軟部悪性腫瘍に対する系統的化学療法の効果について

鳥取大学整形外科

奥 野 誠・南 崎 剛

山 本 吉 蔵

国立米子病院整形外科

古 瀬 清 夫

皆生温泉病院整形外科

森 本 兼 人

The Effect of Preoperative Neoadjuvant Chemotherapy in Soft Tissue Sarcoma

by

Makoto Okuno, Takeshi Minamizaki and Kichizo Yamamoto

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine,
Tottori University, Yonago, Japan

Kiyoo Furuse

Department of Orthopedic Surgery,
Yonago National Hospital, Yonago, Japan

Kanehito Morimoto

Department of Orthopedic Surgery,
Kaike Onsen Hospital, Yonago, Japan

Sixteen patients with high grade malignant soft tissue tumor treated by pre- and postoperative systemic chemotherapy were studied. The evaluation of effectiveness of the preoperative chemotherapy was performed by thermogram, ^{67}Ga citrate scintigram, CT scanning and angiogram. Comparison with the histological assessment by tumor necrotic rate, thermographic images and CT scanning images were corresponded to the tumor necrotic rate. To determine the operative procedure and select the drug for postoperative chemotherapy, it is important to evaluate the efficacy of preoperative chemotherapy by examining images and histological findings. Ten-year survival rate (Kaplan-Meier's method) was rated 85.7%. Local recurrence and lung metastasis were found in three cases and seven cases respectively. The prognosis of these patients were not correlated to the clinical and histological assessments.

は じ め に

軟部悪性腫瘍に対する補助的化学療法（以下、化療）としての多剤併用療法は未だ確立されるに至っていない。教室では1981年からの最近10年間に38例の軟部悪性腫瘍を経験し、このうち16例に対し術前・術後のいわゆる系統的化療を行った。以下、これらの症

例につきその術前化療効果を画像診断学的、病理組織学的に検討を加えて報告する。

対 象 症 例

症例の一覧を表1左欄に示す。年齢分布は11才から59才平均40.4才であり、男女比は11:5であった。病理学的診断は悪性線維性組織球腫（MFH）6、神

表1 対象症例一覧と術前化療の効果判定

症例 No.	年齢・性	診 断 名	原発部位	手術	転移	再発	転帰 (生存月)	Th	Ca	CT	An	TN
1 (39) T. U	45 F	neurogenic sarcoma	右膝窩部	切断	肺	—	死 (9)	/	—	—	—	—
2 (40) Y. W	57 F	synovial sarcoma	左膝窩部	切断	—	—	生 (112)	+	+	—	+	+
3 (41) K. T	35 M	malignant fibrous histiocytoma	左大腿部	広範	肺	+	生 (110)	+	—	—	+	—
4 (42) K. N	28 M	neurogenic sarcoma	右膝窩部	摘出	—	+	生 (106)	—	—	+	—	—
5 (44) Y. M	37 M	malignant mesenchymoma	後腹膜	試切	肺	(+)	死 (47)	/	+	—	—	/
6 (49) K. I	39 F	neurogenic sarcoma	右下腿部	切断	—	—	生 (78)	+	+	+	—	—
7 (51) K. H	59 M	malignant fibrous histiocytoma	右膝窩部	切断	—	—	生 (72)	—	+	—	+	±
8 (53) T. I	26 M	unclassified sarcoma	右下腿部	切断	—	—	生 (67)	+	—	—	—	+
9 (54) T. K	29 M	hemangiopericytoma	右下腿部	広範	肺	—	死 (58)	—	+	—	—	—
10 (55) N. Y	16 F	synovial sarcoma	右鼠径部	広範	—	—	生 (57)	+	—	+	+	+
11 (56) S. N	57 F	malignant fibrous histiocytoma	右殿部	試切	肺	(+)	死 (7)	—	+	—	+	/
12 (59) M. F	11 M	rhabdomyosarcoma	右上腕部	離断	肺	+	死 (25)	—	+	+	+	+
13 (61) H. Y	56 M	malignant fibrous histiocytoma	右前腕部	広範	—	—	生 (41)	+	+	+	+	±
14 (63) K. K	45 M	malignant fibrous histiocytoma	右大腿部	広範	肺	—	生 (27)	+	+	—	—	—
15 (64) T. A	59 M	malignant fibrous histiocytoma	左大腿部	広範	—	—	生 (13)	—	—	+	+	+
16 (65) I. A	48 M	hemangiopericytoma	左大腿部	切断	—	—	生 (12)	+	—	—	—	—
有効判定数								7/14	9/16	6/16	8/16	5/14
有効判定率 (%)								57.1	56.3	37.5	50.0	35.7
+ ; 有効, — ; 無効, ± ; 中間, / ; 非検査												
Th ; themogram												
Ga ; ⁶⁷ Ga citrste scintigram												
CT ; CT scanning												
An ; Angiogram												
TN ; 組織学的腫瘍壊死率												

経原性肉腫 3, 滑膜肉腫 2, 悪性血管外皮腫 2, 以下悪性間葉腫, 横紋筋肉腫, 未分類肉腫各1例であった。原発部位は殿部より末梢の下肢が13例と圧倒的多数を占めており, 外科的治療は腫瘍占拠部位が大きすぎて試験切除にとどまった2例を除き, 切, 離断術と広範切除術が行われていた。ただし16例中6例は前医で何らかの不完全手術が施行されていた症例である。

化療は1986年まではCYVADICが中心に, 1986年以後はT-12 (Rosen²⁾による) が主として用いられ, 患肢温存の対象とならなかった5例には放射線療

法 (⁶⁰Co 照射) が併用されていた。経過観察期間は最短7か月, 最長112か月 (9年4か月) で生存11例, 死亡5例であり, 肺転移は7例において認められた。

方 法

これらの症例の術前化療の効果を判定する目的で画像診断と組織学的診断とを対比した。画像診断として表2に示すごとくサーモグラム, Gaシンチグラム, CTスキャン, および定量化は困難なもののアンジオグラムを用いて有効・無効の判定を行い, さらに組織

表2 術前化学療法の効果判定の方法

術前に系統的化学療法を施行し、化療後に									
<u>Thermogram (Th)</u>	; 患・健側での温度差が0.5℃以上低下したもの								
<u>⁶⁷Ga scintigram (⁶⁷Ga)</u>	; 患・健側での取り込みカウント数が低下したもの								
<u>CT scanning (CT)</u>	; 関心領域のCT ナンバーが低下したもの (ただし腫瘍サイズの増大したものは除く)								
<u>Angiogram (An)</u>	; Vasularity, tumor stainなどが減少したもの								
を画像診断的に有効とする。									
また、腫瘍切除後の全割標本により腫瘍壊死率を算定し									
<table border="1"> <tr> <td>壊死率40%以下</td><td>; no effect</td></tr> <tr> <td>〃 40-60%</td><td>; partial effect</td></tr> <tr> <td>〃 60-100%</td><td>; definite effect</td></tr> <tr> <td>〃 100%</td><td>; complete effect</td></tr> </table>		壊死率40%以下	; no effect	〃 40-60%	; partial effect	〃 60-100%	; definite effect	〃 100%	; complete effect
壊死率40%以下	; no effect								
〃 40-60%	; partial effect								
〃 60-100%	; definite effect								
〃 100%	; complete effect								
(Jaffe らによる)									
のうち60%以上の壊死率であったものを組織学的に有効とする。									

学的診断には Jaffe ら¹⁾の方法に準じ、切除標本の全割面での腫瘍壊死率60%以上を有効として判定した。

結 果

術前化療効果の判定結果を表1の右欄に示した。サーモグラムで有効と判定されたものは14例中8例、57.1%であり、以下Gaシンチグラムでは16例中9例、56.3%、CTスキャンでは16例中6例、37.5%、アンジオグラムでは16例中8例、50.0%であった。これに対し組織学的効果判定として算出した腫瘍壊死率が60%以上で有効とされたものは14例中5例で35.7%であった(有効・無効境界例を含めると50.0%)。

転帰については、16例全体で粗生存率68.8%、粗転移率43.8%であったが、Kaplan-Meier法により算出された10年累積生存率は85.7%となっていた。

術前化療の有効・無効についての画像診断および組織診断学的な一致率をみると、組織学的に有効であると判定されるものを画像的に有効と判定し、一致率が比較的良好と思われたものはサーモグラム、CTスキャン、アンジオグラム(各々60%)であったが、逆に組織学的に無効のものを画像的に無効とする時の判定一致率ではサーモグラムで22%、Gaシンチグラムで33%とかなり低い値であった。

症 例 呈 示

代表的症例を呈示する。59才、男性で左大腿近位内側部のMFH例。術前化療(HD-MTX, BLM,

CPM, DACT)効果はサーモグラム、Gaシンチグラムでは無効、CTスキャン、アンジオグラムで有効と判定され、組織学的な腫瘍壊死率は70%であった(図1)。広範切除術を施行し術後1年の現在、局所再発、転移を認めていない。

考 察

軟部悪性腫瘍とりわけhigh grade malignantとされるMFHや滑膜肉腫、神経原性肉腫などに対しての系統的術前化療の効果判定についてはこれまで客観的に捉えることが困難で以後の手術手技、術後化療剤の選択などにおいて悩まされることが常であった。この術前化療効果を複数の画像診断を組み合わせることによって客観的評価の助けにならないかと考えたのが本報告の主旨である。

画像診断法としてのサーモグラムは腫瘍占拠部位周辺の主として静脈系血行動態を、Gaシンチグラムは腫瘍細胞レベルでのviabilityを、さらにCTスキャン、アンジオグラムは腫瘍への直接的血行動態を反映すると考えたが、組織学的な腫瘍壊死率との一致率は有効判定率、無効判定率とも平均40~60%という値であり、この値は転帰における生存率とは必ずしも相関していなかった。したがって術前化療の有効判定には諸画像検査の総合的な組み合わせを必要とすると考えられる。今回の4種の他になされるべき画像診断として静電画像や、MRI、超音波検査なども付け加えることも考えているが、定量化という面では少々難があ

図1 症例: 59才 男性 MFH

- a MRI (Gd 造影像)
- b 血管造影像 (術前化療後)
- c 切除標本全割像 (横断面)
- d 腫瘍壊死率評価 (70%)

るかもしれない。

最近の Stotter ら³⁾ の多変量解析によれば軟部悪性腫瘍の予後を左右する局所再発や転移は、腫瘍のサイズが 10 cm を超えているか否か、初回にいわゆる good surgery が行われたか否かなど局所原発巣の状態に依存するとしている。したがって、軟部悪性腫瘍の系統的化療もできるだけ早期に開始されることが重要であると思われた。

結 語

①教室で最近 10 年間の経験した high grade の軟部悪性腫瘍 16 例の系統的術前化学療法の効果について検討した。

② Kaplan-Meier 法による約 10 年の累積生存率は 85.7%であった。

③術前化療が画像診断学的に有効と判定される率は 60%内外であったが、組織学的壊死率で判定した場合の有効判定率は 35.7%であった。

④画像診断学的・組織診断学的な有効率と生存率、

再発・転移率などの転帰との間に相関関係が認められなかった。

参 考 文 献

- 1) Jaffe,N et al.: Weekly High-dose Methotrexate-citrovorum Factor in Osteogenic Sarcoma. Cancer, 39 : 45-56, 1977.
- 2) Rosen,G.: Neoadjuvant Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma; A Model for the Treatment of Other Highly Malignant Neoplasms. Recent Results in Cancer Research, 103, 148-157. Berlin, Springer-Verlag, 1986.
- 3) Stotter,A.T. et al.: The Influence of Local Recurrence of Extremity Soft Tissue Sarcoma on Metastasis and Survival. Cancer, 65 : 1119-1129, 1990.

質 問

琉球大学 井上 治

われわれは単剤を術前に投与して抗腫瘍効果をみて、術後化学療法をきめているが、貴科では多剤を術前に

投与しておられるのはなぜですか。

解 答

鳥取大学 奥野 誠

術前化療剤としては MTX と ADR が主体です。最近では T-12 protocol を中心にして化療を行っていますので、MTX はある程度効果があるといっていると考えています。しかし、どの薬剤が効果があるという同定は薬剤感受性テストなどを行っている訳ではないのではっきりしたことは言えません。

質 問

九州中央病院 増田 祥男

MFH に関して、亜分類での効果判定についてはいかがでしたか。

解 答

鳥取大学 奥野 誠

MFH 6 例の術前化療効果は、概して良好という結果でしたが Subtupe に分類しての効果判定は今回は行っておりません。