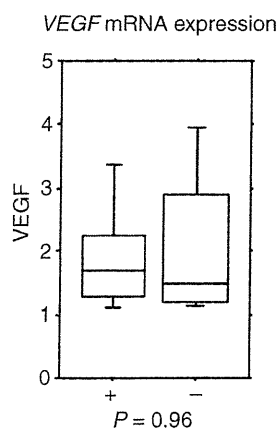
wild-type group  $2.05 \pm 1.04$ ). According to the  $\beta$ -catenin mutation status, the VEGF mRNA expression level demonstrated no significant difference ( $P = 0.96$ , Figure 5).

Secondly, the analysed primary cases were divided into two groups according to the state of recurrence: a recurrent group and a non-recurrent group. Figure 6 shows the boxplot of VEGF mRNA expression in the recurrent group and the non-recurrent group (recurrent group,  $1.90 \pm 0.89$ ; non-recurrent group  $2.02 \pm 1.07$ ). There was no statistically significant difference between recurrent and non-recurrent groups ( $P = 0.89$ , Figure 6).

## Discussion

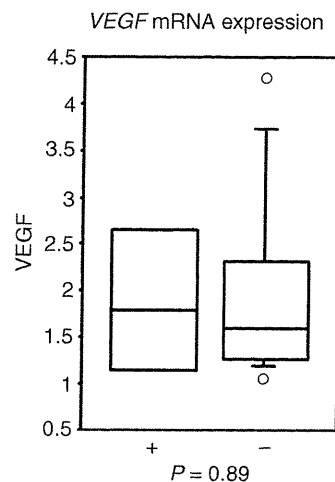
We have investigated previously whether aberrant  $\beta$ -catenin expression correlates with cyclin D1 overexpression in desmoid tumours.<sup>13</sup> In the  $\beta$ -catenin mutated group, cyclin D1 mRNA expression was

$\beta$ -catenin mutation [ (+) :  $\beta$ -catenin mutated group ( $n = 7$ )  
(-) :  $\beta$ -catenin wild-type group ( $n = 15$ ) ]



**Figure 5.**  $\beta$ -catenin mutation. There was no statistically significant difference between VEGF mRNA expression of the  $\beta$ -catenin mutated group and that of the wild-type group ( $P = 0.96$ ).

Recurrence [ (+) : Recurrent group (+) ( $n = 5$ )  
(-) : Non-recurrent group (-) ( $n = 17$ ) ]



**Figure 6.** Recurrence. In the recurrent group, the VEGF mRNA expression levels demonstrated no significant difference ( $P = 0.89$ ).

significantly higher than that in the  $\beta$ -catenin wild-type group.<sup>14</sup> We have reported recently that MMP-7 is a target gene of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway in desmoid tumours, which is one of the factors in recurrence.<sup>3</sup> However, angiogenesis also plays an essential role in tumour progression, and is regulated by VEGF.<sup>5</sup> In this study, we have demonstrated that widespread  $\beta$ -catenin nuclear expression correlates with VEGF overexpression in desmoid tumours, which suggests that VEGF is one of the candidates for the target genes of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway in desmoid tumours.

We have compared MVD between primary and recurrent tumours and found that MVD in recurrent tumours is significantly higher than that in primary tumours. Yokoyama *et al.*<sup>6</sup> reported that high vascularity gives the tumour active growth potential. Choi *et al.*<sup>15</sup> reported that angiogenesis is essential for breast cancer progression and is regulated by VEGF, a target gene of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway. The difference between MVD in VEGF overexpression samples and that in VEGF-negative samples was not significant. However, MVD in samples with VEGF-overexpression tended to be higher than that in VEGF-negative samples in the present study.

In the present study,  $\beta$ -catenin mutation was identified in seven of 22 samples (31%), while Amary *et al.* reported  $\beta$ -catenin mutation in 66 of 76 samples (87%) and Lazar *et al.* reported  $\beta$ -catenin mutation in 117 of 138 samples (85%).<sup>4,16</sup> We found a low ratio of

$\beta$ -catenin mutation when we compared it with the mutational analysis of Amary and Lazar. One of the reasons for this may be that the methods of mutational analysis vary. Saito *et al.*,<sup>13,14</sup> using methods that are similar to ours, reported  $\beta$ -catenin mutation in seven of 18 samples (39%) and in three of 12 samples (25%). In another paper,  $\beta$ -catenin mutation was detected in seven of 19 samples (38%, Heinrich).<sup>17</sup> We may also need to consider differences between patient ethnicities. These show the data for oriental people as follows: Miyoshi (54%, 22 of 42), Saito (39%, seven of 18; 25%, three of 12) and Jilong (19%, 13 of 69).<sup>13,14,18,19</sup> Others show the data for westerners as follows: Amary (87%, 66 of 76), Lazar (85%, 117 of 138), Tejpar (52%, 22 of 42), Abraham (45%, 15 of 33) and Heinrich (38%, seven of 19).<sup>4,16,17,20,21</sup> Therefore, there may be differences between patient ethnicities.

We divided samples into two groups based on  $\beta$ -catenin mutational analysis: the  $\beta$ -catenin mutated group and the  $\beta$ -catenin wild-type group. Unfortunately, we could not find a correlation between  $\beta$ -catenin mutation and VEGF mRNA expression. However, all cases with  $\beta$ -catenin mutation showed widespread immunohistochemical  $\beta$ -catenin nuclear expression and VEGF overexpression. In fact, the results suggested that VEGF plays an important role in infiltrative growth.

We found no significant difference between the recurrent and the non-recurrent groups with respect to the VEGF mRNA level. However, in recurrent desmoid tumours there was high MVD and high vascularity, suggesting that angiogenesis is an important factor in tumour recurrence.

In conclusion, in desmoid tumours, widespread  $\beta$ -catenin nuclear expression correlated with VEGF overexpression, and MVD in recurrent tumours was significantly higher than that in primary tumours.

## Acknowledgements

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) from the Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan (no. 21390107). The English used in this manuscript was revised by KN International.

## References

- Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF. The enigma of desmoid tumors. *Ann. Surg.* 1999; **229**: 866–872.
- Tejpar S, Michils G, Denys H *et al.* Analysis of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in desmoid tumors. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2005; **68**: 5–9.
- Matono H, Oda Y, Nakamori M *et al.* Correlation between  $\beta$ -catenin widespread nuclear expression and matrix metalloproteinase-7 overexpression in sporadic desmoid tumors. *Hum. Pathol.* 2008; **39**: 1802–1808.
- Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S *et al.* Specific mutations in the  $\beta$ -catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am. J. Pathol.* 2008; **173**: 1518–1527.
- Khosravi SP, Fernandez PI. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest.* 2008; **26**: 104–108.
- Yokoyama R, Shinohara N, Tsuneyoshi M, Masuda S, Enjoji M. Extra-abdominal desmoid tumors: correlations between histologic features and biologic behavior. *Surg. Pathol.* 1989; **1**: 29–42.
- Ilysa M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development. *J. Pathol.* 2005; **205**: 130–144.
- Goldblum J, Fletcher JA. Desmoid-type fibromatoses. In Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F eds. *World Health Organization classification of tumour. Pathology and genetics: tumours of soft tissue and bone*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2002; 83–84.
- Machin P, Catusus L, Pons C, Munoz J, Matias GX, Prat J. CTNNB1 mutations and  $\beta$ -catenin expression in endometrial carcinomas. *Hum. Pathol.* 2002; **33**: 206–212.
- Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S *et al.* CXCR4 and VEGF expression in the primary site and the metastatic site of human osteosarcoma: analysis within a group of patients, all of whom developed lung metastasis. *Mod. Pathol.* 2006; **19**: 738–745.
- Kaya M, Wada T, Akatsuka T *et al.* Vascular endothelial growth factor expression in untreated osteosarcoma is predictive of pulmonary metastasis and poor prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2000; **6**: 572–577.
- Iwao K, Nakamori S, Kameyama M *et al.* Activation of the  $\beta$ -catenin gene by interstitial deletions involving exon 3 in primary colorectal carcinomas without adenomatous polyposis coli mutations. *Cancer Res.* 1998; **58**: 1021–1026.
- Saito T, Oda Y, Tanaka K *et al.*  $\beta$ -catenin nuclear expression correlates with cyclin D1 overexpression in sporadic desmoid tumors. *J. Pathol.* 2001; **195**: 222–228.
- Saito T, Oda Y, Kawaguchi K *et al.* Possible association between higher  $\beta$ -catenin mRNA expression and mutated  $\beta$ -catenin in sporadic desmoid tumors: real-time semiquantitative assay by TaqMan polymerase chain reaction. *Lab. Invest.* 2002; **82**: 97–103.
- Choi WW, Lewis MM, Lawson D *et al.* Angiogenic and lymph-angiogenic microvessel density in breast carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and VEGF-family gene expression. *Mod. Pathol.* 2005; **18**: 143–152.
- Amary MF, Pauwels P, Meulemans E *et al.* Detection of  $\beta$ -catenin mutations in paraffin-embedded sporadic desmoid-type fibromatosis by mutation-specific restriction enzyme digestion (MSRED): an ancillary diagnostic tool. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; **31**: 1299–1309.
- Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD *et al.* Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J. Clin. Oncol.* 2006; **24**: 1195–1203.
- Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G, Yoshikawa H, Ochi T, Nakamura Y. Frequent mutations in the  $\beta$ -catenin in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis. *Oncol. Res.* 1998; **10**: 591–594.



19. Jilong Y, Jian W, Xiaoyan Z, Xiaoqiu L, Xiongzeng Z. Analysis of APC/beta-catenin genes mutations and Wnt signalling pathway in desmoid-type fibromatosis. *Pathology* 2007; **39**: 319–325.
20. Tejpar S, Nollet F, Li C *et al*. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene* 1999; **18**: 6615–6620.
21. Abraham SC, Reynolds C, Lee JH *et al*. Fibromatosis of the breast and mutations involving the APC/beta-catenin pathway. *Hum. Pathol.* 2002; **33**: 39–46.

■ 特集 小児がんにおける外科治療

## Ewing 肉腫ファミリー腫瘍に対する外科治療の意義

横山 良平\*

### はじめに

Ewing 肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing's sarcoma family of tumors : ESFT) は、その大部分を占める骨原発 Ewing 肉腫と、これと同様の染色体異常、キメラ遺伝子を有する骨および骨外性 primitive neuroectodermal tumor (PNET)、骨外性 Ewing 肉腫、末梢性神経上皮腫、Askin 腫瘍から構成される。いずれの腫瘍も多くは小児から若年成人に発生し、きわめて悪性度の高い小円形細胞肉腫である。全身化学療法の導入が始まった 1970 年代から徐々に予後が改善され、現在では初診時に転移がない限局例においては 60% 以上の 5 年無病生存率が期待できるようになった。予後の改善には化学療法における Ifosfamide (IFO), Etoposide (ET) の導入や、より強力な化学療法を可能にする G-CSF の導入, supportive care の改良などが大きく関与していることは異論のないところであろう。しかし、原発腫瘍の制御、すなわち手術や放射線治療による局所治療の役割も小さくない。局所再発のほとんどは最終的に遠隔転移をきたしており、局所再発を防ぐことは予後向上に重要である。

本稿では、ESFT 治療における局所治療としての手術の役割について述べる。

### I. ESFT 治療の歴史

ESFT の大部分を占める骨 Ewing 肉腫は 1921 年に Ewing<sup>1)</sup>により Diffuse endothelioma of bone として初めて記載された疾患であるが、このなか

で放射線治療により腫瘍が縮小したことが記載されている。その後 1960 年代までは患肢切断や放射線治療などの局所治療のみが行われてきたが、生存率は 10% に満たなかった。1960 年代より vincristine (VCR), cyclophosphamide (CY), actinomycin D (DACT), Adriamycin (ADR) などの薬剤が主に単剤で、術後もしくは放射線治療後に投与する補助化学療法として、あるいは進行例に対する治療として投与され、有効例もみられるようになった。1970 年代に入ると多剤併用療法による臨床試験が開始され、次第に予後が改善されるようになった。現在では VCR, ADR, CY (±DACT) に加えて IFO と ET を用いた化学療法と適切な局所治療により、限局性 ESFT は 60% 以上の 5 年無病生存率を期待できるようになった<sup>2)</sup>。

一方、このあいだに局所治療にも進歩がみられた。骨・軟部腫瘍において、腫瘍とその周囲の反応層、さらにその外側の正常組織との関係を明らかにし、安全に腫瘍を切除するための切除縁の概念が確立された (表 1)<sup>3)</sup>。この概念に沿って切除を行うことにより、多くの症例で局所制御と患肢温存を両立させることが可能となった。また従来は手術困難部位と考えられていた骨盤や脊椎、頭頸部についても、手術法の工夫により切除できる症例が増えてきた。一方、放射線についても照射法の改良、重粒子線などの新たな治療法の出現により、より効果的な照射方法が考案されるようになった。

### II. 限局例に対する局所治療の現状

ESFT は前述のように放射線感受性が高い腫瘍ではあるが、切除可能例については切除することが原則である。手術は、基本的には他の悪性骨・

Ryohei Yokoyama

\* 国立病院機構九州がんセンター整形外科  
〔〒811-1395 福岡市南区野多目 3-1-1〕

表 1 切除縁の分類と定義

切除縁	定義
治癒的切除縁*	腫瘍の周囲に、5 cm 以上の正常組織、もしくは厚い被膜か正常組織を介した薄い被膜がある場合
広範切除縁	腫瘍の周囲に治癒的には足りないが正常組織がある場合
辺縁切除縁	腫瘍の周囲に、一部でも、正常組織ではなく反応層しかない場合
腫瘍内切除縁	腫瘍に切り込むか、腫瘍内容が露出している場合

\*治癒的切除縁（日本）に対して欧米では根治的切除縁と定義が使用される。根治的切除は腫瘍が存在する区画をその外側で全切除した場合を指す。

軟部腫瘍と同様に広範切除以上の切除縁をもって手術を行うことであり、これが可能と判断されれば切除可能とする。ESFT の手術は術前化学療法の後に行われるのが一般的であり、診断時切除不可能と思われていても、化学療法によって腫瘍が縮小し切除可能となることが少なくない。したがって切除縁は化学療法終了後の腫瘍に対して設定される。一般的に四肢は切断も含めれば全例手術可能と考えられるが、まずは患肢温存が可能な場合を切除可能と判断する。以上の手術適応を満たせば手術が選択されるが、切除不能と判定された場合は放射線による治療（根治的照射）が選択される。また、術後の切除縁評価および化学療法効果の組織学的評価に基づいて術後照射の適応が考慮される。同様に根治的照射後に切除が可能となった場合には手術が追加されることもある。あるいは、切除を前提に術前照射が行われることも少なくない。

ESFT の好発部位は大腿骨近位と骨盤であるが、全身のさまざまな部位に発症する。したがって手術のみが選択される例は約 1/3 である。Schuck ら<sup>4)</sup>が Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS) 81, CESS 86, European Intergroup Ewing's Sarcoma Study (EICESS) 92 の登録例 1,058 例について局所治療を解析しているが、それによると半数以上の 557 例 (52.6%) が骨盤、脊椎、頭頸部などの central location であり、四肢は 501 例 (47.4%) であった。原発腫瘍に対して

表 2 局所治療の種類による局所再発の頻度

著者	手術単独	手術と放射線併用	放射線単独
Schuck ら <sup>4)</sup>	10/242 (4.1%)	術後照射 31/304 (10.2%) 術前照射 13/246 (5.3%)	70/266 (26.3%)
Bacci ら <sup>5)</sup>	8/130 (6%)	8/94 (8.5%)	26/135 (19%)
Obata ら <sup>6)</sup>	25/180 (13.9%)		14/49 (28.6%)

手術単独は 242 例 (22.9%) に過ぎず、放射線単独（根治的照射）の 266 例 (25.1%) よりも少ない。もっとも多かったのは手術と術後放射線の併用で 304 例 (28.7%) であった。術前放射線照射を受けた例も 246 例で手術単独とほぼ同数であった。この傾向は Bacci ら<sup>5)</sup>の単一施設からの報告でも同様であった。したがって、ESFT に対しては手術か放射線かといった二者択一ではなく、できる限り局所再発を抑えるために双方を適切に組み合わせることが重要であるといえる。

Schuck ら<sup>4)</sup>の報告では、放射線照射のみによる根治的照射後の局所再発（局所再発と遠隔転移の併発も含む）は 26.3% であったのに対し、術前照射後手術では 5.3%、手術単独で 4.1%、手術＋術後照射では 10.2% であることが述べられている（表 2）。また、5 年および 10 年の無病生存率も根治的照射群が有意に不良であったことが記載されている。

Bacci ら<sup>5)</sup>も、単一施設での症例をもとに同様の結果を報告している。すなわち、手術単独 130 例中局所再発は 8 例 (6%)、手術と放射線の併用 94 例中 8 例 (8.5%) であったのに対し、放射線単独の 135 例では 26 例 (19%) に局所再発を生じたと報告している（表 2）。わが国の症例を多施設より収集して後方視的に解析した結果でも同様の傾向が示されている<sup>6)</sup>。

これに対して、Yock ら<sup>7)</sup>は骨盤発生例に限ってではあるが、75 例の限局性 ESFT の局所治療について手術の優位性はないと報告している。手術単独 12 例と放射線単独 44 例の局所の 5 年累積再発率はともに 25% で、照射と手術を併用した 19

例では 10.5% で有意差はなかったと報告している。むしろ化学療法による差のほうが大きかったとしている。VCR+ADR+CY+DACT (VACA) の群での 5 年累積局所再発率が 30.1% であったのに対して VACA に IFO と ET を加えたレジメンで治療した群では 11.4% であり、生存率のみならず局所制御においても IFO と ET を加えることの有用性を強調している。

### III. 切除縁および術前化学療法効果と局所制御

切除縁と局所再発の関連について、Ozaki ら<sup>8)</sup> は、CESS 81, 86, 92 (pilot study) の登録例を解析した結果を報告している。これによると、手術のみが行われた 94 例中広範切除以上の切除が行われたのは 80 例で、その局所再発は 2 例 (4%) であったのに対して、切除縁が不十分であった 14 例では 2 例 (14%) であった。放射線が術後もしくは術前に併用された 150 例では、局所再発は広範切除以上の 97 例中 6 例 (6%) であったのに対し、不十分な切除縁では 53 例中 6 例 (11%) であり、切除縁が不十分であると局所再発の頻度が高い傾向があることが示されている。

Bacci ら<sup>5)</sup> の報告でも、広範切除が行われた 195 例では局所再発は 12 例 (6%) であったのに対して、辺縁切除と病巣内切除になった計 29 例では 4 例 (14%) に局所再発を生じており、適切な切除縁を確保することが局所再発の抑制につながることを示している。

ESFT でも骨肉腫と同様に術前化学療法の効果の良悪が生命予後に相関することが報告されているが、局所再発との関連は明らかになっていない。しかし、CESS, EICESS のシリーズでは術前化学療法の効果が不良であった場合、広範切除が行われていても術後照射を加えたほうが局所再発率が低くなる傾向が示されている。

### IV. 手術の利点と欠点

これまで述べてきたように、ESFT においては手術を行うほうが、たとえ不十分な切除縁しか得られない場合でも、放射線を併用することで局所再発のリスクを下げることができる。また、手術単独で局所制御ができた場合には、照射による二

次がんのリスクもない。また、最近では腫瘍用人工関節の進歩により延長式的人工関節も入手できることから、従来は患肢温存をしても成長に伴う脚長差のために有用な下肢にならないとして切断を余儀なくされていた 10 歳以下の年少児も患肢温存ができるようになった。

しかし、手術は常に感染などのリスクを内在しており、腫瘍用人工関節など大きな異物を挿入する場合には常に感染のリスクを認識しておく必要がある。また、長期的には人工関節の緩みなど、将来的に手術が必要になる可能性が高い。また、骨盤では手術後の感染や組織壊死、神経麻痺などの重篤な合併症のリスクがさらに高くなる。術後機能も大腿骨以下の下肢の患肢温存に比べると、はるかに劣ることが多い。顔面などでは美容の問題を生じることが多い。

### おわりに

ESFT の局所治療において手術と放射線は補完的な関係にあり、切除縁が不十分であればこれを補うために放射線照射を行い、逆に根治的照射後に残存腫瘍があればこれを辺縁切除であっても切除することによって局所再発のリスクを下げるのが可能である。今後は、現在切除不能と考えられている部位に対しても放射線を併用しながら積極的に切除を行うための手術手技の開発と修得が重要である。

### 文 献

- 1) Ewing J : Diffuse endothelioma of bone. Proc N Y Pathol Soc 21 : 17-24, 1921
- 2) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 348 : 694-701, 2003
- 3) Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al : The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. Clin Orthop Relat Res 419 : 165-172, 2004
- 4) Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al : Local therapy in localized Ewing tumors : results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. Int J Rad Oncol Biol Phys 55 : 168-177, 2003

- 5) Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al : Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy : analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol 18 : 4-11, 2000
- 6) Obata H, Ueda T, Kawai A, et al : Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan : the Japanese Musculoskeletal Oncology Group Cooperative Study. Cancer 109 : 767-775, 2007
- 7) Yock T, Krailo M, Fryer CJ, et al : Local control in pelvic Ewing sarcoma : analysis from INT-0091-a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 24 : 3838-3843, 2006
- 8) Ozaki T, Hillman A, Hoffmann C, et al : Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. Cancer 78 : 892-900, 1996

## 小児外科 バックナンバー

第42巻	第4号 (2010年4月) 特集	小児外科疾患を有する患児の QOL	(2,835 円)
	第5号 (2010年5月) 特集	へそを使う手術・つくる手術	(2,835 円)
	第6号 (2010年6月) 特集	小児外科領域の放射線診断・治療 —最近の話題	(2,835 円)
	第7号 (2010年7月) 特集	消化管機能検査法のコツ	(2,835 円)
	第8号 (2010年8月) 特集	あなたならどうする, こんな時 : プロに訊く術中の機転	(2,835 円)
	第9号 (2010年9月) 特集	小児 NST 病態栄養シリーズ : 特殊病態下の管理	(2,835 円)
	第10号 (2010年10月) 特集	The operation 手術基本手技 : その極意とコツ	(2,835 円)
	第11号 (2010年11月) 特集	高位鎖肛: 基礎から臨床の最前線まで	(2,835 円)
	第12号 (2010年12月) 特集	最近の食道疾患あれこれ	(2,835 円)
第43巻	第1号 (2011年1月) 特集	小児移植医療—最近の話題	(2,835 円)
	第2号 (2011年2月) 特集	処置の達人になる	(2,835 円)
	第3号 (2011年3月) 特集	小児気道疾患の治療	(2,835 円)
	第4号 (2011年4月) 特集	小児 NST 病態栄養シリーズ : 短腸症候群	(2,835 円)

上記のご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は (本体価格+税) です。

東京医学社 (販売部) 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 (代)

FAX 03-3265-2750

## 初回治療より長期の経過で局所再発をきたした 悪性末梢神経鞘腫の1例

前川 啓\* 西田 顕二郎\* 横山 良平\*

### Late Local Relapse of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: A Case Report

Akira Maekawa\*, Kenjiro Nishida\*, and Ryohei Yokoyama\*

初回治療より7年以上を経て局所再発をきたした上縦隔の迷走神経由来の悪性末梢神経鞘腫(MPNST)を経験した。46歳時左頸部の腫脹と唝声, horner 徴候にて発症。CTにて上縦隔より頸部に連続する腫瘍をみとめ, 臨床所見と細胞診にて非小細胞肺癌と診断で放射線化学療法後に切除した。手術所見では迷走神経由来の紡錘形細胞腫瘍であり vimentin と S-100 が陽性であったことから MPNST と診断した。手術より86ヶ月後, 左鎖骨周囲に再発腫瘍を認めた。再発腫瘍は左鎖骨上の手術瘢痕部にあり, 穿刺細胞針の刺入部に近かった。

MPNST の局所再発の多くは2年以内に発生し5年以上経過して再発することは稀である。しかし, 本症例のように手術より7年以上を経て再発をすることがあり, 長期の経過観察が必要である。

We present a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) of mediastinum arising from the vagus nerve which developed seven years after the initial treatment. A 46-year-old woman underwent chemoradiotherapy followed by surgery for the primary tumor under the incorrect diagnosis of non-small lung cell carcinoma. The patient developed local recurrence 86 months after the first treatment. The recurrent tumor occurred in the operation scar over the clavicle adhering to the periosteum of the clavicle. Although it is quite rare for MPNST to recur more than five years after the initial treatment, long term follow-up should be necessary in MPNST as well as other soft tissue sarcomas.

Key words : soft tissue sarcoma (軟部肉腫), malignant peripheral nerve sheath tumor (悪性末梢神経鞘腫瘍), prognosis (予後)

### はじめに

悪性末梢神経鞘腫 (malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST) は末梢神経または良性の神経線維腫より発生するか, 神経鞘細胞への分化がみられることから診断される高悪性度軟部腫瘍である<sup>1)</sup>。神経に沿って進展する場合, 外科的切除の際に切除縁が不十分であることが多く, 局所再発率が高い。5年生存率は約40%程度とする報告が多く, 化学療法と放射線療法の効果も明らかではない。局所再発はほとんどが2年以内に生じる<sup>2,3)</sup>。今回初回手術後7年2ヶ

月後に局所再発した悪性末梢神経鞘腫の1例を経験したため, 文献的考察を加え報告する。

### 症 例

原発腫瘍はすでに報告しているが, 上縦隔の迷走神経に発生した MPNST である<sup>3)</sup>。患者は女性で46歳時に左頸部の腫脹と唝声, horner 徴候にて発症した。CT, MRIにて頸部より上縦隔内に進展する腫瘍を認め(図1), 穿刺細胞診と臨床所見より非小細胞肺癌の診断にて化学療法(シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>/day day 8, day 36に静脈投与 UFT 400mg/m<sup>2</sup> day 1-14,

\* 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター整形外科 Orthopedic Division, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

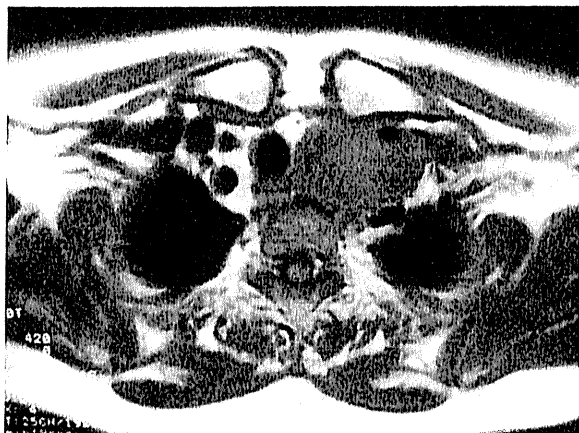


図1 初発時のMRI T1強調画像。上縦隔に内頸動脈を取り囲むように増殖する筋肉よりやや高信号の腫瘍を認める。

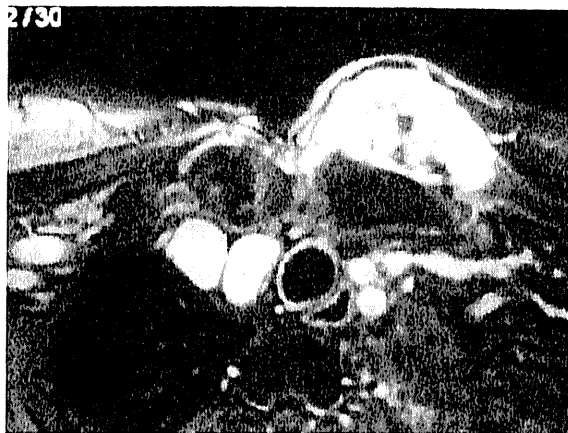


図2 再発腫瘍のMRI Gd-T1画像で鎖骨に接し内部が不均一に造影される10cm×5cmの腫瘍を認める。

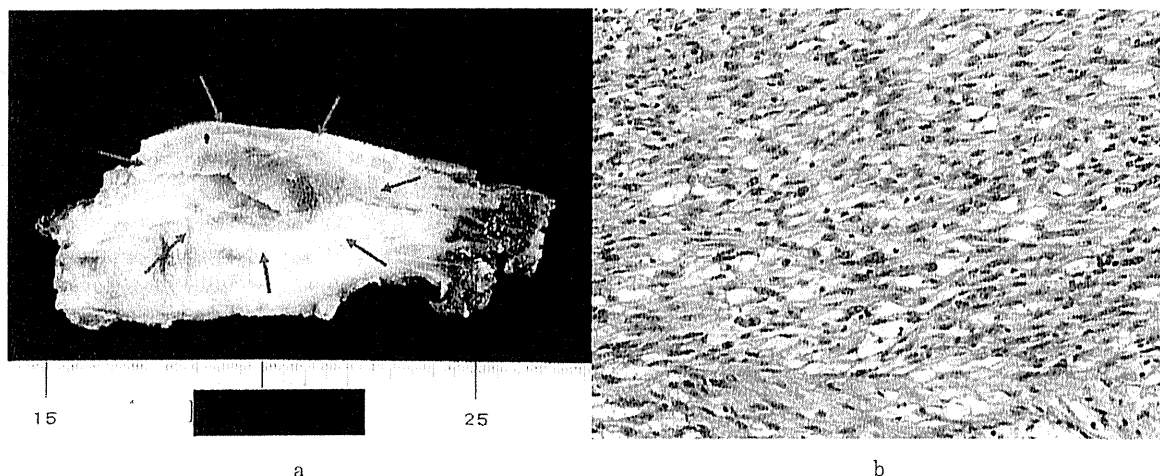


図3 a 術後病理組織（肉眼）。皮下から鎖骨骨膜にそって腫瘍が増殖しているが鎖骨への浸潤はみられない。  
b 術後病理組織（H.E. 強拡大）異型の強い紡錘状細胞を認め、核分裂像も散見される。

day 29-42 に内服）と放射線照射（2 Gy/Fr×20Fr total 40Gy）を行った。画像上縮小を認め、切除を施行した。術中所見で腫瘍は迷走神経と連続しており、手術標本の病理組織では一部にS100陽性細胞を有する紡錘形の腫瘍細胞が存在した。このことから Malignant peripheral nerve sheath tumor（以下 MPNST）と診断した。再発、遠隔転移なく経過良好であった。手術より7年2ヶ月後、左前胸部皮下に腫瘍を認めた。初回手術の瘢痕は左鎖骨から胸骨正中上にあり、左鎖骨上の瘢痕に沿って腫瘍を認めた。MRI

にて前回の手術創の皮下に鎖骨を取り囲み内部が不均一に造影される腫瘍を認めた（図2）。生検にて MPNST の局所再発と診断した。術前化学療法としてイホスファミド（IFM）1.8g/m<sup>2</sup>/day+エトポシド（VP-16）100mg/m<sup>2</sup>/day を5日間連続投与するレジメンによる化学療法を2コース施行した。化学療法前後で画像上の腫瘍のサイズに変化はなかった。この後に広範切除術を行った（図3 a, b）。現在術後5ヶ月であるが、転移および局所再発は認めていない。

## 考 察

MPNST は高悪性度の軟部腫瘍で予後不良な軟部肉腫のひとつである。また神経に発生した場合は神経に沿って浸潤していることが多く、切除が不十分となり局所再発率が高い<sup>4)</sup>。本例も迷走神経に発生しているが、再発部は手術瘢痕に生じていた。穿刺細胞診の針の刺入部に近く原発巣手術時に生検針の経路が切除されておらずこれが原因となった可能性が否定できない。

長期成績として、Matteo らは 205 例の MPNST において局所再発率は 28.8% であり、再発までの期間の中央値は 9 ヶ月であったと報告<sup>9)</sup>している。Wong らも 134 例にて局所再発率は 45% であり中央値は 10 ヶ月であったと報告している<sup>9)</sup>。いずれの報告においても再発のほとんどが 2 年以内に生じている。上記の報告の中には 156 ヶ月後の局所再発例も含まれているが、本症例での 86 ヶ月後での局所再発はきわめて稀である。術前の放射線化学療法が奏功したことが要因と考えられた。

MPNST は化学療法、放射線療法に抵抗性とされているが IFM を含んだ化学療法が奏功したとの報告もある<sup>10)</sup>。本症例では細胞診により非小細胞肺癌と誤診され CDDP+UFT による化学療法を併用した放射線療法が行われたにも関わらず、奏功しており、

MPNST に対する化学療法を考える上で参考になる知見と考える。

## ま と め

初回手術より長期の経過で再発をきたした悪性末梢神経鞘腫瘍を経験した。原発巣手術時の生検創の処置の重要性を再認識する必要がある。

## 参 考 文 献

- 1) Masui, F., et al.: A malignant peripheral nerve sheath tumor responding chemotherapy. *J. Bone Joint Surg. [Br]*, 86-B : 113-115, 2004.
- 2) Matteo, A., et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumor: prognostic factors and survival in series of patients treated at single institution. *Cancer*, 107 : 1065-1074, 2006.
- 3) Shoji, F., et al.: Malignant schwannoma of the upper mediastinum originating from the vagus nerve. *World J. Surg. Oncol.*, 3 : 65, 2005.
- 4) Weiss, S. W., Goldblum, J. R.: Malignant tumors of the peripheral nerves. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 5<sup>th</sup> edition, pp.903-919. Edited by S. W. Weiss, J. R. Goldblum, St Louis, Mosby, 2008.
- 5) Wong, W. W., et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, 42 : 351-360, 1998.
- 6) 横山良平, 他: 悪性末梢神経鞘腫瘍に対する化学療法. *日整会誌*, 83 : S900, 2009.



## 化学療法が著効した背部未分化型肉腫いわゆる 悪性線維性組織球腫 (MFH) の肺転移, 局所再発の一例

西田 顕二郎\* 前川 啓\* 横山 良平\*

### Successful Treatment via Chemotherapy for Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of Back with Pulmonary Metastasis: A Case Report

Kenjiro Nishida\*, Akira Maekawa\*, and Ryohei Yokoyama\*

【はじめに】転移を来した肉腫は、化学療法への反応の良し悪しにかかわらずその予後は不良である。今回われわれは、肺転移と局所再発を同時にきたした背部未分化型多形肉腫 (undifferentiated pleomorphic sarcoma: UDPS) いわゆる悪性線維性組織球腫 (MFH) に対し、メスナ、アドリアマイシン、イホスファミド、ダカルバジン (MAID) を用いた化学療法を行い、局所再発、肺転移が画像上消失した症例を経験したので報告する。【症例】61歳男性、3カ月前より左上背部に腫瘍を自覚。1カ月前に近医受診し腫瘍切除術施行。病理診断の結果 UDPS であったため、当院紹介受診となった。追加広範切除術施行したが、術後2カ月で発熱および局所の疼痛を来し、胸部CTにて局所再発および両肺に多発肺転移を認めた。そこでMAID療法4コース施行したところ再発病変および両肺転移病変は消失した。その後、局所に60Gyの放射線照射を行い、さらにMAIDを2コース追加した。著効確認後5カ月の現在も再燃を認めていない。

Prognosis of metastatic sarcoma remains dismal regardless of response to chemotherapy. There were only a few patients surviving after complete remission of tumors. Herein, we present a 61-year-old male with undifferentiated pleomorphic sarcoma, so-called malignant fibrous histiocytoma (MFH) of the back. Local recurrence and multiple pulmonary metastases developed two months after definitive surgery. Local and distant lesions responded completely to chemotherapy consisting of mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID). Radiation therapy at a dose of 60 Gy was added to the site of local recurrence. The patient's conditions improved and no recurrence was seen even five months after completion of treatment.

Key words : soft tissue sarcoma (軟部肉腫), undifferentiated pleomorphic sarcoma (未分化多形型肉腫), chemotherapy (化学療法), case report (症例報告)

#### はじめに

未分化多形型肉腫 (undifferentiated pleomorphic sarcoma: UDPS), いわゆる悪性線維性組織球腫 (MFH) は軟部肉腫の中では頻度の高い腫瘍である。遠隔転移の多くは肺に認められ予後の改善には肺転移の制御が重要である。これまで、肉腫進行例に対して様々な多剤併用化学療法が報告されてきた。その中で、

メスナ、アドリアマイシン、イホスファミド、ダカルバジン (以下それぞれ mesna, ADR, IFO, DTIC) を併用した MAID 療法は腫瘍に対する奏効率、予後改善ともにその有用性が報告されている<sup>1)2)</sup>。今回われわれは、肺転移と局所再発を同時にきたした背部の UDPS に対しこの MAID 療法を施行し局所再発、肺転移が画像上著効したと判定された症例を経験したので報告する。

\* 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター整形外科 Orthopedic Division, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

## 症 例

61歳男性。初診3カ月前より背部の腫瘤を自覚し徐々に増大したため近医受診した。そこで不完全切除された腫瘍の病理診断が pleomorphic sarcoma であったため当院紹介受診となった。初回手術時の病理組織像では、異型の核を有する紡錘形細胞の花むしろ状配列があり、花むしろ多形型と診断された (図1)。既往歴、家族歴に特記すべき事項はなかった。初回手術より1カ月後に当院にて追加広範切除術を施行したが、このときすでに局所に硬結を触れ切除標本にて腫瘍が確認された。この時点での胸部CTでは肺転移は認めなかった。追加手術の1カ月後にMRI施行したが再発は認められなかった。追加切除より2カ月後に発熱および背部の腫脹自覚し当院受診した。38度の発熱および手術創周囲に発赤、腫脹、硬結を認めた。血液検査にてWBC: 9660/ $\mu$ l, CRP: 14.24mg/dlと強い炎症反応を認めた。感染症も疑い血液培養, 尿培養検

査も行ったが陰性であり、胸部CTにて局所の再発および肺転移を認めたため、腫瘍に伴う炎症反応であると考えられた (図2)。

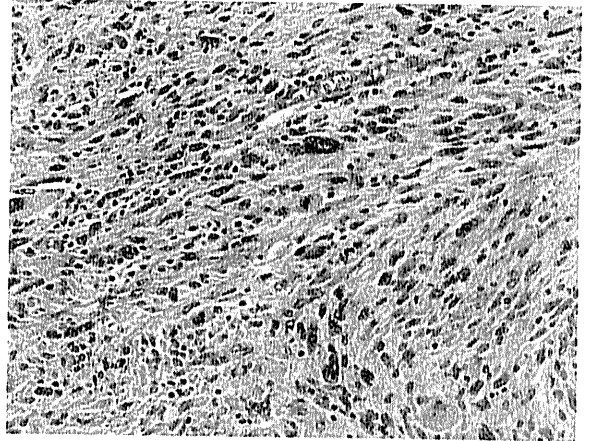


図1 多形性や異型分裂像を有する腫瘍細胞が花むしろ様に配列しながら増殖している。また炎症細胞の浸潤も認められる。

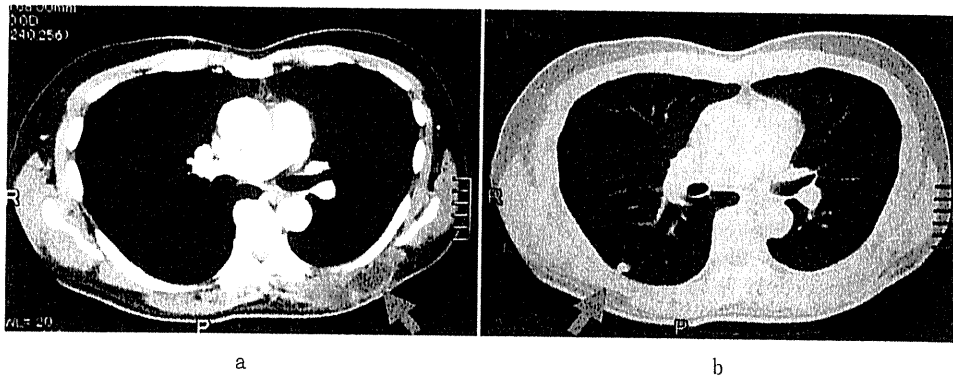


図2 a) 手術瘢痕および筋層にいたる内部不均一な腫瘍を認める。(矢印)  
b) 右下肺下葉胸膜側に結節を認める。(矢印)

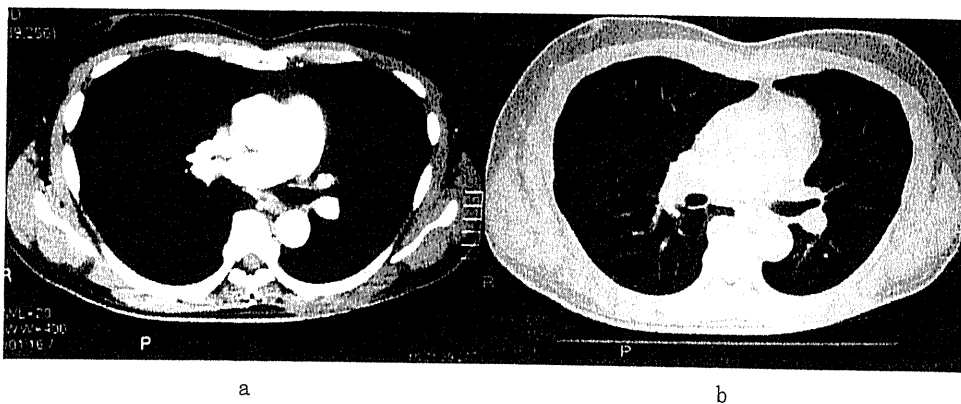


図3 a) 前回認めていた再発病変は消失している。  
b) 前回認めていた右肺下葉の肺転移病巣は消失している。

再発および肺転移を認めた直後より、mesna：1500 mg/m<sup>2</sup>/day を4日間連続投与、ADR：20mg/m<sup>2</sup>/day、IFO：2.5g/m<sup>2</sup>/day、DTIC：300mg/m<sup>2</sup>/day の3剤を3日間連続投与とするMAIDレジメンによる化学療法を開始した。3週間ごとに4コース施行した。4コース終了後の胸部CTにて再発巣および肺転移巣は消失し画像上著効と考えられた（図3）。そこで局所の根治を目的として放射線治療を計60Gy施行した。またこのとき放射線増感目的にシスプラチン（34mg/m<sup>2</sup>/day×5 days）の併用投与も行った。放射線照射終了後、さらにMAID療法を同様のレジメンで2コース追加施行し治療終了とした。

化学療法中の副作用として骨髄抑制を認め白血球数減少、顆粒球数減少、血小板数減少ともにGrade3であり輸血は施行しなかった。その他脱毛を認めたが、悪心、嘔吐は認めなかった。また出血性膀胱炎も認められなかった。

現在、治療終了後5カ月の時点では局所再発および肺転移は認めていない。

## 考 察

これまでに、軟部肉腫に対する様々な全身化学療法が報告されている。1997年Sarcoma Meta-Analysis Collaborationのグループが、ADRを中心とした補助化学療法は四肢原発の成人型軟部肉腫の局所再発と遠隔転移の抑制、無病生存率の改善に有効であることを報告した<sup>9)</sup>。またIFO単剤による滑膜肉腫や線維肉腫、血管肉腫に対する高い奏効率も報告されたことにより、成人型軟部肉腫に対してはADRとIFOの2剤を中心に化学療法を行うことが現在のコンセンサスとなっている<sup>4)5)</sup>。

Eliasらは、軟部肉腫進行例に対しMAID療法を施行したことで47%の奏効率が得られたことを報告しその有用性を示唆している<sup>9)</sup>。また1992年にはDelaneyらにより、MAID療法と放射線治療の併用により未治療群と比較して有意に5年生存率が改善されたことも報告されMAID療法による予後改善効果も示されている<sup>1)</sup>。

MAID療法以外の軟部肉腫進行例に対する有効な

多剤併用化学療法については、FrustaciらによりIFOおよびEpidoxorubicinの併用投与により4年生存率の有意な改善が報告されている<sup>9)</sup>。この治療法とMAID療法との大きな違いはDTICの併用の有無であるが、いずれの治療法がより有効性が高いかはいまだ示されていない。今回われわれがMAID療法を選択した理由は、これまでのわれわれの治療経験より多形型の肉腫に対してはDTICを加えた方が効果的である印象があったためである。

今後、大規模な臨床研究を行いより効果的な治療法を選定していく必要があると同時に、各組織型における化学療法の効果についても検証していく必要があると考えられた。

## ま と め

今回われわれは、術後再発および肺転移をきたした背部未分化型肉腫でMAID療法が著効した症例を経験した。

## 参 考 文 献

- 1) Delaney, T. F., et al.: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 15 : 1117-1127, 2003.
- 2) Elias, A., et al.: Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 7 : 1208-1216, 1989.
- 3) Frustaci, S., et al.: Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J. Clin. Oncol.*, 1 : 1238-1247, 2001.
- 4) Patel, S. R., et al.: High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 2378-2384, 1997.
- 5) Rosen, G., et al.: Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*, 15 : 2506-2511, 1994.
- 6) Sarcoma Meta-analysis Collaboration: Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*, 6 : 1647-1654, 1997.

## Synovial hemangioma of the hip joint with pathological femoral neck fracture and extra-articular extension

Satoshi Abe · Asako Yamamoto · Masuhiro Tamayama · Makoto Kobayashi · Yoshinobu Watanabe · Yuji Miki · Toru Tokizaki · Tetsuo Imamura · Toru Motoi · Takashi Matsushita

Received: 26 November 2010 / Accepted: 20 June 2011  
© The Japanese Orthopaedic Association 2011

### Introduction

Synovial hemangioma is a rare benign intra-articular vascular tumor that mostly occurs in the knee joint (97%); only one case of synovial hemangioma in the hip joint has been reported [1–7].

The common symptoms of synovial hemangioma are persistent pain, limitation of motion, painful joint swelling, nontraumatic recurrent hemarthrosis, and progressive joint destruction due to nontraumatic recurrent hemarthrosis on occasion. Although aggressive intra- and extra-articular extensions invading adjacent bone and soft tissue structures have been reported in some cases of synovial hemangioma in the knee joint, no cases of severe bone destruction resulting in pathological fracture have been reported [1–5, 8, 9].

The clinical features of synovial hemangioma in the hip joint are not well understood because it is very rare and

presents different anatomical characteristics from synovial hemangioma in the knee [7]. Herein, we report a case of invasive synovial hemangioma of the hip with pathological femoral neck fracture and extra-articular extension, and discuss the clinical features of this condition.

### Case report

A 24-year-old man fell while riding a skateboard and suffered from left femoral neck fracture. He had no past history of trauma and no symptoms in the left hip joint. He was referred to our hospital with a pathological femoral neck fracture.

A plain radiograph of the hip joint showed fracture at the base of the femoral neck with scalloping around the femoral neck. Hypertrophic and osteolytic changes with bony fragments were observed in the greater trochanter. Cortical thickening was observed in the subtrochanter, which was considered to represent a periosteal reaction (Fig. 1).

Computed tomography (CT) images revealed a dense area of soft tissue surrounding the femoral head and neck beyond the capsule with bone scalloping of the femoral neck. Irregular bone erosion with sclerotic changes and bony fragments were observed from the base of femoral neck to the trochanteric region. Calcification was not detected in the soft tissue mass (Fig. 2).

Magnetic resonance (MR) imaging revealed an intra-articular soft tissue mass surrounding the femoral neck, which appeared as an intermediate signal intensity region on T1-weighted images and a high signal intensity region on T2-weighted images (Figs. 3, 4). The lesion exhibited extra-articular extension into the adjacent soft tissue, violating the bony attachment of the capsule.

---

S. Abe (✉) · M. Tamayama · M. Kobayashi · Y. Watanabe · Y. Miki · T. Tokizaki · T. Matsushita  
Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,  
Teikyo University, 2-11-1, kaga, Itabashi-ku,  
Tokyo 173-8605, Japan  
e-mail: satoshi@med.teikyo-u.ac.jp

A. Yamamoto  
Department of Radiology, School of Medicine,  
Teikyo University, Tokyo, Japan

T. Imamura  
Department of Surgical Pathology, School of Medicine,  
Teikyo University, Tokyo, Japan

T. Motoi  
Department of Pathology, School of Medicine,  
Teikyo University, Tokyo, Japan