骨肉腫・術前治療の各種効果判定法

長崎大学医学部整形外科

平 野 徹・岩 崎 勝 郎
貞 松 俊 弘・榎 本 寛
鈴 木 良 平

Clinical Evaluation for Predicting the Response of Osteosarcoma to Preoperative Treatment

by

Toru Hirano, Katsuro Iwasaki, Toshihiro Sadamatsu,
Hiroshi Enomoto and Ryohei Suzuki

Department of Orthopaedic Surgery,
Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

The response of osteosarcoma to preoperative treatment, which was classified by the degree of histologic tumor necrosis as good (4 cases), poor (5 cases) and fair (one case), was evaluated in 10 cases by using the value of serum alkaline phosphatase (sALP), conventional radiography, ^{99m}Tc -MDP scintigraphy, computed tomography (CT) and angiography before and after the treatment.

All of the good responding cases showed the findings of a decreased uptake in ^{99m}Tc -MDP scintigraphy. A shrinkage of soft tissue mass on CT was seen in only 2 good responding cases. Angiography in 3 good and one fair cases revealed a decrease in tumor vascularity. The change of sALP value and radiographic findings were not correlated with the degree of histologic tumor necrosis.

Therefore, ^{99m}Tc -MDF scintigraphy, CT and angiography would be of use for predicting the response of osteosarcoma to preoperative treatment.

はじめに

近年、四肢原発の骨肉腫の治療で、患肢温存のため広汎切除が盛んに行われている³⁾。この患肢温存手術における切除縁設定に際して、局所再発がないように、また術後患肢機能になるべく温存出来るようにするためには、化学療法や放射線療法などの術前治療の効果を適確に把握する必要がある。

そのための検査法として、血清アルカリフォスファターゼ値(sALP値)の測定、単純X線、CT スキャン、骨シンチ、血管造影などが知られているが、その有用性については必ずしも一定の見解が得られていない²⁾⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾。そこでわれわれは、骨肉腫に対する術前治療の効果判定のため、それぞれの検査法の有用性につい

て比較検討した。

対象および方法

対象は1984年以降当教室で治療した骨肉腫10症例である。発生部位および外科的治療法を表1に示す。患肢温存手術を行ったのは10例のうち8例である。術

表1 骨肉腫症例の発生部位と外科的治療法

部 位	患肢温存	切・離断
上 腕 骨 近 位 部		1
腸 骨	1	
大 腿 骨 近 位 部	1	1
大 腿 骨 遠 位 部	5	
脛 骨 近 位 部	1	

表2 現在当教室で行っている術前治療と特殊検査

表3 骨肉腫症例に対する術前治療の組織学的効果

組織学的治療効果	症例数	壊死の割合 (%)
著効	4	83~95
有効	5	62~75
無効	1	37

術前治療効果判定のための検査法として、sALP 値の測定と単純X線は定期的に、骨シンチ、CT スキャン、血管造影は治療開始前と終了後に行った。それらの有用性を検討するため、術前治療前後の検査所見の変化を調べ、これと手術時摘出した腫瘍の組織学的所見とを対比した。

組織学的な治療効果の判定には Picci et al.⁶⁾ の評価法を使用し、腫瘍の壊死の割合から、著効(壊死率 80 %以上)、有効(壊死率 50~80 %)、無効(壊死率 50 %以下)に分けた。

表3に対象10症例の組織学的治療効果を示す。

結 果

骨肉腫10症例の術前治療開始前では、sALP 値は194 IU から1,660 IU まで非常にばらつきが大きかったが、治療中は経過とともに順調に下降した。術前治療終了時には、その値は89 IU から391 IU の間にいずれの症例も低下しており、組織学的効果判定の著効、有効、無効との間に相関関係はなかった(図1)。

次に単純X線像では腫瘍の硬化性変化の出現について観察した。この硬化性変化は著効例のすべてを含む7例に認められた(図2)。しかし無効例でも、この所見は出現しており、逆に有効例でこの所見がみられなかったものが3例あった(図3)。骨シンチでは、著効例のすべてに^{99m}Tc-MDP 取り込みの低下がみられた(図4)。これに対して有効例では、その所見に差はなく(図5)、無効例では^{99m}Tc-MDP 取り込みの増加領域が拡大する傾向を示した(表4)。

CT スキャンによる効果判定の所見である軟部腫瘤陰影の縮小は著効の2例にみられた。しかし変化がなか

図1 表2に示す術前治療による骨肉腫10症例の血清ALP 値の変動。

前治療として、メソトレキセート (MTX)、シスプラチン (CDDP) などを主体にした全身的化学療法を2サイクル行い¹⁾、その間にリニアックX線を30 Gy から50 Gy 照射した(表2)。

図2 14才, 男性。左大腿骨遠位部原発の骨肉腫。著効例の単純X線像。A: 術前治療開始前, B: 術前治療終了後。著明な硬化性陰影の出現がみられる。

図3 20才, 男性。右大腿骨近位部原発の骨肉腫。有効例の単純X線像。A: 術前治療開始前, B: 術前治療終了後。石灰化陰影の出現はない。

ったのは、著効、有効、無効にそれぞれ1例、3例、1例もあった。さらに治療開始前のCTスキャンで、周囲組織への浸潤増殖が乏しかったための、またCTスキャナーの解像力の違いのための判定不能例が3例あった。

また、血管造影所見として、腫瘍新生血管が術前治療によってどのように変わるか観察したが、治療開始前に新生血管増多の所見が乏しかった3例では、血管

図4 図1と同一症例の骨シンチ像。A: 術前治療開始前, B: 術前治療終了後。 ^{99m}Tc -MDPの取り込みが著しく低下している。

図5 16才, 女性。左大腿骨遠位部原発の骨肉腫。有効例の骨シンチ像。A: 術前治療開始前, B: 術前治療終了後。両者間に所見の差はみられない。

表4 組織学的治療効果と骨シンチ所見の比較

治療効果	^{99m}Tc -MDP 取り込み	
	減少	不変
著効	4	5
有効		1
無効		

造影による判定が出来なかった。判定可能な7例のうち、著効3例と有効1例で新生血管の著しい減少がみられた(図6)。この有効例は壊死率74%と著効に近い効果を示した症例であった。しかし無効例と有効の2例では、新生血管の減少はみられなかった(表5)。

考 察

骨軟部悪性腫瘍に対する患肢温存治療において、再

図6 15才, 男性。左大腿骨遠位部原発の骨肉腫。著効例の血管造影像。A: 術前治療前, B: 術前治療終了後。腫瘍新生血管は減少している。

表5 組織学的治療効果と血管造影所見の比較

治療効果		腫瘍新生血管		
		減少	不変	判定不能
著効	効	3		1
有効	効	1	2	2
無効	効		1	

発防止のため根治的の広汎切除術あるいはそれに準じた切除法が Enneking や川口らによって提唱され³⁾⁶⁾, 広く行われている。一方, 動脈内注入法などによる強力な化学療法や放射線療法を併用した術前治療の進歩によって, 切除縁を縮小する試みもなされている⁸⁾⁹⁾。しかし骨軟部悪性腫瘍の組織型によって, 術前治療の効果に差があり, また同じ組織型でも症例によってその反応に差があることはよく知られており⁷⁾⁸⁾, 切除縁を縮小した患肢温存治療を確実にかつ効果的に行うためには, 術前治療の効果を正確に把握する必要がある。

本研究では骨肉腫を対象をしぼって, 術前治療の効果判定について検討した。現在その効果判定に有用な所見と考えられているのは, sALS 値の変動, 単純X線における硬化性変化の出現, CT スキャンでの軟部腫瘍陰影の縮小, 骨シンチの ^{99m}Tc-MDP 取り込みの減少そして血管造影における腫瘍新生血管の減少などである²⁾⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾。

しかし, これらの所見の有用性について, 総合的に比較検討した研究は乏しい。そこで本研究では, sALP

値, 単純X線, 骨シンチ, CT スキャン, 血管造影の変化のうち, どれがもっとも組織学的効果の程度と相関しているかを検討した。その結果, 骨シンチ, CT スキャン, 血管造影所見の変化がもっとも組織学的効果の程度と相関している事がわかった。とくに骨シンチと血管造影は有用性が高く, 両者の変化からその組織学的効果を判定する事が可能と考えられた。

以上より, 骨シンチ, CT スキャン, 血管造影は各々の骨肉腫症例について, 術前治療効果判定のために有用な検査法であり, 骨肉腫手術に際して切除縁決定などの指標になり得ることが示唆された。

ま と め

1. 骨肉腫 10 症例を用いて, 術前治療・効果判定のための検査法の有用性を比較検討した。

2. その結果, 以下のことがわかった。

1) sALP 値の変動や単純X線における硬化性変化は, 術前治療が無効であった症例でも著効例と同様に認められたことから, その効果判定法としての有用性に乏しかった。

2) 骨シンチにおける ^{99m}Tc-MDP 取り込みの減少, CT スキャンでの軟部腫瘍陰影の縮小は著効例だけで出現していた。さらに血管造影では有効例と著効例で腫瘍新生血管の著しい減少がみられた。

3. 以上より, 骨シンチ, CT スキャンおよび血管造影所見を組み合わせ, 総合的に検討することにより, 術前治療効果を適格に判定出来ることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Bacci, G. et al.: Neoadjuvant chemotherapy for high grade osteosarcoma of the extremities: Is a good response to preoperative treatment an indication to reduce postoperative chemotherapy? *Chimioterapia*. 5: 140-143, 1986.
- 2) Chuang, V. P. et al.: Radiographic and angiographic changes in osteosarcoma after intraarterial chemotherapy. *Am. J. Radiol.* 139: 1015-1069, 1982.
- 3) Enneking, W. F.: A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin. Orthop.* 204: 9-24, 1986.
- 4) 古瀬清夫・他: 骨肉腫に対する術前化学療法の効果判定とその問題点。第 21 回骨・軟部腫瘍研究会抄録集, 1988.
- 5) 川口智義・他: 悪性軟部腫瘍の根治的の広切法についての検討。臨整外, 17: 1192-1206, 1982.
- 6) Mail, J. T. et al.: Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose Methotrexate

- chemotherapy : CT evaluation. Am. J. Radiol. 144 : 89-93, 1985.
- 7) Picci, P. et al. : Histologic evaluation of necrosis is osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. Cancer 56 : 1515-1521, 1985.
- 8) Rosen, G. et al. : Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. Cancer 37 : 1-11, 1976.
- 9) 柴田大法・他 : 術前化学療法による surgical staging の改変に関する臨床病理学的検討. 第 21 回骨・軟部腫瘍研究会抄録集, 1988.
- 10) Sommer, H. et al. : Histomorphometric changes of osteosarcoma after chemotherapy. Correlation with ^{99m}Tc methylene diphosphonate functional imaging. Cancer 59 : 252-258, 1987.
- ~~~~~