骨肉腫に対する術前化学療法の効果判定の問題点

(臨床レントゲン効果判定と組織学的効果の相関について)

九州大学医学部整形外科

中馬 広一・岩本 幸英

杉岡 洋一

The Correlation Between Histological Responses and Clinico-Radiographical Responses in Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma.

by

Hirokazu Chuman, Yukihide Iwamoto and Youichi Sugioka.

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan.

We treated 26 patients with osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy. 16 patients were treated with systemic chemotherapy and 10 patients with CDDP arterial infusions.

Recovery of clinical and radiographical findings was scored according to the recovery. An analysis of the correlation between the clinical symptoms, radiological findings and histological responses suggest a high correlation to soft tissue mass reduction, and a moderate correlation to the clinical symptoms. Extra and intracortical mineralizations and the classical shell formation did not relate to the histological responses.

Reductions of soft tissue mass occurred in exponent fashion. The final ratio of soft tissue mass reduction correlated to the histological responses in many cases.

骨肉腫に対する術前化学療法の効果の判定は、臨床症状の改善、血中アルカリフォスファターゼ値の低下、画像診断における様々な所見の出現で判定されている。しかし、組織学的効果との関係についての定説はない。最終的には、組織学的効果が検討されて、評価が下されている。過去の我々の印象では、著効例では、臨床症状の改善に始まり、3ないし4週してレントゲン所見が明らかになる。様々な所見が出現して、個々の所見で全ての効果を評価できないと感じていた。今回、骨肉腫で術前治療が行われた26症例について、臨床、画像所見の変化と組織学的奏効性との相関を検討し確実な指標をもとめて検討を加えた。

症 例

26例の骨肉腫症例、16例に全身化学療法、10例にCDDPの動注療法が施行された。26例の組織学的奏

効性は、grade 0の無効例、5例、grade 1のやや有効例、11例、grade 2の有効例が9例、腫瘍細胞消失した著効、grade 3が1例であった。

解 析 の 方 法

解析は、臨床症状の悪化、不変、改善、消失を4段階（順番に、0、1、2、3）に、レントゲン写真を中心に画像診断での色々な所見の改善について、出現せず、出現、著明に出現した場合の三段階（順番に0、1、2）にスコアリングして、組織学的奏効性と単純な相関を求めた。

結 果

臨床所見は、全ての項目に対して決定係数（相関係数の二乗）で0.59から0.71までの相関を認めた。血中ALP値の改善は、決定係数0.49であった（表1）。

一方、画像診断では骨内外の骨化陰影や腫瘍周辺に薄い硬化像を示す古典的な shell formation などの項目と相関性を確認できなかった。比較的相関したのが、決定係数 0.7 の骨外腫瘍の縮小率であった。更に、全身化学療法に限ると決定係数 0.82, 相関係数 0.91 と高い相関が確認できた (表 2)。

表 1 組織学的効果と臨床症状の改善の相関
(全症例 N=26)

	相関係数
疼痛の改善	0.59
機能障害の改善	0.59
腫脹の消退	0.62
局所熱感の消退	0.71*
血中 ALP 値の低下	0.49

* : 全身化学療法群のみの結果, N=16

表 2 組織学的効果と画像診断上の所見との相関
(全症例 N=26)

	相関係数
骨肉の硬化陰影の増加	0.02
骨外の硬化陰影の増加	0.03
いわゆる SHELL FORMATION	0.08
皮質骨の正常化	0.33
骨外腫瘍の縮小率	0.7

症例とその骨外最大腫瘍径の変化についての検討

治療が、奏功した症例である。経時的に骨外腫瘍が縮小して、最終的には、中央部の骨外腫瘍はほとんど消失してしまった (図 1)。組織学的奏効性は著効の grad 2 であり、95%以上の壊死率を示した。

骨外腫瘍が治療の効果を反映して縮小するならば、理論的には指数関数的変化を示すはずである。骨外腫瘍の最大径を代表的な 5 症例について経時的にプロットしてみた (図 2)。骨外腫瘍の縮小率が組織学的奏効性の指標である最大断面の壊死率を予測している結果が得られた。

考 察

以前より、骨肉腫の術前治療の効果判定は、組織学的検討を経なければ判断できないとされてきた。理由

図 2 骨外腫瘍最大径の変化

図 1 著効例。治療とともに、骨外腫瘍陰影は、著明に縮小した。

としては、骨肉腫が豊富な基質が残存するために腫瘍径が縮小しにくく客観的な指標が得られにくいと考えられてきたからである。しかし、我々が行った治療症例で grade 2 以上の有効例の治療経過を振り返ってみると、著明な骨外腫瘍の縮小が観察される症例がほとんどであった。腫瘍径が、増大、減少を繰返す症例は非常に再燃しやすく、骨内外に硬化陰影が著明に認めるものの骨外腫瘍陰影の縮小が認められなかった症例では、grade 1 迄の組織学的奏効性しか得られない症例がほとんどであった。腫瘍の着実な縮小傾向が確認されるのは、約 3 ないし 4 週目からであり、短期の術前治療では、画像診断法による判定は難しい。初期の治療例を振り返ると、強力な治療が行われなかったり、治療期間が十分でなかった為に骨外腫瘍の変化が著明に出現しなかったと思われる。以前より、shell formation の形成や腫瘍周辺の繊維組織による腫瘍の被包など生体との反応層の変化が注目されてきた。しかし、古典的な腫瘍偏縁の硬化、骨化は完成されない場合が多く、また残存細胞の多くが腫瘍偏縁や周囲筋肉浸潤部に認められた。更に shell formation の解釈を広げて、骨皮質や復元などの傾向も含めて評価するとある程度の相関が認められた。しかし、これらの現象は、大きい腫瘍で骨皮質や骨腹の損傷が激しいと著効例でも形成再構築され難く、治療前の破壊状況に左右されると思われた。骨外腫瘍の縮小率ほどの相関が得られなかったと思われる。

ま と め

①組織学的奏効性と臨床症状の改善は軽い相関性を認めた。

②組織学的相関性の骨内外の硬化陰影の増加やいわゆる shell formation の完成と相関しなかった。

③骨外腫瘍陰影の縮小は、比較的相関して有効例以上の症例では、縮小傾向が高かった。

質 問 長崎大学 平野 徹

組織学的抗腫瘍効果と画像診断上の腫瘍縮少がよく相関する旨発表されましたが、我々のデータでは必ずしもそうではありませんでした。組織所見を観察していますと、全体が壊死化していてもほとんど縮少がないものや壊死が少ないのに縮小が著しいものなどがありました。

先生が対象にされた症例にこのようなものはありませんでしたでしょうか。

解 答 九州大学 中馬 広一

組織学効果判定について。

骨肉腫の治療前組織学的性格で cystic な所、壊死を有するものがある。また、有効例でも一部は viable cell が残存する部分があり、その部分を議論できない。今回の調査では、腫瘍全体の効果を評価し、その相関を検討しました。