

<特集「小児・AYA 世代肉腫治療研究の最前線」>

骨軟部肉腫の病理診断

小 西 英 一*

京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学

Pathological Diagnosis of Bone and Soft Tissue Sarcomas

Eiichi Konishi

Department of Surgical Pathology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

骨軟部肉腫の病理診断は難しいことが知られている。最大の理由は、そのほぼすべての例が希少がんである上に組織型が数百に及ぶことであるが、わが国では骨軟部腫瘍を専門的に扱うことができる医療機関が限られ、また診療に携わる専門家（整形外科、腫瘍内科、小児科、小児外科、放射線科、病理診断科など）が揃っている施設が圧倒的に不足し、専門家が容易に育成できないことにもよる。骨軟部腫瘍の正しい病理診断には、上記専門家の協力が必須であり、病理組織像以外のさまざまな情報を参考に、組織診断を進めていく必要がある。

腫瘍の組織型によっては、好発年齢や好発部位に特徴が見られ、さらに骨腫瘍では特徴的なレントゲン画像を呈するものがある。本稿では骨軟部腫瘍の病理総論を簡単に紹介し、実際の病理診断の進め方について解説を加える。

キーワード：肉腫，病理診断，軟部，骨。

Abstract

Making a histopathological diagnosis of bone and soft tissue sarcomas is always challenging. Each tumor is categorized as “rare cancer” while there are more than two hundred histological types. In Japan, it is not easy to train the specialists, because there are only a few sarcoma centers where there are surgeons, oncologists, radiologists, and pathologists who are specialized in sarcoma. In order to obtain a correct diagnosis and to provide an appropriate therapy, collaboration of the above listed specialists is clearly essential.

Some histological types of the sarcomas show distinctive age and site predisposition. In addition, bone sarcomas may reveal characteristic radiological images. In this article, I would like to provide introductory information about pathology of bone and soft tissue sarcomas, as well as how pathologists make a diagnosis of sarcomas.

Key Words: Sarcoma, Pathological diagnosis, Soft tissue, Bone.

令和2年10月19日受付 令和2年10月20日受理

*連絡先 小西英一 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

konie@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.12.821

はじめに

原発性の骨軟部腫瘍は、発生頻度が低く、特に肉腫の発生例は、骨腫瘍で人口10万人当たり1年間に0.5から2例程度、軟部腫瘍で6例程度とされる¹⁾²⁾。また後述するが骨軟部腫瘍はその組織型の種類が多いことが知られており、個々の肉腫はすべてが厚生労働省の定める「希少がん」(2015)³⁾に当たる。同定義では「数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられるがん種」で疫学的には「年間の罹患率(発生率)が、人口10万人当たり6例未満のがん」とされている。

このようにすべての例が希少がんに分類される原発性骨軟部肉腫は、希少であるが故に専門的な知識を有する診断・治療の専門家が協力して診療に当たらねばならないもっとも難しい腫瘍のひとつである。実際には、放射線科医、整形外科医、腫瘍内科医(癌腫以外の固形がんを専門とする)、病理医がその役割を果たしている。わが国では、骨軟部肉腫を実際に扱うことができる施設は少なく、がん情報サービスのホームページに上げられている四肢軟部肉腫を専門とする施設は全国で58か所ほどにすぎない⁴⁾。それらの施設でも、骨軟部腫瘍専門の腫瘍内科医はほとんど在籍せず、そのため肉腫の薬物治療は、ほとんどの場合整形外科医や小児科医、一般内科医などが担っている。また骨軟部腫瘍を専門とする病理医に至っては、全国に数えるほどしか存在せず、関西地区には私を含め現在3名しかいない。

本稿では、骨軟部腫瘍の総論を述べるとともに、病理医がどのように骨軟部肉腫の診断を行っているのかその過程について簡単に解説したい。

総 論

原発性の骨軟部腫瘍は、組織型によって発生部位や発症年齢には特徴が見られる。例えば、有名な骨肉腫(通常型)は10代から20代の男性の膝関節周囲の長管骨骨幹端に発生することが多く、また小児科でしばしば扱われる横紋

筋肉腫(胎児型)は小児の頭頸部や泌尿生殖器に好発することが知られている⁵⁾⁷⁾。一般に肉腫の発症年齢には2峰性があり、上記2腫瘍のごとく若年発生の多い肉腫と、軟骨肉腫や未分化多形肉腫など高齢者の発生が多い肉腫が存在する。また骨の肉腫は長管骨や骨盤骨、軟部肉腫では大腿や臀部の発生例が多い⁵⁾⁷⁾。

本年春、WHOの原発性骨軟部腫瘍の分類が改定された⁵⁾。骨軟部腫瘍の組織分類の原則は、起源となる細胞・組織に基づくものではなく、どのような分化を示す細胞からなる腫瘍なのかに基づいている。例えば、どこで発生しても脂肪細胞に分化する細胞の腫瘍は「脂肪腫」「脂肪肉腫」と命名される。

また、それぞれの骨軟部腫瘍は生物学的な振る舞いで3つに分類される⁵⁾。すなわち、腫瘍切除でほとんどの場合治癒し、再発もまれな良性(benign)、局所の浸潤破壊性の増殖を示ししばしば再発する中間性(intermediate)、そして中間性の局所所見に加えて20%を超える確率で遠隔転移を示す悪性(malignant)、の3つである。中間性はさらにlocally aggressiveとrarely metastasizingの2つにわけられ、前者は局所の浸潤破壊性の増殖を示すものの転移を示さないもの、後者は加えてまれに(<2%)に転移を認めるものとされている⁵⁾。

また軟部肉腫や骨原発肉腫においては、組織学的なGradingが推奨される⁵⁾。軟部肉腫の代表的なFNCLCC system⁸⁾では、その腫瘍の組織型、分裂像や壊死像の多寡の3つの要素を点数化し、それによってGrade 1から3のGradingが行われる。Gradeの数字が上がるに伴い、予後は不良となる⁸⁾。骨原発の肉腫では軟骨肉腫が、細胞異型や細胞密度により、同様に3つのGradeに分けられ予後が類推可能である⁹⁾。

WHO分類では、軟部腫瘍は126種、骨腫瘍は62種あり、さらにその亜型を含めると、多くの組織型が含まれる⁵⁾(表1)。

病理診断の実際

どの臓器の病理診断も同じことが言えるが、年齢や性別に加え発生部位、現病歴、過去歴を

表 1 脂肪細胞への分化を示す腫瘍 (全 16 種) (WHO, 2020)

ADIPOCYTIC TUMOURS	
Benign	10種
	Lipoma
	Lipomatosis
	Lipomatosis of nerve
	Lipoblastomatosis
	Angiolipoma, NOS
	Myolipoma
	Chondroid lipoma
	Spindle cell lipoma
	Atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumor
	Hibernoma
Intermediate (locally aggressive)	1種
	Atypical lipomatous tumour
Malignant	5種
	Liposarcoma, well differentiated, NOS
	Dedifferentiated liposarcoma
	Myxoid liposarcoma
	Pleomorphic liposarcoma
	Myxoid pleomorphic liposarcoma

知ることが、正しい病理診断への第一歩である。例えば急速に増大する病変は反応性変化であることが多く、悪性病変では緩徐に増大し続けることが多いとされる。加えて、骨腫瘍においては放射線画像のチェックは必須である。骨腫瘍の放射線画像は病理標本のマクロ画像の意味合いが強く、特徴的な画像が特定の病変を示唆することが知られている¹⁰⁾。一方患者情報では遺伝性疾患の有無も大きなヒントになる。例えば **neurofibromatosis 1** の患者には悪性末梢神経鞘腫が好発する¹¹⁾。このような情報を頭に入れたのち、手術材料ではマクロ所見も考慮に入れて検鏡することになる。

肉腫の診断で最初に行わなければならないのが、上皮性腫瘍の除外である。骨の悪性腫瘍で最も頻度の高いものは転移性癌腫であり⁶⁾、またリンパ腫や形質細胞腫など、造血系腫瘍も悪性骨腫瘍の多くの割合を占める⁶⁾。癌腫や造血系腫瘍の除外には、後述する免疫組織化学を用

いた細胞分化のマーカーの検索が一般的に行われている。同時に悪性腫瘍と間違えられることがある反応性病変を除外する。具体的には軟部では結節性筋膜炎や増殖性筋膜炎、骨では不全骨折や骨髄炎の除外である。これらの除外は骨軟部腫瘍を専門とする病理医でも難しいことがあり、放射線画像所見をはじめとする臨床情報による助けが必須である。

腫瘍性病変であるらしいとわかったのち、上述のごとく細胞・組織の分化の方向により腫瘍を分類していく。分化の方向を知る手段として現在では以下の4つの方法が主に用いられる。すなわち、1. ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色による観察 (例えば横紋や角化, Verocay 体など), 2. 古典的な特殊染色 (例えば PAS 染色, Oil Red O 染色など), 3. 免疫組織化学による特定の抗原の同定 (例えば抗 **Desmin** 抗体を用いた検索で **Desmin** 陽性結果は平滑筋あるいは横紋筋への分化を, 抗 **Cytokeratin** 抗体

陽性結果は上皮系への分化を示唆する), 4. *In situ hybridization* 法や RT-PCR 法, 次世代シーケンサーなどを用いて, 特異的な遺伝子異常を同定, の4つである. このうち項目3については, 近年数百の抗原物質に対する抗体が作製され, 病理診断に大きく寄与している. 抗原の中には, 特定の遺伝子産物や転写因子も含まれる. また, 項目4については最近の研究で軟部腫瘍の約30%が特定の染色体の転座により作られた融合遺伝子に起因する¹²⁾と言われ, 特異的転座を証明することで, 腫瘍の組織型が確定できるようになってきた(表2). この融合遺伝子の作用は様々で, 例えばEwing肉腫で最も頻回にみつかるとEWSR1-FLI1遺伝子が作り出す蛋白は, 転写因子や細胞周期制御因子, DNA修復に関与する因子, 血管新生の制御因子などとして働き, 細胞内プロセスの多くにかかわっている¹³⁾. 前述のごとく, 骨軟部腫瘍が多彩な組織型を示し, また同じ組織型であっても異なる組み合わせの融合遺伝子があることから, その組み合わせは膨大な数に上る.

前述の上皮性病変, 非腫瘍性病変を除外できたら, まずHE標本の検鏡で大体の組織構造を見分ける. 実際にはいろいろなパターンが混在することが多いが, その場合も最も占める面積が多いパターンで分類していく. 軟部腫瘍は組

織構造から概ね以下の8つのパターンに分けられる¹⁴⁾. すなわち, 1. Fasciculated spindle cell tumors (図1a), 2. Myxoid lesions (図1b), 3. Epithelioid tumors (図1c), 4. Round cell tumors (図1d), 5. Pleomorphic sarcomas (図1e), 6. Hemorrhagic lesions (図1f), 7. Intravascular tumors and pseudotumors, 8. Melanocytic tumorsである. それぞれの代表的な腫瘍は, 1. fibrosarcoma, synovial sarcoma など, 2. myxoid liposarcoma, myxoma など, 3. angiosarcoma, epithelioid sarcoma など, 4. Ewing sarcoma, desmoplastic small round cell tumor など, 5. undifferentiated pleomorphic sarcoma, dedifferentiated liposarcoma など, 6. angiosarcoma, hemangioma など, 7. papillary endothelial hyperplasia, intimal sarcoma など, 8. clear cell sarcoma, Bednar tumor などがあげられる.

例えば, 紡錘形細胞の増殖が主体となるパターン1の組織像がみられた場合, 発症年齢や部位により, ある程度絞り込みを行う. 皮膚に近いところで見られたら dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), 深部で見られたら fibrosarcoma や synovial sarcoma, 幼児なら infantile fibrosarcoma といった具合である. それぞれの腫瘍は, 免疫組織化学で特定の形質を

表2 骨軟部肉腫に見られる代表的な融合遺伝子とそれぞれの組織型に見られる頻度

組織型	融合遺伝子	頻度
Ewing sarcoma	EWSR1-FLI1	>90%
	EWSR1-ERG	
CIC-rearranged sarcoma	CIC-DUX4	>95%
Desmoplastic small round cell tumor	EWSR1-WT1	>95%
Alveolar rhabdomyosarcoma	PAX3-FOXO1	65%
	PAX7-FOXO1	20%
Alveolar soft part sarcoma	ASPSCR1-TFE3	100%
Synovial sarcoma	SS18-SSX1	60%
	SS18-SSX2	35%
Myxoid liposarcoma	FUS-DDIT3	>90%
Clear cell sarcoma	EWSR1-ATF1	>90%

示すことが知られている。例えば、DFSPはCD34を発現し、D2-40が陰性で¹⁵⁾、synovial sarcomaはEMAやcytokeratin、TLE1が陽性となる¹⁶⁾。近年ではこのパターン1に属するsolitary fibrous tumorの診断に融合遺伝子の片方(STAT6)の産物に対する抗体が用いられ、高い特異性を示し、確定診断に役立っている¹⁷⁾。

しかし、免疫組織化学も100%教科書通りの結果にならず、鑑別に難渋するものもしばしば遭遇する。そのような場合、上述の融合遺伝子が力を発揮する。すべての融合遺伝子が判明しているわけではないが、例えばsynovial sarcomaのSYT-SSX融合遺伝子は疾患特異性が高く、SYT-SSX融合遺伝子が証明されれば即確定診

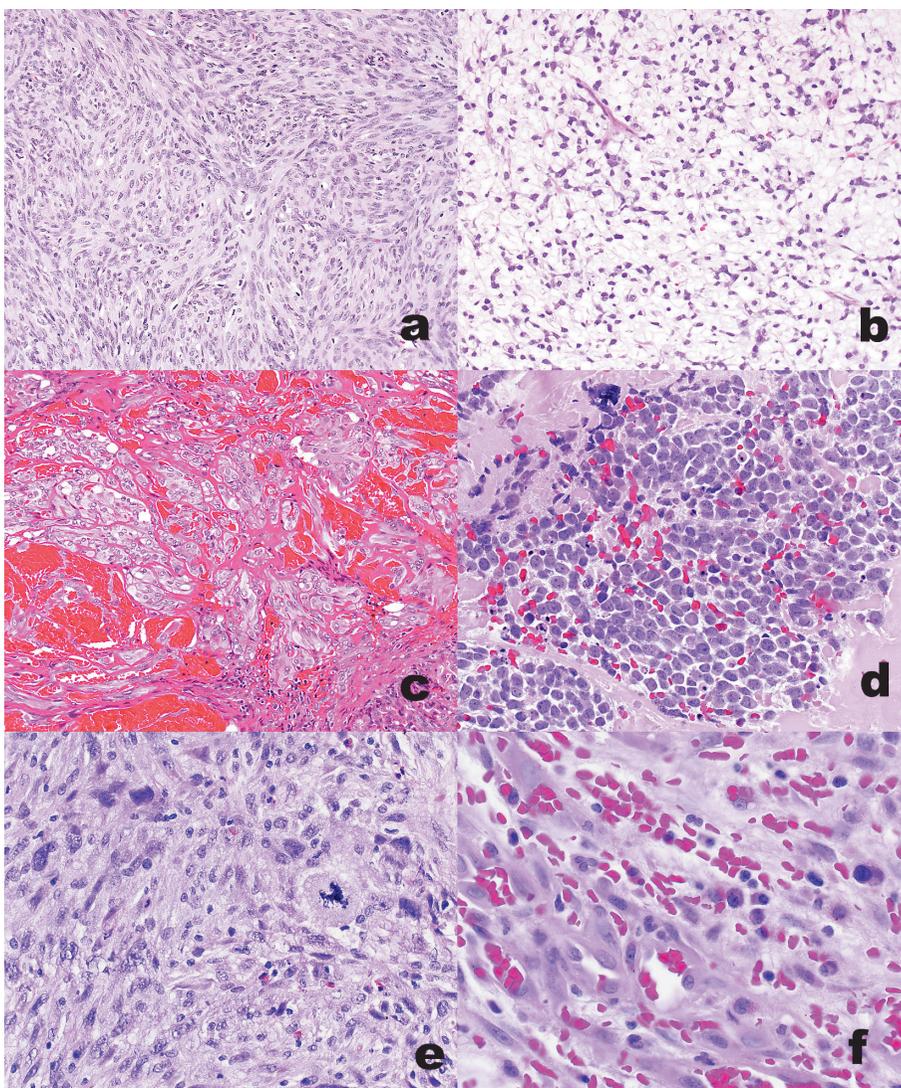


図1 軟部腫瘍の組織診断に用いる代表的組織パターン

a: Fasciculated spindle cell tumors (dermatofibrosarcoma protuberans), b: Myxoid lesions (myxoid liposarcoma), c: Epithelioid tumors (epithelioid hemangioma), d: Round cell tumors (Ewing sarcoma), e: Pleomorphic sarcomas (undifferentiated pleomorphic sarcoma), f: Hemorrhagic lesions (epithelioid hemangioendothelioma)

断できる。しかし、同じ融合遺伝子が異なる腫瘍（肉腫に限らず）で見つかる場合もあり、注意が必要である。例えば、EWSR1-CREB1 遺伝子は clear cell sarcoma と angiomatoid fibrous histiocytoma の双方で見られる¹⁷⁾¹⁸⁾。融合遺伝子の確認は、発生部位や年齢、組織像を検討したのち行われるべきものと考えられる。

骨腫瘍の場合は、パターン分類よりどのような基質が産生されているかが分化の方向を見定める際に重要である。また、好発年齢、好発部位が軟部腫瘍に比べかなり限定されており、加えて放射線画像に特徴的なものもあることから、病理組織標本を見る前に鑑別疾患はかなり絞り込める。例えば「AYA 世代男性長管骨の骨幹端に石灰化を伴う破壊性の画像を示す腫瘤を形成」という症例は、まず骨肉腫を鑑別の第一候補に挙げる。近年骨腫瘍も分化の方向を検討する際に免疫組織化学が用いられるようになり、さらに良悪の鑑別にも MDM2 抗体などが用いられるなど応用が広がってきた¹⁹⁾。骨原発の悪性腫瘍の場合、融合遺伝子が明らかになっているものはまだ少なく、mesenchymal chondrosarcoma や Ewing sarcoma, CIC-rearranged sarcoma, sarcoma with BCOR genetic alterations を含む small round cell tumor がその代表である²⁰⁾。骨腫瘍はギ酸や塩酸が入った強酸の脱灰液が長く使われてきたが、今後は遺伝子解析に耐えうる EDTA 脱灰が主体

になり、骨腫瘍でも遺伝子の解析が一気に進むと思われる。

骨・軟部とも良悪性の診断は、年齢・性別や画像情報に加え、組織パターンや基質により鑑別疾患を絞り込んでから行われることが多く、病理組織を一目みて悪性と診断できない症例は上述のように専門家が協力して診断に取り組むと同時に、分子病理学的手法を適宜用いて正しい診断にたどり着く必要がある。

おわりに

骨軟部肉腫の診療は、究極のチーム医療である。整形外科、小児外科、腫瘍内科（小児科）、放射線科、病理診断科など、それぞれの肉腫のエキスパートが揃って初めて standard な診療が行える分野である。欧米に見られるような肉腫センターがない日本の骨軟部腫瘍の診療は、個々の施設が経験する絶対数が圧倒的に少ないため、「日本発」の新たな診断・治療法、新たな組織型の確立や新たな遺伝子異常の発見のみならず、次世代の専門家の育成も難しい現状にある。関わる個々の医師の力量は欧米に比して決して劣っているわけではないので、大変残念であると言わざるを得ない。国は真に希少がんの治療成績の向上を望むのなら、必要な体制を早急に整備する必要がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*, 205: 349-359, 1987.
- 2) Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J Eds. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. XI. Lyon: IARC, 2017.
- 3) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000085878.pdf>
- 4) <https://hospsdb.ganjoho.jp/rarepecialhosp/index.html>
- 5) WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft tissue and bone tumours*. Lyon: IARC, 2020.
- 6) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会. 全国骨腫瘍登録一覧表 平成 28 年度. 東京: 国立がん研究センター, 2016.
- 7) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会. 全国軟部腫瘍登録一覧表 平成 28 年度. 東京: 国立がん研究センター, 2016.
- 8) Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*, 33: 37-42, 1984.
- 9) Konishi E, Nakashima Y, Mano M, Tomita Y,

- Nagasaki I, Kubo T, Araki N, Haga H, Toguchida J, Ueda T, Sakuma T, Imahori M, Morii E, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Futani H, Wakasa K, Hoshi M, Hamada S, Takeshita H, Inoue T, Aono M, Kawabata K, Murata H, Katsura K, Urata Y, Ueda H, Yanagisawa A. Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. *Pathol Int*, 65: 468-475, 2015.
- 10) Costelloe CM, Madewell JE. Radiography in the initial diagnosis of primary bone tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 200: 3-7, 2013.
- 11) Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, Riccardi VM, Pukkala E, Pitkaniemi J, Peltonen S, Peltonen J. Distinctive Cancer Associations in Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol*, 34: 1978-1986, 2016.
- 12) Mitelman F, Johansson B and Mertens F (Eds.) *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer*. (<https://mitelmandatabase.isb-cgc.org>) 2020.
- 13) Ghosal G, Yustein JT. EWS-FLI1 Regulates Genotoxic Stress Response in Ewing Sarcoma *J Cancer Biol Res* 3: 1063, 2015.
- 14) Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW Eds: *Enzinger&Weiss's Soft Tissue Tumors*. 7th edition, Philadelphia: Elsevier, 2020.
- 15) Bandarchi B, Ma L, Marginean C, Hafezi S, Zubovits J, Rasty G. D2-40, a novel immunohistochemical marker in differentiating dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*. 23: 434-438, 2010.
- 16) Terry J, Saito T, Subramanian S, Ruttan C, Antonescu CR, Goldblum JR, Downs-Kelly E, Corless CL, Rubin BP, van de Rijn M, Ladanyi M, Nielsen TO. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol*. 31: 240-246, 2007.
- 17) Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 27: 390-395, 2014.
- 18) Antonescu CR, Dal Cin P, Nafa K, Teot LA, Surti U, Fletcher CD, Ladanyi M. EWSR1-CREB1 is the predominant gene fusion in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 46: 1051-1060, 2007.
- 19) Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, Shibata T, Beppu Y, Fukayama M, Tsuda H. Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol*. 23: 1279-1288, 2010.
- 20) Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch*. 476: 109-119, 2020.

著者プロフィール



小西 英一 Eiichi Konishi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学・准教授

略 歴：1986年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1986年4月 京都府立医科大学第一病理学教室

1998年4月 京都府立医科大学病院病理部

1999年1月～2001年1月

Mayo Clinic, Visiting Clinician and Special Project Associate

2001年2月 済生会京都府病院臨床検査科部

2003年8月 京都府立医科大学細胞分子機能病理学

2004年7月～現職

専門分野：外科病理全般（特に骨軟部腫瘍および乳腺）

- 主な業績：1. [Konishi E](#), Kusuzaki K, Murata H, Tsuchihashi Y, Beabout JW, Unni KK. Extraskelatal osteosarcoma arising in myositisossificans. *Skeletal Radiol*, **30**: 39-43, 2001.
2. [Konishi E](#), Nakashima Y, Iwasaki T. Immunohistochemical analysis of retroperitoneal Mülleriancyst. *Hum Pathol*, **34**: 194-198, 2003.
3. [Konishi E](#), Ibayashi N, Yamamoto S, Scheithauer BW. Isolated intracranial Rosai-Dorfman disease (sinusistiocytosis with massive lymphadenopathy). *AJNR Am J Neuroradiol*, **24**: 515-518, 2003.
4. [Konishi E](#), Nakashima Y, Manabe T, Mazaki T, Wada Y. Irritated seborrheic keratosis of the external ear canal. *Pathol Int*, **53**: 622-626, 2003.
5. [Konishi E](#), Nakashima Y, Smyrk TC, Masuda S. Clear cell carcinoid tumor of the gallbladder. A case without von Hippel-Lindau disease. *Arch Pathol Lab Med*, **127**: 745-747, 2003.
6. [Konishi E](#), Mazaki T, Urata Y, Tanaka K, Kanoe H, Ikenaga M, Hayakawa K, Yanagisawa A. Solitary myofibroma of the lumbarvertebra: adult case. *Skeletal Radiol*, **36 Suppl 1**: S86-90, 2007.
7. [Konishi E](#), Okubo T, Itoi M, Katsumi Y, Murata H, Yanagisawa A. Chondroblastoma of trapezium with metacarpal involvement. *Orthopedics*, **31**: 395, 2008.
8. [Konishi E](#), Nakashima Y, Iwasa Y, Nakao R, Yanagisawa A. Immunohistochemical analysis for Sox9 reveals the cartilaginous character of chondroblastoma and chondromyxoid fibroma of the bone. *Hum Pathol*, **41**: 208-213, 2010.
9. [Konishi E](#), Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Nagasaki I, Kubo T, Araki N, Haga H, Toguchida J, Ueda T, Sakuma T, Imahori M, Morii E, Yoshikawa H, Tsukamoto Y, Futani H, Wakasa K, Hoshi M, Hamada S, Takeshita H, Inoue T, Aono M, Kawabata K, Murata H, Katsura K, Urata Y, Ueda H, Yanagisawa A. Primary central chondrosarcoma of longbone, limb girdle and trunk: Analysis of 174cases by numerical scoring on histology. *Pathol Int*, **65**: 468-475, doi: 10.1111/pin.12324. Epub 2015 Jul 1, 2015.
10. [Konishi E](#), Nakashima Y, Mano M, Tomita Y, Kubo T, Araki N, Morii E, Yoshikawa H, Haga H, Toguchida J, Ueda T, Osawa M, Hoshi M, Inoue T, Aono M, Yanagisawa A. Chondroblastoma of extra-craniofacial bones: Clinicopathological analyses of 103cases. *Pathol Int*, **67**: 495-502.