

TABLE 4. Comparison of Combination of TBR on Both Early and Delayed Image and Diagnosis

Early Image	Delayed Image	n	Malignant	Benign
TBR \geq 20%	TBR \geq 20%	87	70	17
TBR \geq 20%	TBR <20%	8	0	8
TBR <20%	TBR \geq 20%	0	0	0
TBR <20%	TBR <20%	97	15	82

TBR indicates tumor-to-background ratio.

nor, most frequently had negative uptake, with a TBR of less than 6 on both early and delayed imaging. In 43% of patients with myxoid liposarcoma, 201-Tl uptake was also negative. Previous reports confirm our findings,^{8,11,20} perhaps this could be attributed the hypocellularity and large amount of intercellular matrix in liposarcomas. Twenty percent of malignant peripheral sheath tumors demonstrated negative thallium uptake in our series, a finding which is also seen by Terui et al¹¹ who reported a 44% false-negative rate of 201-Tl scintigraphy in neurogenic sarcoma. Histologically, 1 false-negative malignant peripheral nerve sheath tumor showed a marked myxoid change arising from neurofibromatosis, which may have led to decreased tracer accumulation.

Previous published articles reported a low retention rate of 201-Tl on delayed imaging in benign tumors.^{8,21} In our study, benign soft-tissue tumors showed a significantly lower retention rate on delayed imaging (higher rate of change of TBR). Of the 25 falsely positive benign soft-tissue tumors on early imaging, 8 showed rapid washout of 201-Tl on delayed imaging, perhaps indicating viability of benign lesions. False positives were also seen in other studies,^{11,12} with persistently elevated 201-Tl uptake in histologically aggressive variants with high recurrence rates. Again, high accumulation of 201-Tl may be a marker for increased biologic activity or viability, especially on delayed imaging.

In our series, all hemangiomas with high tracer accumulation (TBR >20%) on early imaging showed a marked decrease (TBR <20%) on delayed imaging. Higuchi et al reported similar results in hemangiomas.²² High accumulation on early imaging followed by rapid washout on delayed imaging is a distinctive feature of hemangiomas in other radiographic modalities (triple-phase CT, MRI, contrast ultrasound), and may be helpful in the diagnosis of hemangioma.

Positron emission tomography (PET) uses tissue metabolism of FDG, a glucose analog, in a similar model to that of 201-Tl scintigraphy.^{8,23} FDG PET can be used for discriminating between liposarcomas and benign tumors,²⁴⁻²⁶ with a sensitivity between 83% and 93% and specificity between 81% and 91%,²⁷ similar to our results using 201-Tl scintigraphy. Both viable tumors and inflammatory tissue showed high accumulation on FDG PET; moreover, FDG PET cannot reliably differentiate between benign and low-grade sarcoma. These findings limit the use of FDG PET in the management of soft-tissue tumors. Integrated PET/CT may be more suitable for anatomic and functional imaging of musculoskeletal tumors, although this requires additional investigation. PET imaging has only recently been covered by national health insurance in Japan and 201-Tl scintigraphy is less expensive than FDG PET.

In conclusions, mean TBR on both early and delayed 201-Tl scintigraphy was found to be significantly higher in malignant versus benign soft-tissue tumors, with an acceptable level of accuracy. A TBR of 20% on both early and delayed imaging was a statistically significant indicator of malignancy. False-negative results were found in 15 malignant tumors (14 low-grade liposarcoma variants), indicating tumors of low biologic activity. The 17 false-positive results observed on delayed imaging may indicate histo-

logic aggressiveness of benign tumors with high probability of recurrence rates. Again, high accumulation of 201-Tl may be a marker for increased biologic activity or viability. With the exception of low-grade liposarcomas and locally aggressive benign tumors, 201-Tl scintigraphy may be an effective diagnostic modality to differentiate malignant from benign soft-tissue tumors. Further studies are necessary to confirm our findings, especially with the evolution of newer 201-Tl modalities and integrated PET/CT.

REFERENCES

- McKenzie AF. The role of magnetic resonance imaging. When to use it and what to look for. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1997;273:21-24.
- Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, et al. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: determinate and indeterminate lesions. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(suppl 3):103-115.
- van Vliet M, Kliffen M, Krestin GP, et al. Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors. *Eur Radiol.* 2009;19:1499-1511.
- Moulton JS, Blebea JS, Dunco DM, et al. MR imaging of soft-tissue masses: diagnostic efficacy and value of distinguishing between benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol.* 1995;164:1191-1199.
- Ma LD, Frassica FJ, McCarthy BF, et al. Benign and malignant musculoskeletal masses: MR imaging differentiation with rim-to-center differential enhancement ratios. *Radiology.* 1997;202:739-744.
- Weatherall PT. Benign and malignant masses. MR imaging differentiation. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1995;3:669-694.
- Cox PH, Belfer AJ, van der Pompe WB. Thallium 201 chloride uptake in tumours, a possible complication in heart scintigraphy. *Br J Radiol.* 1976;49:767-768.
- Hicks RJ. Functional imaging techniques for evaluation of sarcomas. *Cancer Imaging.* 2005;5:58-65.
- Sato O, Kawai A, Ozaki T, et al. Value of thallium-201 scintigraphy in bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci.* 1998;3:297-303.
- Caluser CI, Abdel-Dayem HM, Macapinlac HA, et al. The value of thallium and three-phase bone scans in the evaluation of bone and soft tissue sarcomas. *Eur J Nucl Med.* 1994;21:1198-1205.
- Terui S, Terauchi T, Abe H, et al. On clinical usefulness of Tl-201 scintigraphy for the management of malignant soft tissue tumors. *Ann Nucl Med.* 1994;8:55-64.
- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Toyama Y, et al. Diagnostic value of Tl-201 and three-phase bone scintigraphy for bone and soft-tissue tumors. *Clin Nucl Med.* 2000;25:200-205.
- Kunisada T, Ozaki T, Kawai A, et al. Imaging assessment of the responses of osteosarcoma patients to preoperative chemotherapy: angiography compared with thallium-201 scintigraphy. *Cancer.* 1999;86:949-956.
- Schweil AM, McKillop JH, Milroy R, et al. Mechanism of 201Tl uptake in tumours. *Eur J Nucl Med.* 1989;15:376-379.
- Brismar T, Collins VP, Kesselberg M. Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. *Brain Res.* 1989;500:30-36.
- Caluser C, Macapinlac H, Healey J, et al. The relationship between thallium uptake, blood flow, and blood pool activity in bone and soft tissue tumors. *Clin Nucl Med.* 1992;17:565-572.
- Kida T, Hujita Y, Munaka S, et al. Malignant hemangioendothelioma demonstrated by thallium imaging. *Clin Nucl Med.* 1987;12:886-887.
- Shuke N, Tonami N, Takahashi I, et al. Prominent uptake of Tl-201 by duodenal leiomyosarcoma after exercise myocardial perfusion study. *Clin Nucl Med.* 1995;20:299-301.
- Ramanna L, Waxman A, Binney G, et al. Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *J Nucl Med.* 1990;31:567-572.
- Goto Y, Ihara K, Kawachi S, et al. Clinical significance of thallium-201 scintigraphy in bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci.* 2002;7:304-312.
- Abdel-Dayem H. 201Tl-chloride uptake ratios in differentiating benign from malignant lesions: recommendations for ratio calculations and interpretation. *Nucl Med Commun.* 1995;16:145-149.
- Higuchi T, Taki J, Nakajima K, et al. Differentiation of soft tissue haemangioma by 201Tl scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2003;24:327-330.
- Ilaslan H, Sundaram M. Advances in musculoskeletal tumor imaging. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:375-391.

4. Aoki J, Endo K, Watanabe H, et al. FDG-PET for evaluating musculoskeletal tumors: a review. *J Orthop Sci.* 2003;8:435-441.
5. Hamada K, Tomita Y, Ueda T, et al. Evaluation of delayed 18F-FDG PET in differential diagnosis for malignant soft-tissue tumors. *Ann Nucl Med.* 2006;20:671-675.
6. Peterson JJ. F-18 FDG-PET for detection of osseous metastatic disease and staging, restaging, and monitoring response to therapy of musculoskeletal tumors. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2007;11:246-260.
27. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:83-101.

肩甲骨切除を伴った骨軟部肉腫2例の治療経験

岡田 芳樹¹⁾, 森本 裕樹¹⁾, 井谷 智¹⁾, 国定 俊之²⁾, 尾崎 敏文¹⁾

肩甲骨に発生する骨軟部肉腫は稀であり、肩甲骨を全切除すると大きなADLの低下をもたらす。今回、腫瘍広範切除の際に肩甲窩と肩峰を温存した肩甲骨部分切除を行い、良好な成績を収めたので報告する。

症例 1

73歳，男性。右肩甲部腫瘍。右肩背側の腫瘍を自覚し，近医受診。悪性の疑いで当科紹介。針生検でsarcomaと診断され，手術となった。腫瘍は棘下筋上に存在し，腱板の付着部への進展を認めたため，腱板付着部も含めて腱板構成筋を大部分切除線を含む広範切除を計画した（図1）。肩甲骨は肩甲骨・肩峰を含む頭側1/3を残し，肩甲棘は腫瘍側につけて切除。肩甲下筋は大半を腫瘍側につけて切除し，棘上筋，棘下筋も関節窩周辺以外は腫瘍側につけて切除。三角筋は肩峰の中央より後方にある部分は腫瘍側につけて切除。残存する腱板筋群を可及的に縫縮した。最終病理診断ではhigh gradeのmyxofibrosarcomaで，断端は陰性だった。

症例 2

40歳，男性。右肩甲部腫瘍。2年前から腫瘍を自覚していたが経過をみていた。腫瘍は増大傾向にあり近医受診。悪性の疑いで当科紹介。切開生検で軟骨肉腫と診断され手術となった。腫瘍は肩甲骨下部より発生し，肩甲骨の大半とそこに付着する筋を切除線を含む広範切除を計画した。関節窩と肩峰を残して肩甲骨を切除。腱板筋群も大部分切除し残存する腱板筋群のみを縫縮した（図2）。最終病理診断はchondrosarcoma, grade 2で，断端は陰性だった。

結 果

術後観察期間は症例1が16ヵ月，症例2が14ヵ月で，再発・転移は認めなかった。両症例とも90°以上の屈曲・外転が可能であった。術後の機能評価

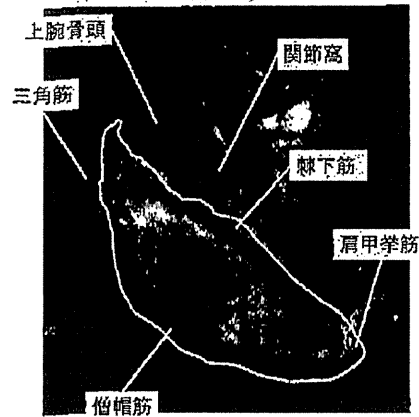


図1 症例1の術前MRI

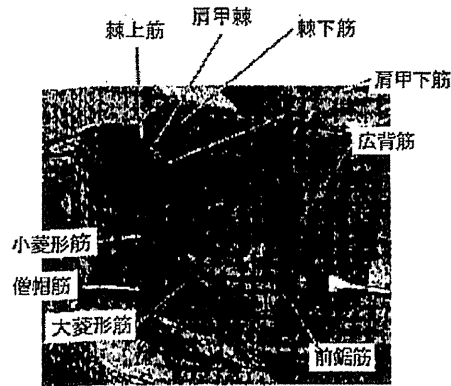


図2 症例2の術中写真

(ISOLS) (図3) は症例1で71%，症例2で80%といずれも良好であった。

考 察

肩甲骨を全摘すると肩の関節可動域が極度に悪くなることが知られており，中村ら¹⁾は，全肩甲骨を切除した9例について肩関節機能はほぼ全廃したと

The functional outcome after subtotal scaplectomy for chondrosarcoma: two case reports : Yoshiki OKADA et al. (Department of Orthopaedic Surgery, Okayama University Hospital)

1) 岡山大学病院整形外科 2) 岡山大学運動器医療材料開発講座

Key words : Function, Subtotal scaplectomy, Sarcoma

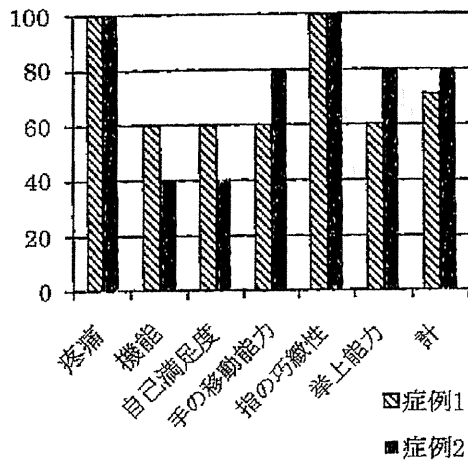


図3 術後の機能評価 (ISOLS)

報告している。Vahananら²⁾は、肩甲骨を部分切除した症例は全切除した症例に比して肩関節機能が良好であったと報告している。Gibbonsら³⁾は関節窩を温存した14例のうち、完全屈曲できたのが8例、90°以上の屈曲が可能であったのが2例であったと報告した。今回の我々の経験からも、肩甲骨の悪性腫瘍において肩の可動域を温存するためには、切除縁が十

分に確保できるのであれば関節窩・肩峰を残すことが大切であると考えられた。今回の症例で完全可動域の獲得が出来ていないのは、腫瘍のサイズが大きく、切除した筋が多いことによると考えられたが、術前に期待していた以上の機能が維持できていた。

ま と め

肩甲骨部分切除を要した骨軟部肉腫2例の短期成績を報告した。肩甲骨・肩峰の温存が肩関節機能を保持するのに重要であると考えられた。

文 献

- 1) 中村紳一郎, 楠崎克行, 平田正純, 他. 全肩甲骨切除術を施行した悪性骨・軟部腫瘍9例の治療成績. 臨整外 1997; 32: 661-665.
- 2) Vahanan NM, Mohanlal P, Bose JC, et al. The functional and oncological results after scaplectomy for scapular tumors: 2-16-year results. Int Orthop 2007; 31: 831-836.
- 3) Gibbons CLMH, Bell RS, Wunder JS, et al. Function after subtotal scaplectomy for neoplasm of bone and soft tissue. J Bone Joint Surg 1998; 80(1)-B: 38-42.

シンポジウム 悪性骨・軟部腫瘍治療後の長期的問題点

処理骨を用いて生物学的再建を行った
骨・軟部腫瘍症例：20年間の検討*

国定俊之¹ 森本裕樹² 井谷 智² 佐々木 剛²
長谷井 嬢² 杉原進介³ 尾崎敏文²

はじめに

パストール骨などの処理骨は、腫瘍切除後に生じた骨欠損に対する骨補填材料として、非常に有効である。今回、1990年以降に処理骨を用いて生物学的再建を行った骨・軟部腫瘍症例について検討した。

症 例

1990年4月から2009年3月までの間に、当科で処理骨を用いて骨再建を行った29例を対象とした。男20例、女9例であり、平均年齢は32歳(8-70歳)であった。組織型は、骨腫瘍22例、軟部腫瘍7例であった(表1)。再建に用いた処理骨は、脛骨が最多であった(表2)。処理方法は、パストール骨18例、放射線照射骨8例、オートクレーブ骨3例であった。放射線照射処理は、術中放射線体内照射4例、体外照射4例であった。移植法はintercalary 16例(血管柄付腓骨移植併用7例)、osteoarticular 8例、inlay 5例であった。

Key words: Biological reconstruction, Recycled autogenous bone, Bone and soft tissue tumor

*Biological reconstruction using recycled autogenous bone graft for bone and soft tissue tumors

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科運動器医療材料開発講座. Toshiyuki Kunisada: Department of Medical Materials for Musculoskeletal Reconstruction, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体機能再生・再建学講座 整形外科. Yuki Morimoto, Satoru Itani, Tsuyoshi Sasaki, Jo Hasei, Toshifumi Ozaki: Science of Functional Recovery and Reconstruction, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

³四国がんセンター整形外科. Shinsuke Sugihara: Department of Orthopaedic Surgery, Shikoku Cancer Hospital

(表3). 平均経過観察期間は6年5ヵ月(10ヵ月から14年9ヵ月)であった。

処 理 骨

放射線体内照射以外の処理方法では、まず、広範切除縁で切除した手術標本から軟部組織を除去して、骨のみを取り出す。オートクレーブ骨の処理方法は、そ

表1 組織型

骨腫瘍	22例	軟部腫瘍	7例
骨肉腫	13	MFH	2
Ewing 肉腫	5	平滑筋肉腫	2
軟骨肉腫	1	明細胞肉腫	1
MFH	1	類上皮肉腫	1
平滑筋肉腫	1	デスマイド	1
アグマンチノーマ	1		

表2 切除した骨

脛骨	11例
大腿骨	10
上腕骨	3
腸骨	1
踵骨	1
橈骨	1
中手骨	1
中足骨	1

表3 処理骨の分類

パストール処理	18例
intercalary	13
inlay	4
osteoarticular	1
オートクレーブ	3例
intercalary	2
osteoarticular	1
放射線体外照射	4例
osteoarticular	2
intercalary	1
inlay	1
放射線体内照射	4例
osteoarticular	4

の骨をオートクレーブ処理(132°C, 10分)し、再建を行った。放射線体外照射の処理方法は、取り出した骨を滅菌シートでカバーした後、放射線照射室へ運ぶ。30-100 Gyの放射線照射を行い、再度手術室に運んで、骨再建を行った¹⁾。パストツール骨の処理方法は、取り出した骨を手術室内で60°Cの生理食塩水内で30分間加熱し、その後再建を行った²⁾。

放射線体内照射の処理方法は、骨切りは行わずに骨を連続したままとして広範切除縁で展開していく。温存する軟部組織は放射線照射野外に展開しておき、骨切り以外は広範切除術に準じて行う。全身麻酔をかけたまま、放射線治療室に患者を運び、広範切除術に準じて展開した腫瘍部に60-100 Gy放射線照射を行う。照射後に再度手術室に戻り、照射内の軟部組織を除去して、骨強度補強目的で髓内釘を挿入した。

結 果

1. オートクレーブ骨

当科では、初期に処理骨としてオートクレーブ骨を用いて骨再建を行った。しかし、オートクレーブ処理骨で再建を行った3例全例(腸骨、上腕骨、中手骨)に、術後合併症を認めた(深部感染1例、創感染+創遷延治癒1例、遷延骨癒合1例)。深部感染を認めた1例は、オートクレーブ骨の抜去が必要であった。

2. 放射線照射骨

1995年からは、主に放射線処理骨による再建法を行った。

2-1. 体内照射骨

関節軟骨を温存する目的で、術中放射線体内照射骨による再建術を4例に行った。全例大腿骨遠位部(osteoaicular)であった。1例は血管柄付き腓骨を、inlayで大腿骨内に移植した。しかし、この血管柄付き腓骨移植術を併用した1例は、多発性肺転移を生じ、術後2年3カ月でDOD(died of disease)となった。他の3例は長期生存している(平均13年8カ月)。

長期経過観察可能であった3例は、術後6カ月から1年の単純X線で関節軟骨下骨の骨折を認め、その後徐々に変形性関節症変化が進行し、亜脱臼傾向となった(図1-a)。痛みが出現し、日常生活にも支障が生じたため、術後平均5年5カ月で、全例腫瘍型人工関節に再置換された。しかし、1例では人工関節置換術後7カ月で、深部感染を発症した。感染鎮静化のために数回手術を行ったが、最終的には人工関節術後1年

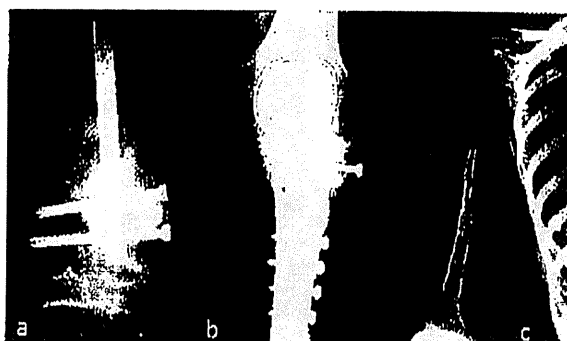


図1 放射線照射処理 osteoarticular graft. (a)大腿骨放射線体内照射骨再建術後5年。大腿骨内顆は完全に破壊され、外側に亜脱臼している。(b)脛骨放射線体外照射骨再建術後2年。変形性関節症変化と亜脱臼位を認める。(c)上腕骨放射線体外照射骨再建術後11年。上腕骨頭の消失および上腕骨近位部の著明な骨吸収を認める。

1カ月で大腿切断となった。他の2例は、最終観察時の単純X線で、ゆるみや破損を認めず、経過良好である。

2-2. 体外照射骨

Osteoarticular graft 2例, intercalary graft 1例, inlay graft 1例で体外照射骨による再建を行った。全例で骨癒合を認めた。Osteoarticular graftは、脛骨近位と上腕骨近位の症例で行った。脛骨近位 osteoarticular graftによる再建術では、術後1年で軟骨下骨の骨折を認め、術後2年の単純X線では、著明な変形性関節症変化と亜脱臼位を認めた(図1-b)。多発性肺転移および骨転移を認め、術後3年9カ月でDODとなった。上腕骨近位 osteoarticular graftの術後9年単純X線では、上腕骨頭の消失と処理骨の著明な骨吸収を認めている(図1-c)。

Intercalary graft(大腿骨)、および inlay graft(脛骨)を行った症例は、術後1年6カ月、1年2カ月で骨癒合を認めた(図2)。現在、術後9年、9年5カ月経過しているが、合併症を認めず機能も良好である。

3. パストツール骨

1999年からは、主にパストツール処理骨による再建を行った。Intercalary graft 13例, inlay graft 4例, osteoarticular graft 1例であった。Intercalary graftでは、脛骨6例、大腿骨5例、橈骨1例、中手骨1例であった。脛骨症例では、4例に血管柄付き腓骨移植術を併用し、平均1年5カ月で全例骨癒合を認めた。しかし、パストツール骨単独で再建した2例で、術後2

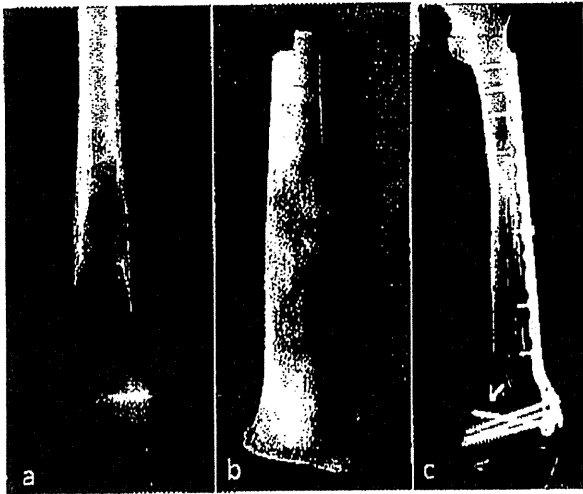


図2 13歳, 大腿骨骨肉腫, 放射線体外照射骨 intercalary graft による再建術. (a)術前単純 X 線. (b)軟部組織を除去し, 放射線照射 100 Gy を行った後の処理骨. (c)術後9年単純 X 線. 処理骨の良好な骨癒合を認め, MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) score は 97 %である.

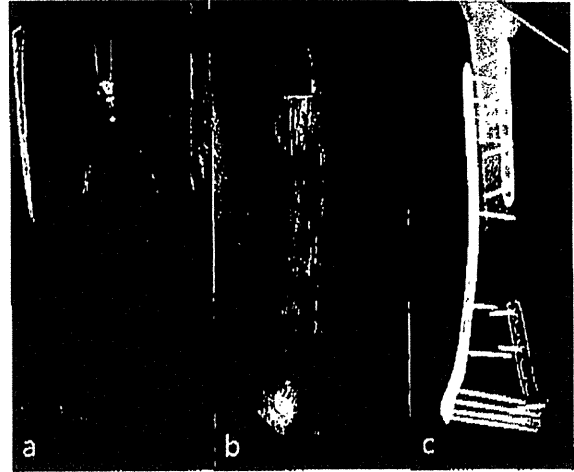


図3 16歳, 大腿骨骨肉腫, パスツール骨 intercalary graft による再建術. (a)術前化学療法後 MRI (T2WI). (b)軟部組織を除去し, 60°C 30分加温したパスツール処理骨. (c)術後1年単純 X 線.

カ月と6カ月で深部感染が発生し, 1例は最終的には大腿切断術となった. 感染が発生した2症例は軟部肉腫症例であり, 広範切除術による軟部組織の欠損が大きかった. 大腿骨症例では, 血管柄付き腓骨移植併用2例, 骨盤からの骨移植併用1例, 髄内セメント充填術併用1例, パスツール骨のみ1例であった(図3). 5例全例に平均1年3カ月で骨癒合を認め, 術後平均観察期間7年で全例無病生存中である.

Inlay graft では, 脛骨2例, 大腿骨1例, 中足骨1例であった. 術後平均約8カ月で全例骨癒合を認めた.

考 察

当科では1990年に初めて処理骨としてオートクレーブ骨再建術を行った. しかし, オートクレーブ骨は, ①骨強度が弱い, ②骨伝導能が低い, ③感染や骨折などの合併症が多いなどの欠点があり^{3,4)}, 現在では処理骨としての適応はないと考えている.

1995年からは放射線照射骨を主に行ってきた. 当初, 放射線体外照射骨の osteoarticular graft は, 関節軟骨が温存可能であると期待されていた. さらに, 術中放射線体内照射も, 関節軟骨が温存されることが期待された^{5,6)}. しかし, 体内照射, 体外照射ともに, 膝関節部での osteoarticular graft を行った症例では,

全例に術後1年以内に関節軟骨下骨折を生じ, その後に変形性関節症変化が進行した. 術後4年頃から, 関節の亜脱臼も生じ, 最終的には関節軟骨は全例で温存不可能であった. また, 放射線体内照射処理は, 他科との連携などかなりの煩雑な手技を必要とする. さらに, 長期経過例で, 照射野からの再発例や二次的な肉腫の発生の報告^{7,8)}もあり, 現在では術中放射線体内照射の適応はないと考えている. また, 非荷重関節である上腕骨頭部の osteoarticular graft でも, 長期経過で骨頭の消失と処理骨の著明な骨吸収を生じており, osteoarticular graft での関節軟骨温存は不可能であった. また, osteoarticular graft は, 腫瘍型人工関節置換術に対する time-saving surgery としても期待されていた. しかし, 当科では人工関節置換術後に感染を生じ, 最終的に切断となった症例を経験しており, time-saving surgery としての適応も狭いと思われる.

放射線照射は, 体外照射処理でも, 広範切除術後に軟部組織を除去した骨を清潔シートでカバーし, 手術室から放射線治療室まで運んで治療する必要がある. 岡山大学では, 手術室は3階, 放射線治療室は1階である. さらに, 放射線科との連携(事前予約など)も必要である. そのため1998年からは, すべての処理を手術室で行うことができるパスツール骨による再建を行うようになった. Intercalary graft では, 血管柄付き腓骨移植併用の有無にかかわらず大腿骨症例では全

表 4 処理骨の合併症

	n	感染	癒合不全	骨折	骨生存率
パストール骨					
真鍋(2005)	24	29%	17%	17%	88%
穴澤(2005)	22	18%	11%	9%	91%
松田(2005)	12	33%	0%	8%	75%
杉浦(2004)	36	8%	19%	11%	94%
国定(2010)	18	11%	6%	0%	89%
放射線体外照射骨					
荒木(2005)	41	21%	7%	12%	80%

例に骨癒合を認めた。しかし、脛骨症例では軟部肉腫の2症例で、最終的にパストール骨の抜去が必要となった。骨癒合には、血行のよい周囲軟部組織の存在が有効に働くため、周囲軟部組織の乏しい脛骨症例では、皮弁などの血行が良好な軟部組織でのカバーが重要であると思われた。

当科では、15 cm以上の長い処理骨に対して、血管柄付き腓骨移植術を併用してきた。血管柄付き腓骨移植術を併用した処理骨では、全例良好な骨癒合を認めた。パストール骨単独でも最終的に骨癒合を認めた症例もあるが、遷延癒合する例もあり、15 cm以上の処理骨(特に脛骨症例)では腓骨移植併用が望ましい。

処理骨のintercalary graftの固定法に関して、まとまった報告はまだない。しかし、allograftによる再建法ではいくつか報告されている。Plateによる固定と髄内釘の比較では、骨癒合率には差がなかったとの報告⁹⁾や、plateによる固定が偽関節発生率は低いとする報告¹⁰⁾もある。われわれは、骨接合部に強い圧迫固定が可能な二重プレートを好んで使用してきた。最近では、より強固な固定が可能なlocking plateを使用している。

Inlay graftは、パストール骨、放射線体外照射骨ともに全例骨癒合を認めた。これは、接触面積が広く、良好な血行が維持されるためと考えている。Inlay graftは、処理骨のよい適応である。また接触面積を広くするために、intercalary graftの骨切り部をジグザグに(Z形に)骨切りをするようにしている(step cut)。これは回旋力に対しても強い固定となり、骨癒合に有利であると考えている。

処理骨は、大きなallograftの利用が難しい日本で発展してきた。放射線体外照射骨¹¹⁾、パストール骨¹²⁾⁻¹⁵⁾に加え、液体窒素処理骨¹⁶⁾も新たに用いられて

いる。これらの合併症の発生率はほぼ同等である(表4)。適応をしっかりと検討すれば、骨・軟部腫瘍切除後の骨欠損に対して、処理骨による再建は有効な手術術式である。

ま と め

オートクレーブ処理、術中放射線体内照射処理は、現在では適応はない。また、処理骨によるosteoarticular graftでは、関節面の温存は不可能である。Inlay graftは、処理骨のよい適応である。Intercalary graftでの骨癒合のポイントは、①接触面積を広くするために骨切りはstep cutにする、②より強固な固定のために二重プレート(locking plate)を使用する、③血行のよい軟部組織でカバーする、④15 cm以上の処理骨では血管柄付き腓骨移植術を併用することである。

文 献

- 1) Araki N, Myoui A, Kuratsu S, et al. Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts in tumor surgery. Clin Orthop 1999; 368: 196-206.
- 2) Manabe J, Ahmed AR, Kawaguchi N, et al. Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. Clin Orthop 2004; 419: 258-66.
- 3) Asada N, Tsuchiya H, Kitaoka K, et al. Massive autoclaved allografts and autografts for limb salvage surgery. A 1-8 year follow-up of 23 patients. Acta Orthop Scand 1997; 68: 392-5.
- 4) Bohm P, Springfield R, Springer H. Re-implantation of autoclaved bone segments in musculoskeletal tumor surgery. Clinical experience in 9 patients followed for 1.1-8.4 years and review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg 1998; 118: 57-65.

- 5) 琴浦良彦, 山室隆夫, 笠原勝幸. 術中照射法による悪性骨腫瘍の患肢温存療法. 日整会誌 1990; 64: S680-1.
- 6) Takahashi S, Sugimoto M, Kotoura Y, et al. Long-lasting tolerance of articular cartilage after experimental intraoperative radiation in rabbits. Clin Orthop 1992; 275: 300-5.
- 7) 熊谷謙治, 江頭昌幸, 進藤裕幸. 放射線療法の意義 術中放射線照射療法後に生じた骨肉腫の2症例. 日整会誌 2005; 79; S646.
- 8) 中山富貴, 坪山直生, 戸口田淳也他. 骨・軟部腫瘍の診断と治療 21世紀への展開 治療 放射線治療 四肢骨肉腫に対する術中照射の治療成績. 別冊整形外科; 2003; 43: 209-12.
- 9) Vander Griend RA. The effect of internal fixation on the healing of large allografts. J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 657-63.
- 10) Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao L, et al. Intercalary femur and tibia segmental allografts provide an acceptable alternative in reconstructing tumor resections. Clin Orthop 2004; 426: 97-102.
- 11) 荒木信人, 吉川秀樹, 内田淳正. 【骨・軟部腫瘍】治療 術中体外放射線照射自家骨移植による患肢温存手術. NEW MOOK 整形外科; 2005. p.108-17.
- 12) 穴澤卯圭, 矢部啓夫, 森岡秀夫他. 【骨・軟骨移植 最近の知見】 骨移植 臨床研究 1) 処理罹患骨 (自家骨) 移植 骨・軟部腫瘍切除後の骨欠損部に対する熱処理自家罹患骨移植の治療成績. 別冊整形外科; 2005; 47: 53-8.
- 13) 松田秀一, 岩本幸英. 【骨・軟骨移植 最近の知見】 骨移植 臨床研究 1) 処理罹患骨 (自家骨) 移植 悪性骨腫瘍切除後におけるパストール処理骨を用いた再建術. 別冊整形外科 (0287-1645); 2005; 47: 49-52.
- 14) 杉浦英志, 佐藤啓二, 山村茂紀. 【骨・軟部腫瘍】治療 温熱処理自家骨移植による患肢温存手術 パストールを含む. NEW MOOK 整形外科; 2005. p. 118-29.
- 15) 眞鍋淳, 川口智義, 松本誠一他. 【悪性骨軟部腫瘍 再建例の術後機能評価とQOL】 再建法別の機能評価 骨の再建 パストール処理骨移植を用いた悪性骨軟部腫瘍術後再建. 関節外 2005; 24: 832-7.
- 16) Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, et al. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. J Bone Joint Surg Br 2005; 87: 218-25.

Original Article

Primary (*De Novo*) Dedifferentiated Liposarcoma in the Extremities: A Multi-Institution Tohoku Musculoskeletal Tumor Society Study of 18 Cases in Northern Japan

Kyoji Okada^{1,2,*}, Tadashi Hasegawa³, Akira Kawai⁴, Akira Ogose^{1,5}, Jun Nishida^{1,6}, Michiro Yanagisawa^{1,7}, Tetsuro Morita^{1,8}, Takahiro Tajino^{1,9} and Takashi Tsuchiya^{1,10}

¹TMTS (Tohoku Musculoskeletal Tumor Society), ²Department of Physical Therapy, Akita University Graduate School of Health Sciences, Akita, ³Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical School, Sapporo, ⁴Orthopedic Division, National Cancer Center, Tokyo, ⁵Department of Orthopedic Surgery, Niigata University Faculty of Medicine, Niigata, ⁶Department of Orthopedic Surgery, Iwate Medical School, Morioka, ⁷Department of Orthopedic Surgery, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, ⁸Department of Orthopedic Surgery, Niigata Cancer Center, Niigata, ⁹Department of Orthopedic Surgery, Fukushima Prefectural Medical School, Fukushima and ¹⁰Department of Orthopedic Surgery, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

*For reprints and all correspondence: Kyoji Okada, Department of Physical Therapy, Akita University Graduate School of Health Sciences, Akita 010-8543, Japan. E-mail: cshokada@med.akita-u.ac.jp

Received February 14, 2011; accepted June 15, 2011

Objective: Dedifferentiated liposarcomas usually occur in the retroperitoneal space and relatively rarely in the extremities.

Methods: We identified 18 patients with primary dedifferentiated liposarcoma in the extremities from the files of Tohoku Musculoskeletal Tumor Society and analyzed demographics, histologic findings, treatments and prognostic factors. The average follow-up period was 58 months.

Results: The subjects were 12 men and 6 women with a mean age of 65 years. All tumors were in the thigh. Nine patients noticed a rapid enlargement of the long-standing tumor. Histologic subtypes of the dedifferentiated area were undifferentiated pleomorphic sarcoma ($n = 12$), osteosarcoma ($n = 2$), rhabdomyosarcoma ($n = 2$), leiomyosarcoma ($n = 1$) and malignant peripheral nerve sheath tumor ($n = 1$). In the patient with rhabdomyosarcoma-like dedifferentiated area, extensive necrosis was observed after the preoperative chemotherapy. One patient who underwent marginal excision developed a local recurrence, but inadequate surgical margin was not associated with a risk of local recurrence. Three patients had lung metastasis at initial presentation, and four other patients developed lung metastases during the follow-up period. The overall survival rate was 61.1% at 5 years. On univariate analyses, large size of the dedifferentiated area (>8 cm), high MIB-1-labeling index ($>30\%$) for the dedifferentiated area and lung metastasis at initial presentation were significantly associated with poor prognosis.

Conclusions: Primary dedifferentiated liposarcoma in the extremities predominantly occurred in the thigh and a rapid enlargement of long-standing tumors was a characteristic symptom. Although the local behavior of these tumors was less aggressive than that of retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas, they had a relatively high metastatic potential.

Key words: pathology – orthopedics/sarcoma – prognostic factors

INTRODUCTION

The concept of dedifferentiated liposarcoma (DDL) was introduced in 1979 by Evans (1), and DDL was defined as a tumor containing atypical lipomatous neoplasm/well-differentiated liposarcoma (WDL) juxtaposed to a high-grade non-lipogenic sarcoma. Later, the definition of DDL was expanded to WDL with almost entirely comprising low-grade dedifferentiation areas (2). Unlike many other types of sarcomas, DDLs are usually located in the retroperitoneum, and the most important prognostic factor is anatomic location, with retroperitoneal lesions having the worst clinical behavior due to difficulties of complete excision (2–4).

Although orthopedic oncologists occasionally encounter primary DDLs in the extremities, clinicopathologic details and prognostic factors remain to be clarified since the number of those is limited (3,5–13). In this study, we evaluated the clinicopathologic features of 18 patients with primary (*de novo*) DDL in the extremities at eight oncology centers in northern Japan. We focused on the therapeutic strategy and prognostic impact of dedifferentiation of primary lesions.

PATIENTS AND METHODS

Seven oncology centers in Tohoku Musculoskeletal Tumor Society (TMTS) and National Cancer Center in Tokyo participated in this retrospective collaborative study. Patients with DDL of the extremities who had been treated between 1994 and 2008 were identified from the medical records. Demographics, including gender, age, duration and/or symptoms, were reviewed from clinical records. Magnetic resonance (MR) images were used to evaluate signal intensity, size and depth of the tumors. Chest radiographs and computed tomographic images of the chest and abdomen were examined to determine distant metastasis at initial presentation or follow-up. The margins of surgical excision were classified as adequate (wide margin) or inadequate (intralesional or marginal margin), according to the definition of Enneking (14).

Gross features of the tumors were reviewed using surgical specimens or their photos. The hematoxylin- and eosin-stained slides of the tumors were reviewed by an expert pathologist (T.H.). Although dedifferentiation may be observed during recurrence of a preexisting WDL (secondary dedifferentiation) (3), to clarify the prognostic impact of dedifferentiation of primary lesions, cases with secondary dedifferentiation were excluded.

The representative blocks of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues of the dedifferentiated area (high-grade area) were cut in a 4- μ m-thick sections and examined after labeling by using the streptavidin–biotin method with an appropriate use of negative controls throughout and after pre-treatment with heat-induced epitope unmasking. Unmasking was conducted in 10 mM citrate buffer, pH 6.0,

in an autoclave at 121°C for 10 min. Primary antibodies for MIB-1 (1:500, Dako, Tokyo, Japan), vimentin (1:200, Dako), S-100 (1:2000, Dako), desmin (1:100, Dako), α -smooth muscle actin (1:100, Dako), muscle-specific actin (1:100, Enzo, NY, USA), myogenin (1:100, Dako) and CD-56 (1:200, Nihonkayaku, Tokyo, Japan) were applied in all 18 cases. The MIB-1-labeling index was estimated by counting the percentage of cell nuclei that stained positive per 100 tumor cells in the region of the tumor with the greatest density of staining. The percentage of cells expressing nuclear staining was analyzed as a continuous variable. Tumors showing >30% staining were classified as 2(+), and tumors with <30% staining were classified as (+).

The latest follow-up information was obtained from physicians of affiliated institutions. The average follow-up period for the 18 patients was 58 months (range: 2–173 months), and for surviving patients, it was 89 months (range: 37–173 months). Survival rate was estimated using the Kaplan–Meier method. The prognostic significance of the following variables on survival was determined using the log-rank test: gender (male or female), history of a prompt enlargement (yes or no), maximum tumor size (larger than mean value or smaller), maximum diameter of the dedifferentiated area (larger than mean value or smaller), lung metastasis at initial presentation, chemotherapy, radiotherapy, surgical margin of the initial surgery (adequate or inadequate), histologic diagnosis of the dedifferentiated area (undifferentiated pleomorphic sarcoma or others) and MIB-1-labeling indexes of the dedifferentiated area (≥ 30 or <30%). Similarly, risk factors for local recurrence were estimated in 17 patients who underwent surgery. A probability value <0.05 was considered significant. All protocols were approved by the Institutional Review Board at our institutions. Informed consent was obtained from all patients.

RESULTS

The subjects were 12 men and 6 women. Their age at diagnosis ranged from 47 to 86 years (average, 65 years). All 18 tumors were located in the thigh. Seventeen of the 18 tumors were located in layers deeper than the fascia, and the remaining 1 tumor was located in the subcutaneous tissue. Fourteen patients (78%) complained of a mass without pain, and four other patients complained of a mass associated with pain around the mass. The duration of symptoms ranged from 1 to 120 months (average, 38 months) in the 13 patients for whom information about the duration was available. Nine (50%) of the 18 patients noticed rapid growth or a change in the consistency of long-standing tumors, from soft to elastic hard. Three (17%) of the 18 patients had lung metastasis at initial presentation.

MR images were available for review for all cases. The largest diameter of tumors ranged from 3 to 30 cm (mean, 17 cm). In the masses, two areas were adjacent to each other with a clear border, and one of them had high signal

intensity both in T1- and T2-weighted images, which indicated a well-differentiated lipogenic tumor. The other area, measured 1–18 cm (mean, 8 cm), showed low signal intensity in T1-weighted images and high signal intensity in T2-weighted images (Fig. 1).

Ten gross specimens or photographs of the tumors were available for review. All 10 tumors consisted of both a yellowish fatty part and a whitish solid part. The borders of these two parts were well defined. Histologic examination indicated that the yellowish fatty part comprised mature lipogenic cells with large, hyperchromatic nuclei and was classified as Grade 1 according to the FNCLCC grading system (15) (Fig. 2a). The whitish solid part showed increased cellularity with nuclear enlargement and hyperchromasia. A considerable amount of necrosis (5–50%) and high mitotic rate (10–20/10 HPF) were observed, and this part was classified as Grade 3, high-grade sarcoma according to the system.

Among the 18 high-grade sarcomas, 12 showed proliferation of pleomorphic cells without any apparent differentiation; this characteristic was similar to that of malignant fibrous histiocytoma (MFH-, undifferentiated pleomorphic sarcoma-) like features (Fig. 2b). Two cases were diagnosed as osteosarcoma on the basis of bone and osteoid formation among atypical and hyperchromatic cells (Fig. 2c). Two other cases showed a proliferation of atypical cells with abundant eosinophilic cytoplasm. These tumor cells showed strong reactivity for vimentin, desmin and myogenin and were diagnosed as having a rhabdomyosarcoma part. One tumor showed marble-like patterns and whorled structures. Since the tumor cells were symmetrically tapered spindle cells with irregular buckled nuclei and were partially positive for S-100, the tumor was diagnosed as a malignant peripheral nerve sheath tumor. The remaining one tumor was diagnosed as leiomyosarcoma on the basis of cigarette-shaped nuclei of the tumor cells and strong immunoreactivity for α -smooth muscle actin and muscle-specific actin. On the basis of the results of the MIB-1-labeling index, nine of the 18 tumors were classified as 2(+) (Fig. 2d), and the other nine tumors were classified as (+).

Initial surgical treatment was performed in 17 of the 18 patients. The remaining one patient did not undergo surgery (Patient no. 5) because of extensive lung metastasis at initial presentation. Surgical margin was estimated as adequate (wide excision) in eight and inadequate in nine (marginal excision, seven; intralesional excision, two) cases. One patient (Patient no. 3) developed a local recurrence 15 months after surgery with a marginal margin.

Three patients (Patient nos. 1, 17 and 18) underwent preoperative chemotherapy and one patient (Patient no. 15) received postoperative chemotherapy. Drugs used to treat other soft tissue sarcomas, such as doxorubicin, ifosfamide, cisplatin and dacarbazine, were used in the current chemotherapy. In Patient no. 1, who had a tumor with a rhabdomyosarcoma-like dedifferentiated area, the effect of the preoperative chemotherapy was clinically evaluated as 'partial response', but histologically, diffuse necrosis was observed in the dedifferentiated area (Fig. 3). In Patient nos. 17 and 18, who had tumors with MFH-like dedifferentiated area, effects of preoperative chemotherapy were evaluated as 'progressive disease'. Pre-operative radiotherapy (20–60 Gy) was administered to six patients, and post-operative radiotherapy (50–60 Gy) was administered to five patients. The effects of preoperative radiotherapy in the six patients were clinically evaluated as 'no change' in four and 'partial response' in two patients.

Three patients (Patient nos. 5, 13 and 17) had metastatic tumors in the lung at initial presentation. Patient no. 5 was only administered radiotherapy for the primary tumor, and the patient died of the disease 2 months after the initial presentation. Patient nos. 13 and 17 underwent marginal excision with post-operative radiotherapy and/or chemotherapy, and died of the disease 2 and 5 months after the surgery, respectively. Among the other 15 patients, 4 (27%) developed lung metastases in the follow-up period. None of the four patients underwent thoracotomy, and all four patients died of disease at 9, 12, 15 and 24 months after the initial surgery. Clinicopathologic details of the 18 cases are summarized in Table 1.

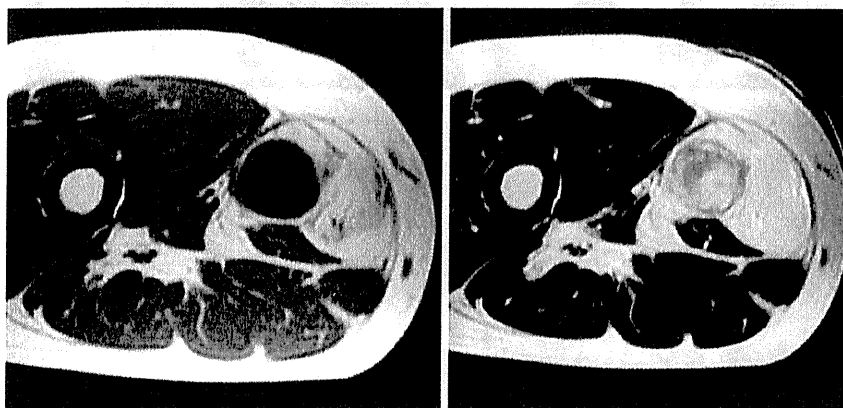


Figure 1. Magnetic resonance (MR) images of a 55-year-old woman with a lesion in the thigh. T1-weighted image showed a dedifferentiated area with low signal intensity and a well-differentiated liposarcoma (WDL) area with high signal intensity.

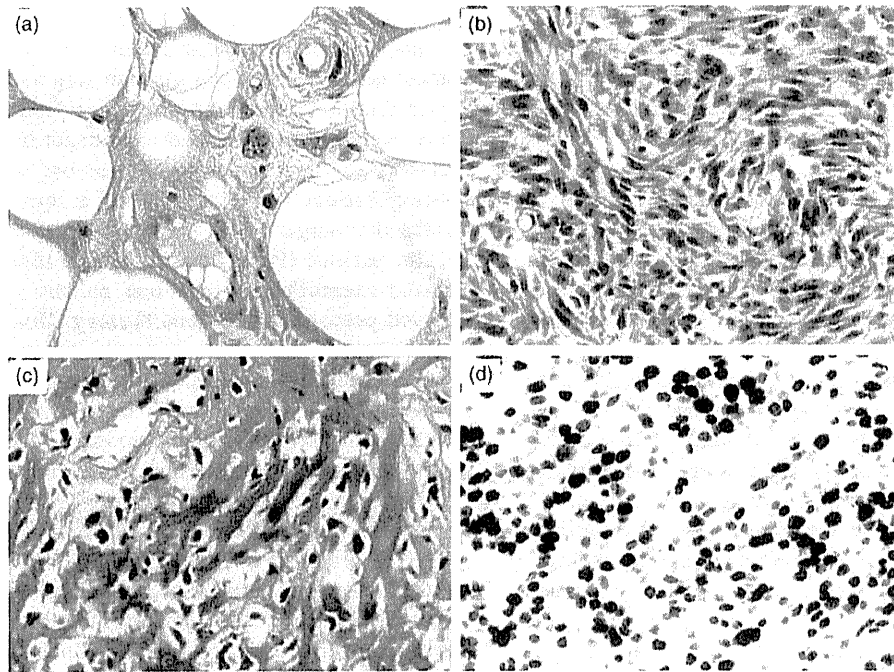


Figure 2. (a) Microphotograph of a WDL. Several atypical cells with large and hyperchromatic nuclei were observed [hematoxylin and eosin (H&E), original magnification $\times 400$]. (b) With regard to high-grade sarcomas, 12 of the 18 tumors showed a proliferation of pleomorphic cells without any apparent differentiation, which was compatible with malignant fibrous histiocytoma (MFH-, undifferentiated pleomorphic sarcoma-) like features (H&E, original magnification $\times 400$). (c) Two of the 18 tumors were determined to have osteosarcoma-like features because of bone and osteoid formation among atypical and hyperchromatic cells (H&E, original magnification $\times 400$). (d) Microphotograph of the dedifferentiated area showing high MIB-1-labeling index.

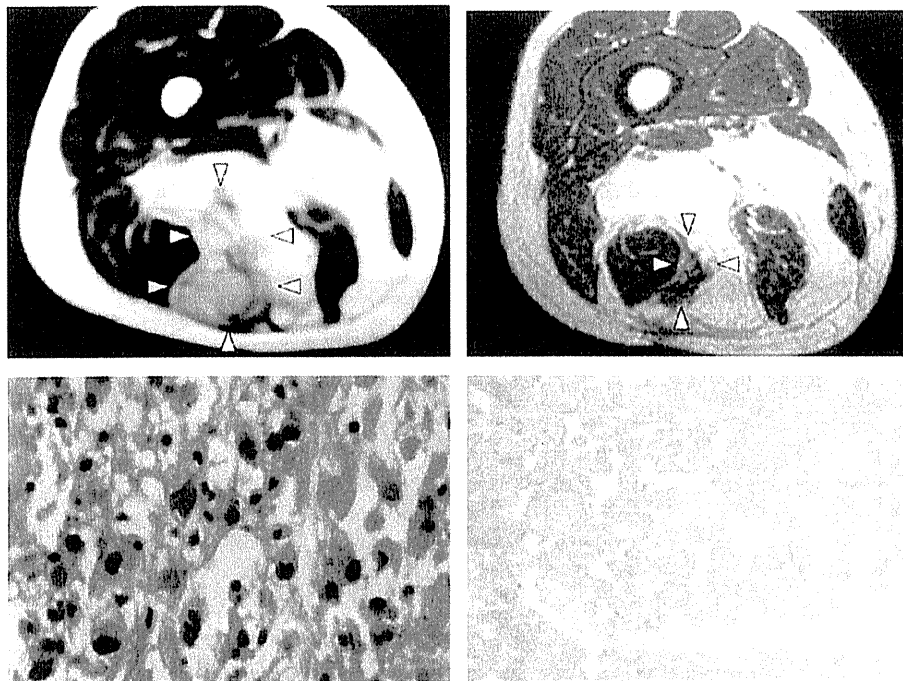


Figure 3. MR images and microphotographs before (left) and after (right) chemotherapy in Patient no. 1, who had a tumor with a rhabdomyosarcoma-like dedifferentiated area (arrowheads). Histologically, diffuse necrosis was observed in the dedifferentiated area.

Table 1. Clinical and pathologic details on the 18 patients with primary dedifferentiated liposarcoma in the extremities

No.	A	S	Site	Dura (ms)	Diam (Dediff)	M1	Surg	Rec	Ra (Gy)	Ch	Histology (Dediff)	MIB-1	Prog	F-up (ms)
1	57	F	Thigh	10	6	-	W	-	40	+	Rhabdo	(+)	NED	83
2	57	F	Thigh	NA	6	-	W	-	-	-	MFH	(+)	NED	106
3	86	F	Thigh	36	8	-	M	+	60	-	MFH	2 (+)	DOD	15
4	55	F	Thigh	1	4	-	W	-	-	-	MFH	(+)	NED	124
5	47	F	Thigh	180	10	+	-	-	20	-	MFH	2 (+)	DOD	2
6	64	M	Thigh	NA	5	-	M	-	-	-	MFH	(+)	NED	49
7	83	M	Thigh	4	2	-	W	-	-	-	MFH	(+)	NED	36
8	82	M	Thigh	5	7	-	W	-	30	-	MPNST	(+)	DOD	24
9	53	F	Thigh	NA	5	-	W	-	-	-	OS	2 (+)	NED	173
10	68	M	Thigh	NA	1	-	M	-	-	-	MFH	(+)	NED	123
11	54	M	Thigh	NA	4	-	W	-	-	-	OS	2 (+)	NED	63
12	63	M	Thigh	3	5	-	W	-	-	-	MFH	2 (+)	DOD	9
13	85	M	Thigh	1	15	+	M	-	60	-	MFH	2 (+)	DOD	5
14	75	M	Thigh	36	11	-	I	-	60	-	Leio	(+)	NED	65
15	61	M	Thigh	120	10	-	M	-	60	+	Rhabdo	2 (+)	NED	120
16	67	M	Thigh	36	13	-	I	-	50	-	MFH	(+)	NED	37
17	53	M	Thigh	36	18	+	M	-	40	+	MFH	2 (+)	DOD	2
18	64	M	Thigh	24	15	-	M	-	40	+	MFH	(+)	DOD	16

A, age; S, sex; Dura, duration of symptoms; Diam, largest diameter; M1, lung metastasis at the initial presentation; Surg, surgical margin; Rec, recurrence; Ra, radiation; Ch, chemotherapy; Dediff, dedifferentiated area; MIB-1, MIB-1-labeling index; Prog, prognosis; F-up, follow up; F, female; W, wide; Rhabdo, rhabdomyosarcoma; NED, no evidence of disease; NA, not available; MFH, malignant fibrous histiocytoma; M, marginal; DOD, died of disease; M, male; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; OS, osteosarcoma; I, intralesional.

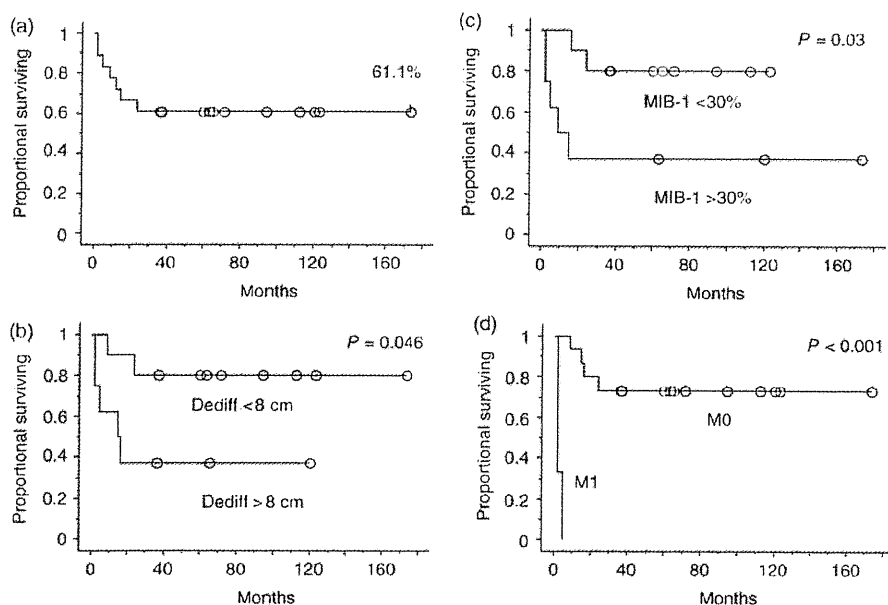


Figure 4. (a) Overall survival rate of the 18 patients with primary dedifferentiated liposarcoma in the extremities was 61.1% at 5 years (95% confidence interval, 38.6–83.6%). Univariate analysis revealed that (b) large diameter of the dedifferentiated area (>8 cm), (c) high MIB-1 index of the dedifferentiated area (30%) and (d) lung metastasis at initial presentation (M1) were significantly associated with poor prognosis. (b) Less than 8 cm, small diameter of the dedifferentiated area ($n = 10$); >8 cm, large diameter, ($n = 8$). (c) Less than 30%, low MIB-1 index of the dedifferentiated area ($n = 10$); 30%, higher MIB index ($n = 8$). (d) M0, no metastasis at initial presentation ($n = 15$); M1, lung metastasis at initial presentation ($n = 3$).

Univariate analysis revealed that for the 17 patients who underwent surgery, none of the variables, including age, sex, size, symptom, histology, amount of dedifferentiated area, MIB-1-labeling index, metastasis at initial presentation, chemotherapy, radiotherapy or surgical margin was associated with local recurrence.

The overall survival rate of the 18 patients was 61.1% at 5 years (95% CI, 38.6–83.6%; Fig. 4a). Univariate analysis revealed that large diameter of the dedifferentiated area (<8 vs. >8 cm, 80.0 vs. 37.5%; Fig. 4b), high MIB-1 index of the dedifferentiated area (<30 vs. >30%, 80.0 vs. 37.5%; Fig. 4c) and lung metastasis at initial presentation (M0 vs. M1, 0 vs. 73.3%; Fig. 4d) were significantly associated with a poor prognosis. There was no significant association between survival and the variables, including age, gender, symptom, maximum tumor size, histology, surgical margin, radiation and chemotherapy.

DISCUSSION

To our knowledge, 21 cases of primary DDLs occurring in the extremities have been reported in the literature (3,5–13). Of these, except the case of an 8-year-old girl (13), all occurred in persons aged over 50 years (age range: 52–83 years), and the patients were predominantly men (men, 14; women, 7). The current study showed similar age and gender distributions. The most peculiar demographic feature was the predominant occurrence of the condition in the thighs. Seventeen (81%) of the 21 cases reported in the literature and all 18 cases in this study showed occurrence of the tumor in the thigh, although the reason for this predominance is not known.

The current 18 patients tended to complain of rapid growth or changes in the consistency of long-standing tumors; however, these symptoms have not been mentioned in the previous literature. Since dedifferentiation is considered to be time-dependent (4,16), rapid growth or changes in the consistency of long-standing tumors may be a clinical sign of dedifferentiation. We should consider the possibility of DDL if an elderly patient with a lipogenic and long-standing mass in the thigh complains of rapid enlargement or change in the consistency of the mass.

In this study, lung metastasis at initial presentation was a risk factor. A systemic survey using modern imaging techniques is essential for the staging of sarcomas. With regard to pathologic features, large size (>8 cm) and high MIB-1 index of the dedifferentiated area (>30%) correlated with poor prognosis. Hasegawa et al. (17) reported the usefulness of the MIB-1-labeling index for his new grading system of soft tissue sarcomas. The MIB-1-labeling index of the 18 cases was determined according to their categories (<30 or \geq 30%). Although a high MIB-1 rate was found to be a significant factor affecting survival in many types of sarcomas, the implications of a high MIB-1 rate for primary DDL in the extremities have not been well discussed. Therefore, if

the size of the dedifferentiated area is more than 8 cm and the MIB-1-labeling index in a biopsy specimen obtained from a dedifferentiated area is higher than 30%, a new treatment strategy might be considered. Our study with considerably long follow-up clarified that the condition has a relatively aggressive clinical course; 7 of the 18 patients died of the disease, although previous literature on DDL has stressed poor prognosis of retroperitoneally located tumors and less aggressiveness of DDL in the extremities (2,4). Therefore, careful attention during the follow-up period is important in cases of DDL in the extremities.

Preoperative chemotherapy was administered to three patients in the current series. Only one of the three patients with tumors with a rhabdomyosarcoma-like dedifferentiated area showed severe necrosis in the surgical specimen; good results were obtained for this case. In the other two cases with an MFH-like dedifferentiated area, the effect of the chemotherapy was not apparent, and both patients died of the disease. Post-operative chemotherapy was administered to one patient with a tumor with a rhabdomyosarcoma-like dedifferentiated area, and at recent follow-up, this patient showed a good clinical result. Therefore, chemotherapy for primary DDL in the extremities may be valuable when the dedifferentiated area has rhabdomyosarcoma-like features. However, the usefulness of radiation therapy for local control remains controversial. In the current series, four patients were treated with pre-operative radiotherapy, and its effects were clinically evaluated as 'no change' in one and 'partial response' in three patients. In addition, univariate analysis showed no relationship between radiation therapy and local recurrence. Therefore, the usefulness of radiation therapy for the local control of primary DDL of the extremities should be investigated further.

The relationship between local recurrence and surgical margin was unclear from the current statistical analyses. Only one of the nine patients who underwent surgery with inadequate (marginal or intralesional) margin developed local recurrence, and no patient developed local recurrence after surgery with adequate (wide) margin. Although wide excision may be associated with good local control, clinical results after marginal excision of primary DDL of the extremities were also acceptable. In the case (Patient no. 3) with local recurrence after the surgery, the dedifferentiated area was located on the surface of the tumor and the surgical margin at the dedifferentiated area was inadequate. On the other hand, in seven of the nine cases without local recurrence, surgical margin at the WDL area was inadequate. Hoshi et al. reported one case resected with a marginal margin at the WDL portion. Since this patient has been continuously disease-free for 19 months after the surgery, the authors considered a marginal margin or better can be considered safe only for the WDL part (12). Further study regarding a surgical margin of DDL should be separately evaluated for the WDL area and dedifferentiated area.

In conclusion, primary (*de novo*) DDLs in the extremities predominantly occur in the thighs of elderly men, and a

rapid growth or change in the consistency of a long-standing tumor is a characteristic symptom. The clinical behavior of these tumors is relatively aggressive, and initial presentation includes lung metastasis, large size and a high MIB-1-labeling index at the dedifferentiated area are related with poor prognosis. Wide excision is a reliable procedure for local control of the dedifferentiated area, but for the WDL area, clinical results after marginal excision were also acceptable. Chemotherapy might be indicated for cases with a rhabdomyosarcoma-like dedifferentiated area, but the effectiveness of chemotherapy for other types is unclear.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Evans HL. Liposarcoma. A study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol* 1979;3:507–23.
2. Henricks WH, Chu CY, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma. A clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21:271–81.
3. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1213–23.
4. Weiss SA, Goldblum JR. Dedifferentiated liposarcoma. In: *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 5th edn. Mosby: St. Louis 2007;493–8.
5. Brooks JJ, Connor AM. Atypical lipoma of the extremities and peripheral soft tissues with dedifferentiation: implications for management. *Surg Pathol* 1990;3:169–78.
6. Kransdorf MJ, Meis JM, Jelinek JS. Dedifferentiated liposarcoma of the extremities: imaging findings in four patients. *Am J Roentgenol* 1993;161:127–30.
7. Ippolito V, Brien EW, Menendez LR, Mirra JM. Case report 797. 'Dedifferentiated' lipoma-like liposarcoma of soft tissue with focal transformation to high-grade 'sclerosing' osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 1993;22:604–8.
8. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay BKS, Rock MG. Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;102:677–83.
9. Yamamoto T, Matsushita T, Marui T, Mizuno K, Minami R, Hayashi Y, et al. Dedifferentiated liposarcoma with chondroblastic osteosarcomatous dedifferentiation. *Pathol Int* 2000;50:558–61.
10. Takahira T, Oda Y, Tamiya S, Yamamoto H, Kobayashi C, Izumi T, et al. Alterations of the RB1 gene in dedifferentiated liposarcoma. *Mod Pathol* 2005;18:1461–70.
11. Yu L, Jung S, Hojnowski L, Damron T. Dedifferentiated liposarcoma of soft tissue with high-grade osteosarcomatous dedifferentiation. *Radiographics* 2005;25:1082–6.
12. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J, Tanizawa T, Shigemitsu T, Koyanagi H, et al. Surgery for dedifferentiated liposarcoma, presenting two radiologically and pathologically distinctive patterns. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:462–7.
13. Okamoto S, Machinami R, Tanizawa T, Matsumoto S, Lee G-H, Ishikawa Y. Dedifferentiated liposarcoma with rhabdomyoblastic differentiation in an 8-year-old girl. *Pathol Res Pract* 2010;206:191–6.
14. Enneking WF, Maale GE. The effect of inadvertent tumor contamination of wounds during the surgical resection of musculoskeletal neoplasms. *Cancer* 1988;62:1251–6.
15. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. A comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:350–62.
16. Nascimento AG. Dedifferentiated liposarcoma. *Sem Diagn Pathol* 2001;18:263–6.
17. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002;95:843–51.

原 著

過去50年間の骨肉腫治療の検討

Treatment and Outcome of Osteosarcoma: A 50-year Retrospective Review

島野宏史 守田哲郎 小林宏人 村井丈寛
Hiroshi HATANO, Tetsuro MORITA, Hiroto KOBAYASHI and Takehiro MURAI

要 旨

かつて骨肉腫は最も予後不良な腫瘍のひとつであったが、現在では、大量メトトレキサート (HD-MTX)、アドリアマイシン、シスプラチン、イホスファミドの4剤を中心とした化学療法により生存率が向上し、手術方法も四肢切断から患肢温存手術が主体となり、生存者のQOLも改善してきている。今回、我々は、1961年から2010年までの50年間に、当科で治療した初診時に転移のない骨肉腫82例 (高悪性71例、低悪性11例) を対象とし、過去50年を、以下のA, B, C, Dの4期に分けて、治療法、治療成績の変遷について検討した。A期はHD-MTX療法導入前の1961年から1976年、B期はHD-MTXを導入した1977年から1989年、化学療法レジメンや手術方法の発展によりC期は1990年から1999年、D期は2000年から2010年とした。それぞれの期間における5年および10年の全生存率は、A期 7.1%, 0%, B期 47.6%, 42.9%, C期 73.3%, 60%, D期 78.1%, 78.1%であった。患肢の切離断率はA期71.4%, B期47.6%, C期 46.6%, D期 19.0%と、年代ごとに減少し、様々な技術を応用した再建術による患肢温存手術が主体となっていた。当科での過去50年の骨肉腫治療において、全生存率が向上し、生体材料や手術技術の進歩によって患肢温存手術が主体となっていることが確認された。

はじめに

骨肉腫は腫瘍性の骨・軟骨形成もしくは類骨形成を示す悪性腫瘍で、原発性悪性骨腫瘍の中では最も発生頻度が高い¹⁾。本邦では、年間新患数は200-300例程度と推計されている²⁾。かつて骨肉腫は最も予後不良な腫瘍のひとつであったが、1977年にメトトレキサート大量療法 (HD-MTX) が導入されてから、飛躍的に生存率が向上した^{2,4)}。その後、多剤併用療法の改良が行われ、近年ではHD-MTX、アドリアマイシン (ADM)、シスプラチン (CDDP)、イホスファミド (IFM) の4剤を中心としたプロトコルが開発され、生存率の向上に寄与するとともに、手術方法も、四肢切断から患肢温存手術が主体となり、生存者のQOLも改善してきている。

当科では、本邦でHD-MTXが可能となった1977年当初から、骨肉腫に対して系統的な術前および術後化学療法を行い、患肢温存をめざす手術治療を行ってきた^{4,5)}。今回、当科における過去50年間の骨肉

腫治療例を調査し、治療法、治療成績の変遷について検討した。

I 対 象

1961年から2010年までの過去50年間に、当科で治療した初診時に転移のない骨肉腫82例 (高悪性71例、低悪性11例) を対象とした。年齢は、中央値17.5歳 (6-77歳)、性別は、女性45例、男性37例、発生部位は、大腿骨51例、脛骨11例、上腕骨5例、骨盤4例、その他11例である。生存率は、Kaplan-Meier法により算出した。

II 結 果

1. 高悪性骨肉腫に対する化学療法の変遷と治療成績

高悪性骨肉腫に対する化学療法は、当科では1961年から1976年までは、シクロフォスファミド (CPA)、ADM、マイトマイシンC、5-フルオロウラシルなどが散発的に使用されていた。1977年からHD-MTXが導入され、ADMとの併用療法が主体

新潟県立がんセンター新潟病院 整形外科

Key words : 骨肉腫 (osteosarcoma), 化学療法 (chemotherapy), 患肢温存手術 (limb sparing surgery), 治療成績 (treatment outcome)

に行われた。1989年からはHD-MTX, ADM, CDDP, CPA,ブレオマイシン (BLM), アクチノマイシンD (ACT-D), ビンクリスチン (VCR) を組み合わせた多剤併用療法 (Rosen T12プロトコル) が導入された⁴⁾。しかし, 効果の根拠が乏しいCPA, BLM, ACT-D, VCRは次第に使用されなくなり, 1990年代は, HD-MTX, CDDP, ADMのdose intensityを高めるとともに, IFMをfirst lineに加えた治療が行われるようになった。1990年代は, これらのプロトコルの移行期であり, 現在は, HD-MTX, CDDP, ADR, IFMによる治療が主体となっている。以上の化学療法の変遷から, 過去50年間を, 以下のA, B, C, Dの4期に分けて全生存率 (OS) を検討した (図1)。A期はHD-MTX療法導入前の1961年から1976年, B期はHD-MTXを導入した1977年から1989年, 化学療法レジメンや手術方法の発展によりC期は1990年から1999年, D期は2000年から2010年とし

た。それぞれの期間における5年および10年のOSは, A期 7.1%, 0%, B期 47.6%, 42.9%, C期73.3%, 60%, D期 78.1%, 78.1%であった。

2. 高悪性骨肉腫の転移と局所再発

高悪性骨肉腫71例中, 転移をきたした症例は41例で, 初発転移部位は40例 (97.6%) が肺で, 1例 (2.4%) が腎であった。この腎転移例では, 剖検も行われたが, 肺転移は認められなかった。無増悪生存率 (PFS) は, 解析可能であった1990年以降のC期とD期の36例で調査したところ, 2年および5年のPFSはC期 73.3%, 60.0%, D期 74.5%, 57.0%であった。なお, 1990年以降の36症例のうち, 局所再発を生じたのは1例 (2.8%) であった。

3. 高悪性骨肉腫に対する切離断率と手術方法の変遷

AからD期における手術方法を表1, 切離断術の占める割合の推移を図2に示す。A期では, 切離断術が71.4%であったのに対し, B, C期では, 切離

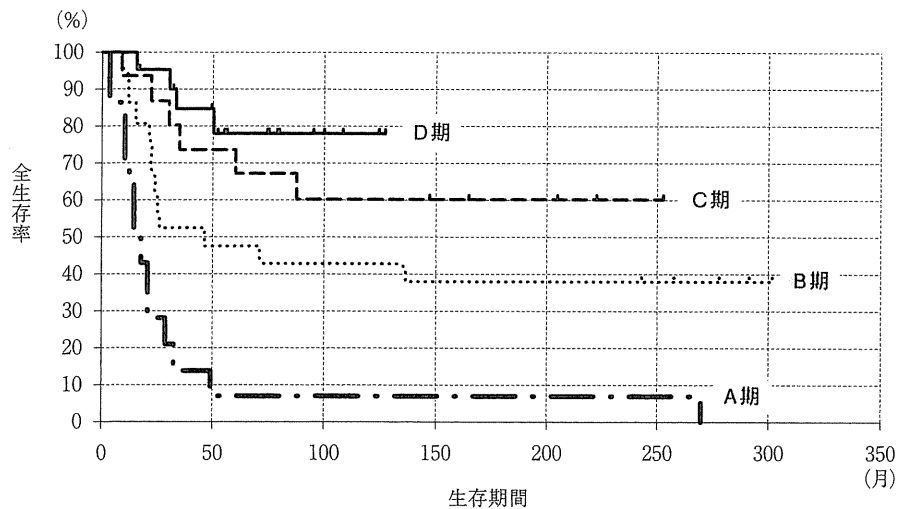


図1 骨肉腫生存率の推移

A期: 1961-1976年, B期: 1977-1989年, C期: 1990-1999年, D期: 2000-2010年

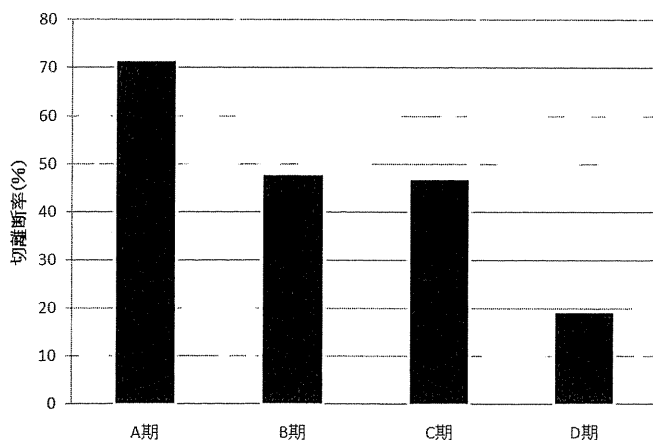


図2 切離断率の推移

表1 時期別手術内容

A期	切離断	10
	手術なし	3
	人工大腿骨スペーサー	1
	計	14
B期	切離断	10
	人工大腿骨スペーサー	5
	人工関節置換術	2
	自家骨移植	2
	two stage operation	2
	計	21
C期	切離断	7
	人工関節置換術	6
	体外照射骨	1
	スペーサー	1
	計	15
D期	人工関節置換術	10
	切離断	4
	人工関節置換+血管再建	2
	切断・短縮再接着	2
	体外照射骨	1
	切除+遊離皮弁	1
	切除のみ	1
	計	21

断術はそれぞれ47.6%、46.6%と約半数の症例で患肢温存されるようになった。D期では、切離断術は19.0%にとどまり、患肢温存手術が主体となっていた。A、B期では、切除後の骨欠損部をとりあえず人工物のスペーサーで補填する手術が行われていたが、C期では、骨補填型人工関節置換術が汎用されるようになり、D期ではマイクロサージャリーによる血管再建を行った手術や延長型人工関節、体外自家照射骨を用いた再建など、様々な技術を駆使した患肢温存手術が行われた。

4. 肺転移に対する手術治療

肺転移をきたした40例中16例に外科的治療が行われた。この16例の手術後の生存率は、2年が59.3%、5年が30.5%であった。16例のうち、初診から肺転移手術までの期間が20か月以上経過していた5例に限ると、平均術後経過観察期間54.3か月（1-182か月）

において、死亡例は二次性白血病を発症した1例のみであった。

5. 低悪性骨肉腫の治療成績

低悪性骨肉腫の11例では、平均経過観察期間168か月（46-257か月）において局所再発例や遠隔転移例、原病による死亡例はなかった。切離断を行った症例はなく、四肢発生例では全例、患肢温存手術が行われていた（表2）。

表2 低悪性骨肉腫に対する手術内容

自家骨移植	4
切除	3
人工骨頭・人工関節	2
自家骨移植+同種骨移植	1
人工骨移植	1

計11

III 考 察

かつて、四肢発生の骨肉腫に対しては切断術が唯一の治療法であった。しかし、切断術を施行されても、大部分の患者は2年以内に肺転移を生じて死の転帰をとった。1970年代に入り、ADM、HD-MTX、CDDPなどの骨肉腫に有効な抗癌剤が登場し、強力な化学療法が行われるようになり、生存率が向上した^{2,3)}。当科では、1977年からHD-MTXとADMによる化学療法が導入され^{4,5)}、1977年以前には、10年OSは0%であったのが、1977年から1989年では42.9%と著明に改善した。1990年代には、原発巣の腫瘍細胞の増殖抑制や微小遠隔転移に対する効果を高める目的で、術前から多剤併用化学療法が行われるようになり、10年OSは60%まで向上し、さらに、2000年から2010年では78.1%に達した。本邦で多施設共同研究として行われたNECO-93JおよびNECO-95Jプロトコールでは、5年OSが77.9%であり⁶⁾、この結果と比較しても当科の治療成績は遜色ないものであった。

手術治療については、原発巣のコントロールが良好となったこと、切除縁の概念が確立してきたこと、生体材料（人工関節、人工骨など）の発達、血管移植や血管柄付き遊離移植におけるマイクロサージャリー技術の向上などにより、患肢温存手術の適応範囲が拡大している^{7,8)}。また、体外自家照射骨、パツール処理骨、液体窒素処理骨など、広範切除した腫瘍を骨ごと殺細胞処理して、腫瘍細胞を死滅させたうえで、体内に戻し患肢を再建するといういわゆる再生自家骨移植の有効性が明らかとなり、再建

術の重要なオプションの一つになっている⁸⁾。

当科の切離断率も1977年から1989年の71.4%から2000年から2010年では19.0%に減少し、現在では患肢温存手術が主流となった。骨肉腫は、関節近傍に発生することが多いため、広範切除後の再建術としては、骨補填型人工関節置換術が選択されることが多い。しかし、成長途上の小児では、脚長差が生じることや小さい人工関節では耐久性が乏しいことが問題となる。このため、人工関節導入当初は、腫瘍切除後に、一時的にスペーサーで補填し、脚長差を生じた時点で脚延長を行い、その後、人工関節置換術を行うという、two stage operationが成長期の患者に対して行われた^{8,9)}。近年では、成長に合わせて、少しずつ延長できる延長型人工関節が開発され、当科でも使用されている(図3)。また、腫瘍が関節の近傍に存在し、なおかつ重要な血管を巻き込むような症例に対しても、血管移植を併用した人工関節を用いた再建も行われるようになり、人工関節置換術の適応範囲は拡大している。しかし、人工関節の場合は、長期的には、破損、摩耗、ゆるみが生じてしまい、再置換が必要になる可能性があることが問題である。今後、長期生存例が増加すれば、人工関節のトラブルに対する処置が増加することが予想される。

再生自家骨移植については、当科では、原則として関節が温存できる骨幹部の症例に限り適応し、体外照射処理骨を用いて再建を行っている(図4)。再生自家骨移植の利点は、もともと摘出した骨が存在していた部位に戻すので適合性がよいこと、同種骨移植では心配される感染や拒絶反応がないこと、いったん骨癒合してしまえば、自分の骨として再生され、永続的な強度も期待できることである¹⁰⁾。欠点としては、関節軟骨を含む切除例では、体外照射を行うと関節の変形による機能障害をきたす可能性が高いこと、骨癒合まで時間がかかることなどであり、骨癒合を促進するために、血管柄付骨移植を併用している。

骨肉腫は肺に初発転移することが多く、当科の症例でも、初発転移部位は肺が41例中40例(97.6%)と、圧倒的に多かった。肺以外が初発転移部位であったのは腎転移の1例のみ(2.4%)であった。肺転移例に対しては、40例中16例に外科的治療が行われた。従来から報告されているように、肺転移発症までの期間が長いほど予後が良い傾向が見られた¹¹⁾。その他にも、転移の個数、サイズなどが予後因子とされているが、肺転移をきたしても、長期生存する可能性は十分にあるので、予後因子を勘案しながら、呼

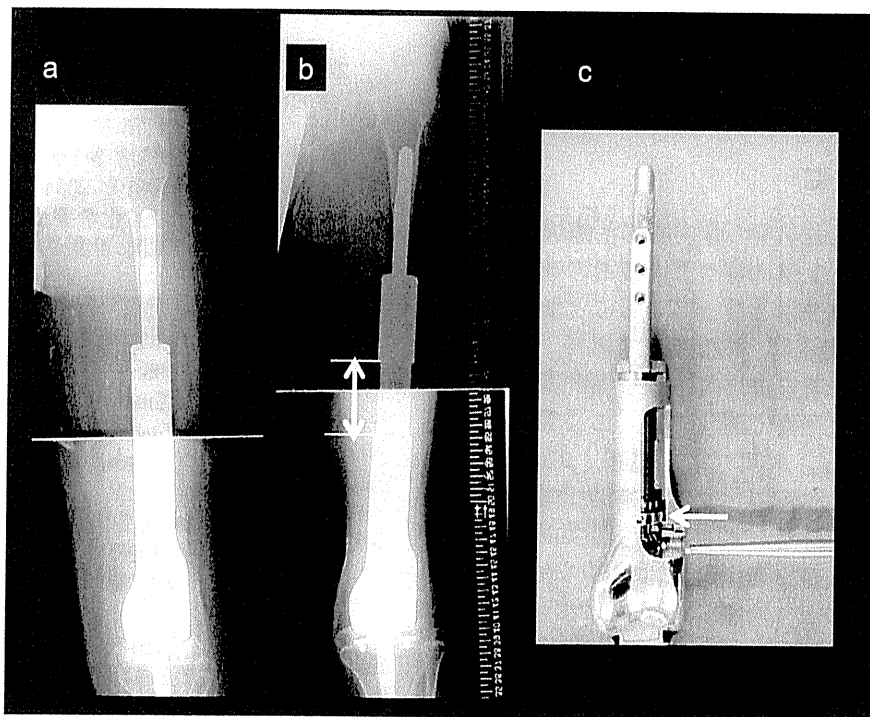


図3 延長型人工膝関節置換術例(12歳 男)

- 12歳時に左大腿骨骨肉腫に対して、広範切除および延長型人工膝関節置換術を行った。
- その後、身長伸びに合わせて少しずつ人工関節も延長した。12歳時には身長150.0cmだったが、最終延長を行った19歳時には179.3cmとなり、人工関節の総延長は84mmであった(両矢印の範囲)。
- 延長型人工関節は、大腿部に小切開を加え、ドライバーで人工関節のギア(矢印)を回転させることによってtelescope(望遠鏡)のように延長できる。