

Dynamic MRI による骨軟部悪性腫瘍の 術前化学療法効果判定

安藤容子¹, 深津博², 磯村高之², 伊藤茂樹²,
石垣武男², 山村茂紀³, 杉浦英志³, 佐藤啓二³

¹名古屋第一赤十字病院放射線科

²名古屋大学医学部放射線医学教室

³同 整形外科学教室

はじめに

骨軟部悪性腫瘍では術後の局所再発のみならず、遠隔転移の頻度が高く、近年術前の全身化学療法（以下化療）が予後を向上させる上で重要になりつつある^{1),2)}。この際、化療の効果を術前に画像診断により正確に判定することは、術式の決定や予後を推定する上で必要不可欠であり、従来の単純X線撮影^{3)~5)}、CT⁶⁾、血管撮影⁷⁾、骨シンチグラフィ^{8)~10)}に加え、最近ではMRIが用いられるようになってきている^{8),11)~13)}。血管造影においては、その早期像の変化が残存する腫瘍の状態を反映しているという報告があるが⁷⁾、MRIを用いて早期濃染の変化を評価した報告は少ない^{8),11),14)}。

本研究の目的は血管撮影像、病理標本との対比によって、dynamic MRIによる化療効果判定の可能性について検討することにある。

方 法

対象は名古屋大学医学部付属病院において平

成4年5月から平成5年11月の間に手術され、術前に化療および化療前後のMRI、血管造影が施行された骨腫瘍7例（線維芽性骨肉腫6例、間葉系軟骨肉腫1例）、軟部腫瘍4例（滑膜肉腫3例、脂肪肉腫1例）の計11例である（Table 1）。術前の化療は同院整形外科腫瘍班のプロトコールに基づき、骨腫瘍ではCDDP、MTXが、軟部腫瘍ではCPM、VCR、ADR、Act-D（CYVADACT）が点滴静注法で用いら

Table 1. Patient List

No.	Age	Sex	Diagnosis
1	55	M	Fibroblastic Osteosarcoma
2	14	M	Fibroblastic Osteosarcoma
3	35	M	Fibroblastic Osteosarcoma
4	43	F	Fibroblastic Osteosarcoma
5	42	M	Fibroblastic Osteosarcoma
6	45	M	Fibroblastic Osteosarcoma
7	30	M	Mesenchymal Chondrosarcoma
8	24	F	Synovial Sarcoma
9	15	F	Synovial Sarcoma
10	12	F	Synovial Sarcoma
11	24	M	Liposarcoma

キーワード musculoskeletal tumor, Osteosarcoma, Synovial sarcoma, dynamic MRI, preoperative chemotherapy

れている。化療後のMRI, 血管造影は化療終了から5~13日(平均8.8日)後に, 手術は検査の1~10日(平均5日)後に行われた。

MR装置はGE社製1.5T(SIGNA)を用い, dynamic MRIの撮像条件はGRASS法TR 50ms, TE 10~13ms, flip angle (FA) 30°またはSE法TR 150~350ms, TE 20ms, FOV 24~36cm, matrix 256×128, 9mm厚, 1 NEXとした。0.1m mol/kgのGd-DTPAを肘静脈から急速静注直後より撮像した。GRASS法では1画像の撮像時間は10~13秒で撮像間隔は約20秒, SE法では1画像の撮像時間は16~38秒で撮像間隔は25~50秒で, 静注後2分~3分30秒まで撮像した。

SE法TR 2000ms, TE 80msのT₂強調像(T₂WI), および造影前後にTR 500ms, TE 20msのT₁強調像(T₁WI)を撮像した。

2名の放射線科専門医によって得られた画像の評価を行った。化療前のMRのT₁WI, T₂WIの信号強度を骨格筋と等信号(L), 骨髄と等信号(I), LとIの中間の信号(M), Iより高信号(H)の4段階に分類した。

Dynamic MRIの早期像, 晚期像, および血管造影(フィルム サブトラクション法)の造影効果を著明(++), 良好(+), 不良(-)の3段階で評価した。Dynamic MRIの造影効果は脂肪の信号強度と比較して明らかに高いものを(++), 同程度のものを(+), 低いものを(-)とした。血管造影は栄養血管径の拡大, 血管増生および早期濃染についてdynamic MRIの早期像と比較した。化療後は化療前の画像と比較し増減効果について増加, 不変, 減少, 著減の4段階で評価した。Dynamic MRIの化療後の増減効果の評価は50%以上の濃染域の減少あるいは脂肪より低い造影効果となったものとした。

また化療後のdynamic MRIにあわせて切除標本の断面を得て部位を対応させ比較を行い,

化療後のdynamic MRIの早期像における腫瘍残存部と壊死部にそれぞれ最大限の関心領域(ROI)を置き, 信号強度を測定し造影比(enhancement ratio)を求めた。

$$\text{enhancement ratio} = \frac{\text{早期像の信号強度} - \text{造影前の信号強度}}{\text{造影前の信号強度}}$$

さらに軟部腫瘍では化療前後の体積比の縮小率(reduction rate)を癌治療学会固形癌化学療法直接効果判定法¹⁵⁾によって求めた。

$$\text{reduction rate (\%)} = \frac{\text{化療前の積} - \text{化療後の積}}{\text{化療前の積}} \times 100$$

病理標本の壊死率および縮小率の評価基準はTable 2に示すごとくである。

結 果

骨腫瘍の化療前後でのMRIおよび血管造影像の変化をTable 3に示す。T₁WI, T₂WIおよびGd造影晚期相では, 病理標本での壊死率との間に一定の傾向はみられなかったのに対して, dynamic MRIの早期像では壊死率“moderate”の2例では濃染の減少がみられ, 同じく“low”の2例では不変であった。“high”の2例では化療後に早期濃染像がほとんどみられなかつ

Table 2.

Necrotic rate :
high ; necrotic rate more than 90% ¹⁶⁾
moderate ; necrotic rate between 50 and 90%
low ; necrotic rate less than 50%
Reduction rate ¹⁵⁾ :
CR ; complete response (100%),
PR ; partial response (more than 50%),
NC ; no change (less than 50%),
PD ; progressive disease (less than -25%)

Table 3. MRI and Angiographic Findings of Bone Tumors before and after Chemotherapy

No.		T ₁ WI	T ₂ WI	Dy-early	Dy-late	Angiography	Necrotic rate
1	pre	L~M	M~H	+	++	++	low
	post	→	→	NE	→	→	
2	pre	L	M~H	NE	+	++	high
	post	→	→	-	→	↓↓	
3	pre	L~M	I~H	++	++	++	low
	post	→	↓	→	→	→	
4	pre	L~M	M~H	+	++	++	low
	post	→	↓	→	→	→	
5	pre	L~M	L~H	+	++	++	high*
	post	→	→	↑	→	→	
6	pre	L~M	H	++	++	++	moderate
	post	↓	↓	↓	↓	↓	
7	pre	L	H	++	++	++	moderate*
	post	→	→	↓	→	↓	

*intraosseous lesion

Signal intensity : L ; iso intensity with the muscles, M ; middle intensity between L and I, I ; iso intensity with the bone marrow, H ; high intensity than I

NE ; Not Examined, Enhancement : ++ ; very well, + ; well, - ; poor

Change : ↑ ; increased, → ; no change, ↓ ; decreased, ↓↓ ; very well decreased

Table 4. MRI and Angiographic Findings of Soft Tissue Tumors before and after Chemotherapy

No.		T ₁ WI	T ₂ WI	Dy-early	Dy-late	Angio	Necrotic rate	Reduction rate
8	pre	L~I	I~H	+	+	+	low	32.5% (NC)
	post	→	→	→	→	→		
9	pre	M	I	+	+	+	low	58.3% (PR)
	post	→	→	→	→	→		
10	pre	M~H	M~H	-	+	-	low	14.5% (NC)
	post	→	→	→	→	→		
11	pre	L~H	H	-	-	++	high*	56.5% (PR)*
	post	→	→	→	→	↓		
	pre			+	++	++	low**	-22.4% (NC)**
	post			↑	↑	→		

* ; upper part ** ; lower part

Signal intensity : L ; iso intensity with the muscles, M ; middle intensity between L and I, I ; iso intensity with the bone marrow, H ; high intensity than I

NE ; Not Examined, Enhancement : ++ ; very well, + ; well, - ; poor

Change : ↑ ; increased, → ; no change, ↓ ; decreased, ↓↓ ; very well decreased

た例と、早期より著明な濃染が認められた例があった。これらの所見は血管造影と一致していた。

軟部腫瘍 (Table 4) では壊死率の低いものが多く信号強度の変化はみられなかったが、“low”の4例ではdynamic MRIの早期像での濃染域は不変または増加しており血管造影所見と一致していた。“high”の1例は体積の縮小率は56.5% (PR)であったがdynamic MRIの早期像での濃染域はみられず、血管造影では化療後に早期濃染域が著しく縮小していた。出血および嚢胞が大部分を占めていた症例 (症例8, 10) ではMR像、血管造影像とも明らかな変化はみられず、壊死率、縮小率も低かった。

Dynamic MRIと手術標本の同一断面の比較により、1×1cm大の壊死組織中の腫瘍部および腫瘍部中の壊死組織が同定できた。また壊死部の拡がりによって分けると、中心性は6例、瀰漫性は2例、出血により判定不能が2例であった。

早期像の造影比はTable 5に示すように壊死した部分は残存する腫瘍部よりも有意に低い値であり、腫瘍部が瀰漫性に約50%の壊死率であった症例7, 9ではその中間の値 (0.670および0.750)を示した。

〈症例〉症例2 (Fig.1): 90%以上の壊死率が

得られた骨肉腫 (14歳男性)。化療後のdynamic MRIおよび血管造影の早期像で濃染像がほとんどみられなかった。組織学的には線維化した壊死像であった。症例5 (Fig.2): 90%以上の壊死率が得られた骨肉腫 (42歳男性)。化療後のdynamic MRIおよび血管造影の早期像で濃染像が著明に認められた。組織学的には腫瘍組織の壊死し脱落した部位に線維化が起こっており、増生した血管はその中に残存していた。症例11 (Fig.3): 脂肪肉腫 (24歳男性)。頭側の病変は壊死率が90%以上でありdynamic MRIでの早期濃染はみられず、縮小率も高かった。尾側の病変はdynamic MRIでの早期濃染がみられ、腫瘍の大きさも増大していた。ともにサブタイプは粘液性であったが、尾側は一部高分化型であった。

考 察

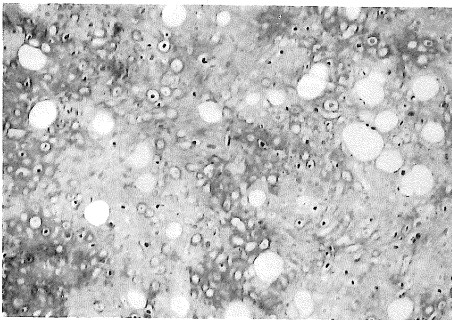
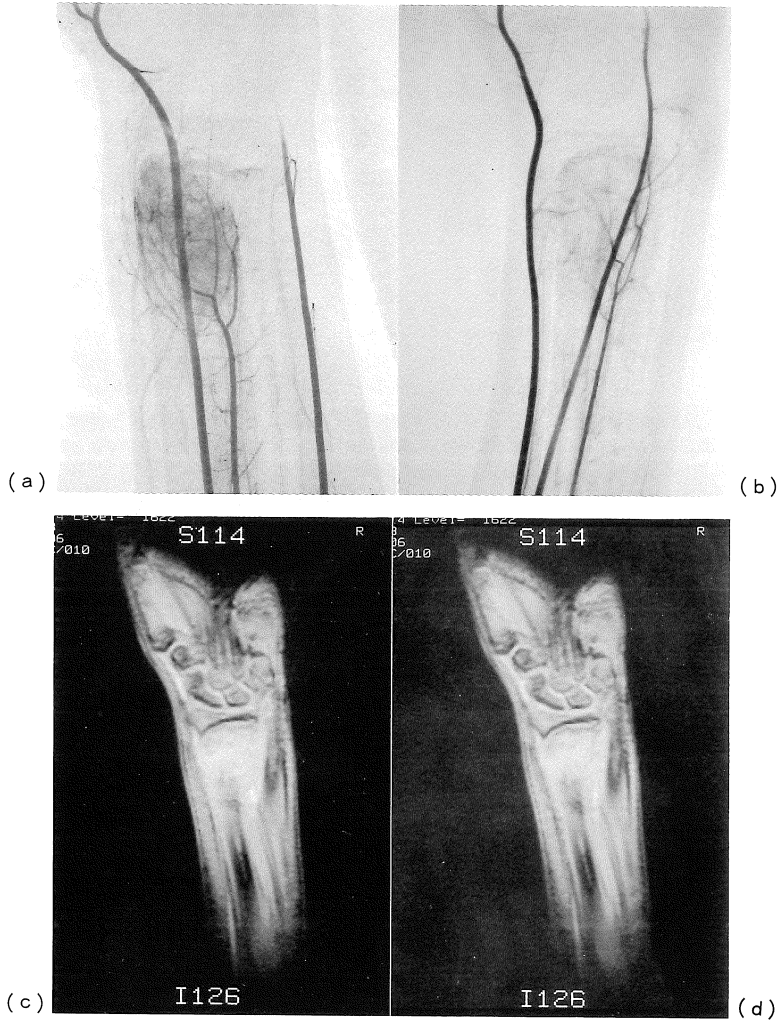
化療効果判定のための画像診断のうち、単純X線撮影やCTでは骨化や石灰化が評価の対象となり、残存する腫瘍の広がり詳細に把握するのは困難であり、術前化学療法後の効果判定の正診率は低い^{3)~6)}。また、骨シンチグラフィーでは3相で検討することによってsensitivityは向上するが、無反応例の検出が困難でありspecificityが低く、さらに空間分解能が他の検査と比較して低いという欠点もある^{8)~10)}。血管造影では腫瘍血管や腫瘍濃染の減少が化療効果を反映しているとされているが、断面がえられないことから残存する腫瘍の正確な把握が困難であり、検査自体が侵襲的である⁷⁾。

通常のMRIではT₂強調像 (T₂WI)での信号強度の上昇が壊死部を反映しているという報告もあるがsensitivityが低く、Gd-DTPA静注後の遅延相での評価はspecificityが低かった^{8),11)~13)}。1989年にErlemannらは骨軟部腫瘍でdynamic MRIにおける早期像での濃染域は生存する悪性腫瘍の範囲を示すと報告しており¹⁷⁾、その後dynamic MRIを用いた術前化学

Table 5. Enhancement Ratio

No.	Viable part	Necrotic part
1	0.929	0.045
2		0.192
3	0.936	0
4	0.483	0
5		3.216
6	0.719	0.033
8	2.526	
11	0.602	0.059
Mean	1.033*, **	0.591*
		0.066 (without No.5)**

* ; p<0.05, ** ; p<0.005 by Mann-Whitney test



(e)

Fig.1. Case 2 ; Osteosarcoma, distal radia : (a) Angiogram obtained before treatment showed marked vascularity. (b) Angiogram obtained after chemotherapy demonstrated disappearance of tumor vessels and stain. Dynamic MRI study (TR/TE/FA=50/10/30) ; after treatment (c) non-enhanced, (d) early phase : Dynamic MRI showed no early enhanced area. (e) Microscopic examination (hematoxylineeosine stain) of resected specimen showed fibrotic necrosis.

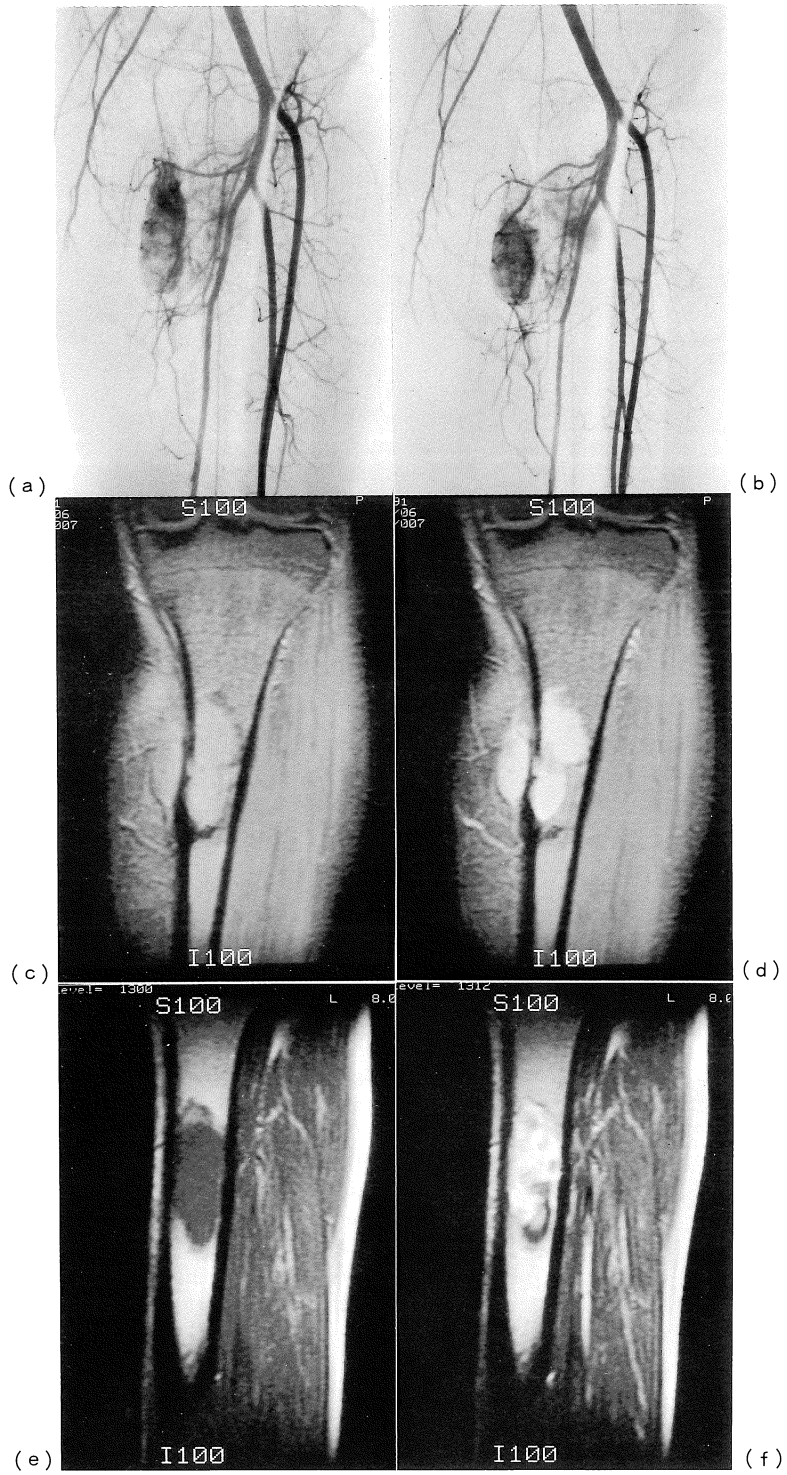


Fig.2.

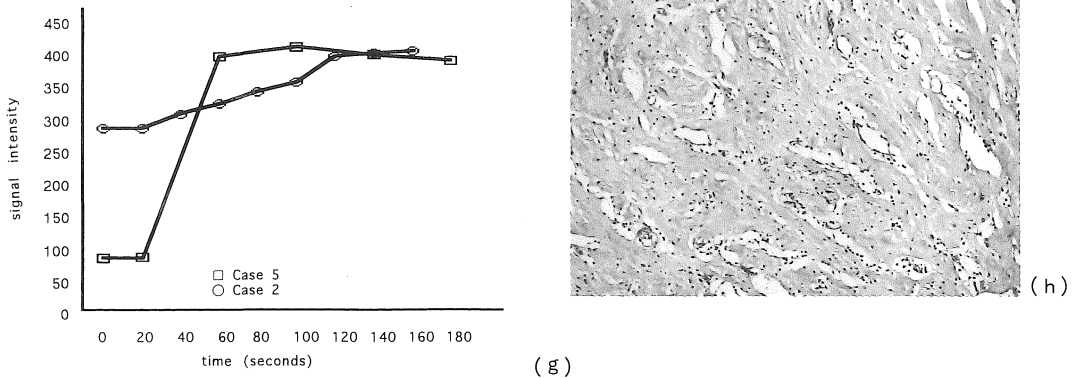


Fig.2. Case 5 ; Osteosarcoma, proximal tibia : Angiogram showed marked tumor vessels both before (a) and after (b) chemotherapy. Dynamic MRI study (TR/TE/FA=50/13/30) ; before treatment (c) non-enhanced, (d) early phase ; after chemotherapy (TR/TE=200/20) (e) non-enhanced, (f) early phase : Dynamic MRI showed marked early enhancement both before and after chemotherapy. (g) Diagram of time-intensity curves obtained compared Case 5 (□) with Case 2 (○) after chemotherapy. (h) Microscopic examination of resected specimen showed fibrotic necrosis with many capillaries.

療法後の効果判定についての論文が散見されるが、いずれも他の画像診断と比較して有用であるという結果が得られている^{8),11),14)}。

今回我々は骨軟部腫瘍の病理標本とMR像を比較し、さらに血管造影像をも参照したが、残存する腫瘍部分とdynamic MRIの早期濃染域は一例を除き、すなわち化療後にdynamic MRIを行った症例の90%で一致しており、これは過去の報告の85%~95%と同様の結果である^{8),11),14)}。不一致症例では壊死部分の著明な早期濃染は、線維化した組織中に残存する豊富な血管のためと考えられた。一方、同様に90%以上の壊死率であった症例2では早期濃染はみられなかったが、遅延相では濃染がみられ、組織的には線維化した壊死像であった。この2例は化療終了時から手術までの期間はそれぞれ17日と18日であり差はなく、化療後の壊死の経時的な変化の差の原因は明らかではない。このようにdynamic MRIの早期像で濃染があるにもかかわらず90%以上の壊死を認めた、病理と画像の不一致例について、その原因を詳細に検討したものはこれまで報告されておらず、本研究に

よりfalse-positive例の一因が明らかになり、今後さらに他の原因を追求する上で一助となると考えられる。

軟部腫瘍においても、dynamic MRIが化療効果判定に用いられ¹⁴⁾、また術後の経過観察にも有用であるという報告がある¹⁸⁾。今回の検討では、壊死率が高く早期濃染がみられなかった例では縮小率も高く化療効果ありと判定することができたが、壊死率が低く早期濃染がみられた例の中には、腫瘍径の縮小率が高い症例もあり、骨腫瘍のように単純に壊死率のみで評価することは困難と思われた。また縮小率の高い症例でも壊死率に差がみられることから従来軟部腫瘍の縮小率を用いた化療効果判定法自体に問題点がある可能性がある。一方出血性変化や嚢胞形成が腫瘍の大部分を占めた滑膜肉腫の症例では腫瘍実質部の評価が困難であり、壊死率、縮小率ともに低いことから化療効果は乏しいと思われた。

以上により軟部腫瘍の化療効果判定には、骨腫瘍と同様に残存する腫瘍部分の評価にdynamic MRIは有用であるが、縮小率や出血、

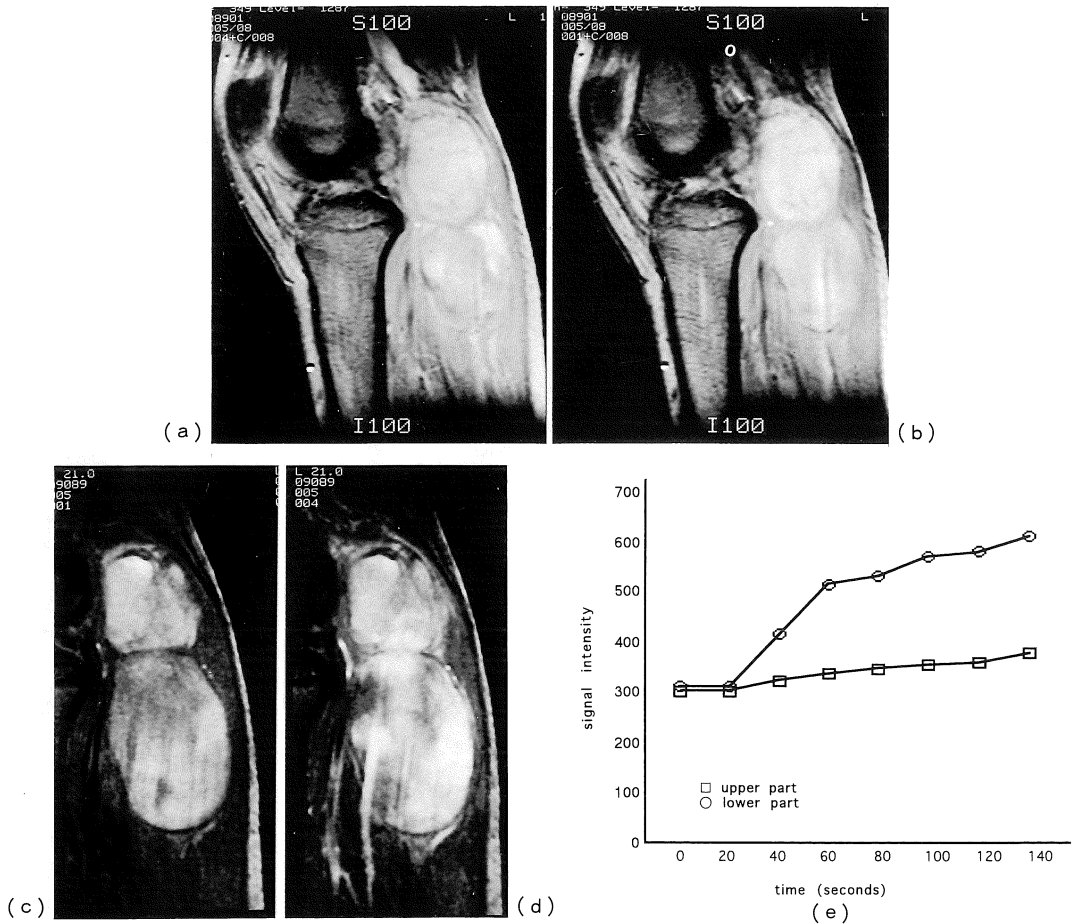


Fig.3. Case 11 ; Liposarcoma, popliteal fossa : Dynamic MRI study (TR/TE/FA=50/13/30) before treatment (a) non-enhanced, (b) early phase ; Dynamic MRI showed the upper part of the tumor had no early enhancement and the lower part has early enhancement. Dynamic MRI study after chemotherapy (c) non-enhanced, (d) early phase ; The volume of upper part has reduced, but the volume of lower part has increased compared with that before chemotherapy. (e) Diagram of time-intensity curves obtained compared upper part (□) with lower part (○) after chemotherapy.

変性等による修飾を含めて、これらを総合的に判断できる基準が必要であると思われる。

Dynamic MRI は生存する悪性腫瘍の範囲を評価するのに有用であり、最近臨床応用されてきているが、種々のMR 装置、種々の撮像方法で施行されており、早期像を評価する上で客観的で簡便な方法はみられない。本研究では一指標として enhancement ratio を用いたが、壊死

部と生存する腫瘍部間で有意差がみられ、また機種や撮像条件の異なる場合にも対応できることから、客観的で簡便な方法であると思われる。

Dynamic MRI の早期像と血管造影の比較では、症例 11 の頭側の病変で化療前に不一致がみられた。化療後には一致しており、組織学的な検討は困難であるが、化療前の血管造影では血管増生がみられ、早期濃染はごく軽度であった。

Dynamic MRI は微細な血管の描出が困難であり、また断層像であることが、2者の不一致の原因と考えられた。この一例を除いて dynamic MRI の早期像と血管造影は一致しており、低侵襲性、経済性を加味すれば、化療効果判定法として現時点において、血管造影を代替し得ると考えられた。

結 論

(1) 骨軟部腫瘍における化療後の dynamic MRI で、その早期像は残存した腫瘍部分を反映することが明らかとなったが、血管が残存する壊死の部分に濃染がみられることもあった。

(2) 軟部腫瘍に関しては dynamic MRI の早期相は血管造影の濃染像とよく一致したものの嚢胞や出血を伴う例では、化療効果と MR 所見は必ずしも相関しなかった。(3) dynamic MRI は血管造影と同等の診断情報が得られ、その化療効果判定法として血管造影に代替し得ると思われる。

文 献

- 1) Eilber F, Giuliano A, Eckhardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J : Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma : A randomized prospective trial. *J Clin Oncol*, 5 : 21-26, 1987.
- 2) Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. : Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma : Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*, 49 : 1221-1230, 1982.
- 3) den Heeten GJ, Thiji CJ, Kamps WA, Schraffordt Koops H : The effect of chemotherapy on osteosarcoma of the extremities as apparent from conventional roentgenograms. *Pediatr Radiol*, 16 : 407-411, 1986.
- 4) Riebel T, Lassrich MA, Kumpan W : Roentgenologic follow-up in primarily conservatively treated osteogenic sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 106 (S) : 38-42, 1983.
- 5) Smith J, Heelan RT, Huvos AG, et al. : Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. *Radiology*, 143 : 355-360, 1982.
- 6) Mail JT, Cohen MD, Mirkin LD, Provisor AJ : Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy : CT evaluation. *AJR*, 144 : 89-93, 1985.
- 7) Carrasco CH, Charnsangavej C, Raymond AK, et al. : Osteosarcoma : Angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*, 170 : 839-842, 1989.
- 8) Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, et al. : Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy : Assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology*, 175 : 791-796, 1990.
- 9) Sommer HJ, Knop J, Heise U, Winkler K, Delling G : Histomorphometric changes of osteosarcoma after chemotherapy : Correlation with 99m-Tc methylene diphosphonate functional imaging. *Cancer*, 59 : 252-258, 1987.
- 10) Winkler K, Beron G, Knop J, et al. : Prediction of tumor response during neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma by 99m Tc-MDP sequential bone scan digital analysis. *J Clin Oncol (Proc ASCO)*, 6 : 220, 1987.
- 11) Holscher HC, Bloem JL, Vanel D, et al. : Osteosarcoma : Chemotherapy-induced changes at MR imaging. *Radiology*, 182 : 839-844, 1992.
- 12) 福田国彦, 入江健夫, 畑 雄一, 他 : MRI による骨肉腫の術前化学療法の効果判定. *日磁医誌*, 11 : 364-372, 1991.
- 13) Golfieri R, Bladdeley H, Pringle JS, Leung AWL, Greco A, Souhami R : MRI in primary bone tumors : Therapeutic implications. *Eur J Rad*, 12 : 201-207, 1991.
- 14) Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL, Gronemeyer SA : Pediatric musculoskeletal tumors : Use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology*, 184 : 243-248, 1992.
- 15) 日本整形外科骨軟部腫瘍委員会編 : 整形外科・病理悪性骨腫瘍取扱い規約, 第2版, 金原出版, 東京, 1990. pp51-52.
- 16) Salzer-Kuntschik M, Delling G, Beron G, Sigmund R : Morphological grades of regression in

- osteosarcoma after polychemotherapy : Study
COSS 80. J Cancer Clin Oncol, 106 (S) : 21-24,
1983.
- 17) Erlemann R, Reiser M, Peters PE, et al. : Mus-
culoskeletal neoplasms : Static and dynamic
Gd-DTPA MR imaging. Radiology, 171 : 767-773,
1989.
- 18) Vanel D, Shapeero LG, Baere TD, et al. : MR
imaging in the follow-up of malignant and
aggressive soft-tissue tumors : Results of 511
examinations. Radiology, 190 : 263-268, 1994.

Preoperative Chemotherapy of Bone and Soft Tissue Sarcomas : Evaluation with Dynamic MR Imaging

Yoko ANDO¹, Hiroshi FUKATSU², Takayuki ISOMURA²,
Shigeki ITOH², Takeo ISHIGAKI², Shigeki YAMAMURA³,
Hideshi SUGIURA³, Keiji SATOH³

¹*Department of Radiology, The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital,
3-35 Michishita-cho, Nakamura-ku, Nagoya 453*

²*Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine,*

³*Department of Orthopedics, Nagoya University School of Medicine*

Dynamic MR imaging and conventional angiography were performed in eleven patients with musculoskeletal malignant tumors before and after preoperative chemotherapy in order to evaluate its effect. Dynamic MRI was obtained with GRASS (TR/TE/FA=50/10-13/30) or SE (TR/TE=150-350/20). Although resected specimen in one case of osteosarcoma had the necrotic ratio of more than 90%, it had marked early enhancement in dynamic MRI, and microscopic examination revealed fibrotic necrosis with many capillaries. In soft tissue sarcomas with hemorrhage and/or cystic change, dynamic MRI findings did not necessarily correlate with the chemotherapy effect. Dynamic MRI was more useful than angiography because of its ability to show tumor vascularity and of its non-invasiveness.