

Title	Ewing肉腫の治療後の変化の検討
Author(s)	江原, 茂
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(8), p. 928-937
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17055
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Ewing 肉腫の治療後の変化の検討

マサチューセッツ総合病院放射線科
(現在：岩手医科大学医学部中央放射線部)

江 原 茂

(平成元年10月26日受付)

(平成2年1月16日最終原稿受付)

Ewing Sarcoma: Changes After Radiation and Chemotherapy

Shigeru Ehara

Department of Radiology, Massachusetts General Hospital

(Present address: Center for Radiological Science, Iwate Medical University School of Medicine)

Research Code No. : 505

Key Words : Ewing sarcoma, Radiation osteitis,
Radiation induced neoplasm

We retrospectively studied 52 cases of Ewing sarcoma to elucidate the pattern of healing and/or recurrence after radiation and chemotherapy. Persistent soft tissue mass was a sign of failure to respond to therapy. Repair or healing of lytic or blastic bone changes were slow and often minimal, and usually bone changes became gradually stable over 3 years. After bone changes became stable, localized new bone changes represented recurrence or secondary malignant neoplasms.

はじめに

Ewing 肉腫は、青年期に好発する骨、軟部組織の悪性腫瘍である。かつては、きわめて予後が不良とされてきたが、放射線および多剤併用による化学療法の発達により、近年非常な予後の改善がみられている^{1)~4)}。治療後の Ewing 肉腫の変化を放射線学的に追跡し、それを正確に把握することは、Ewing 肉腫の治療を行ううえで、きわめて重要である。

Ewing 肉腫の原発巣の放射線、化学療法後の変化を、放射線診断学的に追跡し、検討を加えたので、ここに報告する。

対象と方法

過去20年間にわたり診断、治療された Ewing 肉腫のうち、治療後6カ月以上にわたって X 線検査上で追跡のなされた52例を対象とした。52例の内訳は、男性26例、女性26例で、診断時の年齢は、

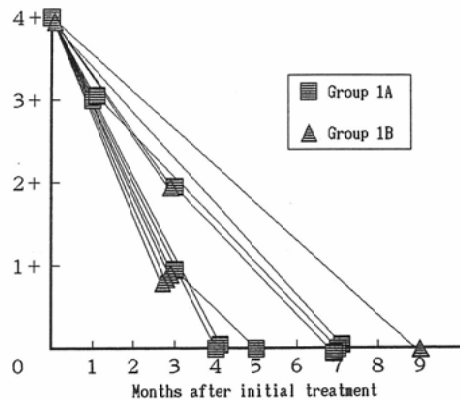
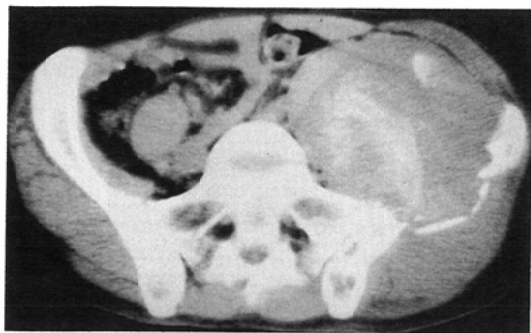
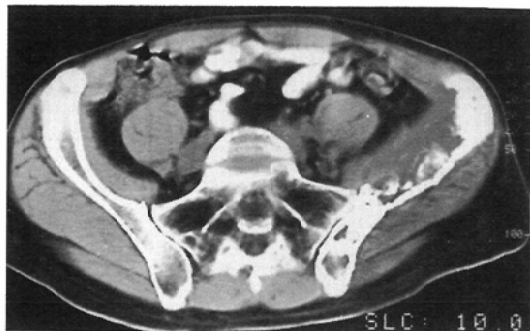


Fig. 1 Change in the size of the soft tissue mass after treatment in Group 1 (4+ : soft tissue mass before treatment ; 3+ : minimal reduction in size, 70~80% of the initial size ; 2+ : significant reduction in size ; 1+ : minimal residual mass, less than 20% ; 0 : no detectable mass)



A



B

Fig. 2 Ewing sarcoma of the left ilium (25 year old male)

2A : CT scan of the pelvis revealed a large soft tissue mass with calcification and destruction of the ilium. Radiation (54Gy) and chemotherapy (adriamycin, cyclophosphamide) were performed.

2B : CT scan taken 9 months later. Significant regression of the soft tissue mass and partial healing and remodelling of the ilium were identified.

6歳から42歳，追跡期間は7カ月から13年（平均3年8カ月）である。原発巣の部位は，腸骨10例，大腿骨9例，脛骨6例，腓骨5例，仙骨4例，肋骨4例，骨外軟部組織4例，上腕骨2例，坐骨1例，恥骨1例，尺骨1例，鎖骨1例，中足骨1例，足指骨1例，下顎骨1例，頸椎1例である。

放射線治療は，化学療法と外科的切除が行われた2例を除く50例で行われ，病巣線量は，40Gyから68Gyであった。Vincristin, cyclophosphamide, adriamycin, actinomycin D等を主体とする化学療法が全例で行われた。原発巣の外科的切除は，23例で行われた。

52例の症例は，その治療に対する反応に基づき，3群に分けられた。第1群は，局所治療成功群で，放射線，化学療法終了後2年以上の完全寛解例(1A群)，及び原発巣切除により組織的に病巣の壊死が確認された例(1B群)を含めた。なお，2年以上の完全寛解の後に原発巣が切除された症例は，1A群に含めた。第2群は，局所治療不成功群で，臨床的に腫瘍の退縮をみなかった例(2A群)，及び原発巣の切除時に組織学的に病巣の残存が確認された例(2B群)を含めた。2B群は，放射線，化学療法への反応が不十分だったもので，原発巣の切除により長期生存するものが含まれている。上記のいずれにもあてはまらない例を，第3群，

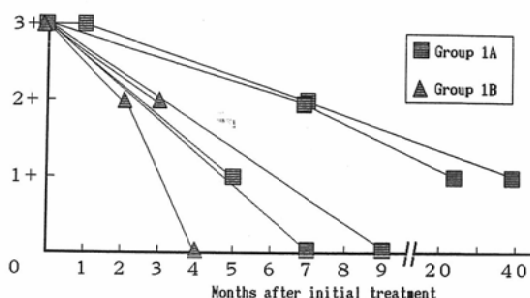


Fig. 3 Change in the periosteal reaction after treatment in Group 1 (3+ : active periosteitis, spiculated, laminated, or linear ; 2+ : non-active periosteal change, dense bone apposition ; 1+ : residual periosteal irregularity ; 0 : no abnormality).

判定不能群に含めた。第3群の多くは，原発巣の縮小はみられたものの，遠隔転移の進展により，比較的早期に死亡したものである。

CT, MRも含めたX線検査について，軟部組織腫瘍の大きさ，骨膜反応の性質，広がり，破壊性あるいは硬化骨性骨病変の経時的変化を調べた。

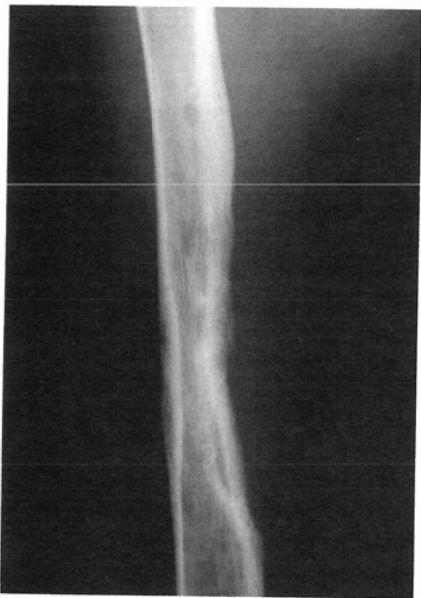
結果

対象となった52例の治療結果による分類は，次の通りである。

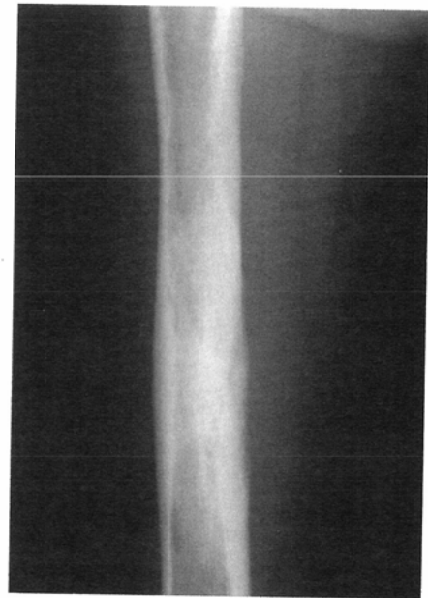
第1群 局所治療成功群	23例
1A群	13例



A



B



C

Fig. 6 Ewing sarcoma of the right femur (9 year old female)

6A : Saucerization of the medial margin of the cortex and a large soft tissue mass were seen. Periosteitis was minimal. Radiation (56.8Gy) and chemotherapy (vincristin, cyclophosphamide, adriamycin) were started.

6B : 9 months after the initial treatment. Regression of the soft tissue mass and periosteal reaction was demonstrated. The cortex had been partially remodelled.

6C : 7 years after the initial treatment. There was minimal irregularity with sclerosis at the femoral shaft. This change had been stable for 4 years.



A



B



C

Fig. 7 Ewing sarcoma of the right ilium (15 year old female)

7A : Ill-defined sclerotic change and soft tissue mass at the right ilium. Radiation (63.7Gy) and chemotherapy were performed.

7B : 40 months after the initial treatment. Regression of the soft tissue mass was complete and remodelling of the sclerotic bone change was minimal.

7C : 23 months after Figure 7B. No significant interval change was identified. Blastic changes at the 5th lumbar vertebra and the sacrum represented metastases.

上にわたって徐々に病像が固定化する例が生存例5例中全例にみられた。

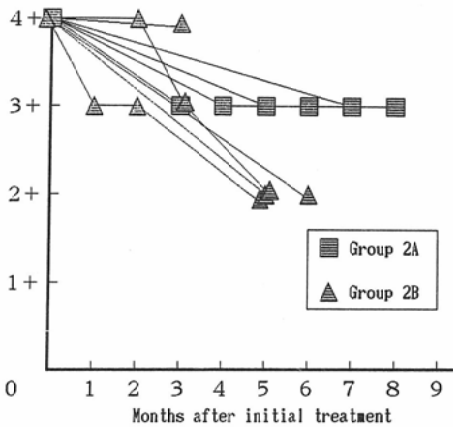
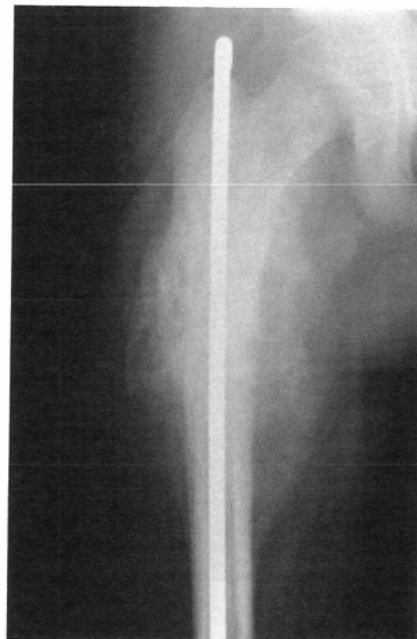


Fig. 8 Change in the size of soft tissue mass after treatment in Group 2 (same as Fig. 1).

第2群17例中15例において、治療前後の変化が評価できた。他の2例は治療開始後早期に原発巣が切除されたため、十分な経時的変化が追跡できなかったものである。15例のうち、軟部組織腫瘍の十分な縮小がみられないものが9例あり、残存する軟部組織腫瘍が評価できる例全てにみられた (Fig. 8, 9)。また、“onionskin”あるいは“sunburst”等活動性病変を示唆する骨膜反応の持続したものが2例あった (Fig. 9, 10)。第2群では、追跡期間が短いため、骨病変の経時的変化は評価できなかった。局所再発は、第1群に属する10年間の完全寛解後に再発した1例を除く全例で、発症後2年以内に、骨変化が固定化する前に起こった。第1B群では、再発は、外科的切除部位に近接して起こった (Fig. 11)。1A群中2例において、放射線照射によると思われる骨肉腫の発生がみら



A



B

Fig. 9 Ewing sarcoma of the right femur (10 year old female).

9A: Permeative destruction, laminated periosteitis and soft tissue mass were evident. Radiation (62.9Gy) and chemotherapy (adriamycin, methotrexate) were started.

9B: 2 months later, pathologic fracture was transixed with an intramedullary rod. Spiculated periosteitis became more prominent. This patient demonstrated multiple skeletal metastases at this time, and died 5 months later.

れた。両者は、治療終了後それぞれ5年と6年の完全寛解の後に照射野内より発生したものであり、いずれも新たな骨破壊の進行としてみられた

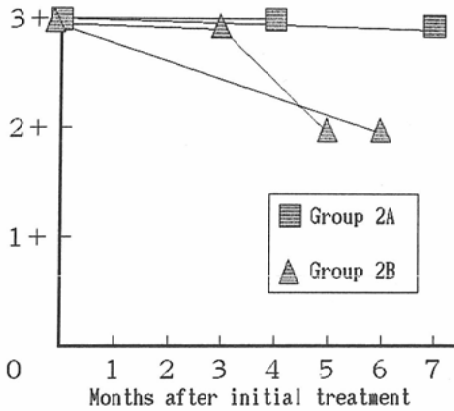


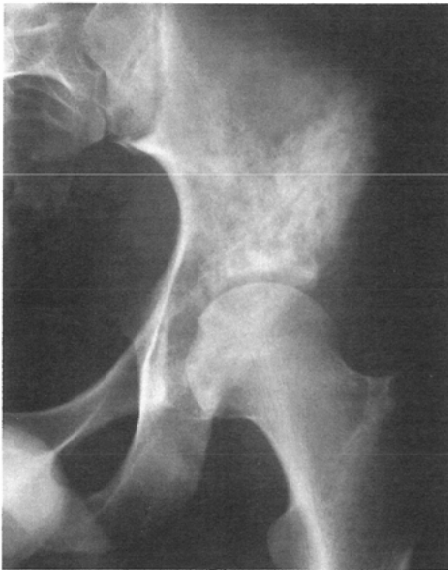
Fig. 10 Change in the periosteal reaction after treatment in Group 2 (same as Fig. 3)

(Fig. 12). また、同様の変化は、10年の完全寛解後の再発例にもみられた。

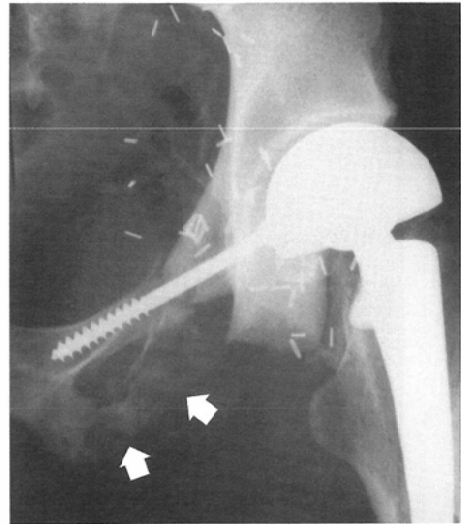
考 察

Ewing 肉腫は、長管骨骨幹部の骨髓より発生する極めて浸潤度の高い病変として特徴づけられるが、X線像は極めて多様である。Reinusらは、その所見を次の様にまとめた⁵⁾。辺縁の不整な骨破壊(96%)、軟部組織浸潤(80%)、laminated periosteitis (57%)、骨硬化(40%)、spiculated periosteitis (28%)、骨皮質の肥厚(21%)、骨皮質破壊(19%)、純粋な骨破壊(19%)、病的骨折(15%)、嚢腫状変化(12%)、軟部組織石灰化(9%)、皮質の saucerization (6%)、honeycomb pattern (6%)、geographic pattern (4%)。

Ewing 肉腫の治療としては、現在放射線と多剤併用による化学療法が、最も広く行われている^{1)~4)}。局所治療に十分反応しない例においては、



A



B

Fig. 11 Ewing sarcoma of the left ilium (18 year old male)

11A: Ill-defined mixed lytic-blastic change at the ilium and the acetabulum. Two months after radiation (42Gy) and chemotherapy (cyclophosphamide, adriamycin), resection of the left ilium and reconstruction with allograft and bipolar endoprosthesis were performed. Histological examination showed 50% viable tumor cells with muscular invasion.

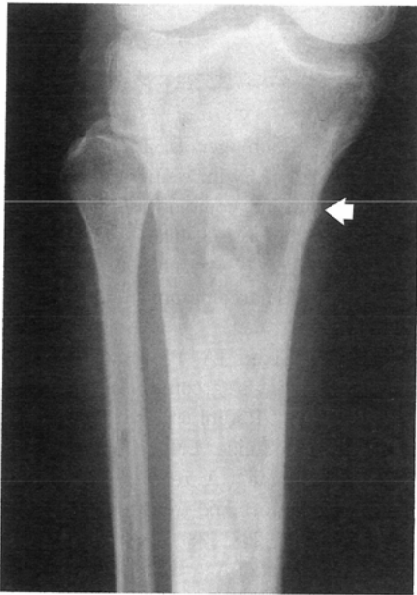
11B: 5 months after the surgery, a recurrent soft tissue mass at right groin and destruction of the left pubic ramus (arrows) were identified. Biopsy of the lesion confirmed recurrent Ewing sarcoma.



A



B



C



D

Fig. 12 Osteosarcoma after the treatment of Ewing sarcoma (male, 12 years old when diagnosed initially)
 12A: Predominantly blastic change with laminated periosteal reaction was seen. Cortical defects at the lateral aspect of the cortex were due to previous biopsy. Radiation (66Gy) and chemotherapy (vincristin, cyclophosphamide, adriamycin) were performed.
 12B: 3 years after the initial treatment. Cortical thickening and medullary calcification consistent with osteonecrosis were identified.
 12C: 27 months after Figure 12B. Newly developed radiolucency with pathologic fracture (arrow).
 12D: Anteroposterior tomogram confirmed osteolytic change at the proximal shaft of the tibia. Histologically it was osteosarcoma. Calcifications in the medullary canal represent dystrophic calcification due to the previous radiation.

外科的切除が考慮されるが、その一般的適応には未だ議論の余地がある。その予後因子については多くの研究があるが、末梢に発生したもの程、予後が良いと考えられている⁶⁾。また、LDHのレベルも一つの予後因子と報告されているが、これらはむしろ原発巣の大きさを反映しているのかもしれない⁶⁾。また、Mandenhallらは、骨外の軟部組織腫瘍の広がり方を重要な予後因子と考えた⁷⁾。

骨腫瘍一般の治療後の病変像は、骨病変自体の退縮と、宿主側の骨修復の治療効果としての促進と副作用としての減弱のバランスにより成り立っている。具体的には、軟部組織に進展した腫瘍は縮小し、骨膜反応は時に一過性に著明になるが、全般的には沈静化に向かう。これらの変化は、本研究でみられたように著しく、治療効果の判定に優れた指標である。それに対して、骨病変の修復の程度は、病変の大きさと宿主の修復能力により、多様であるが、多くの場合極めて不完全な修復に終わる。

本研究においては、軟部組織腫瘍、骨膜反応、骨自体の変化の3つを指標としたが、いずれも治療開始後3ないし4カ月で変化が出現し始めた。しかし、その変化の速度と程度には差があり、軟部組織腫瘍の縮小が最も速く著明であり、7ないし9カ月で20%以下の大きさに縮小した。骨膜反応の変化も、それと同程度に速いものの、骨皮質表面の不整像として長期残存するケースが多くみられた。骨皮質自体の変化は、極めて緩徐で軽度であり、治療後3年までに不完全な修復のままに、病像が固定化する傾向があった。Taberらは、M. D. Anderson Hospitalでの35例の経験に基づき、1年程度で完全な治癒が明らかとなること、そしてX線所見上の変化は、いかなる段階でも固定化しようと述べているが⁸⁾、上記の結果は、それと一致するものである。局所治療不成功群では、軟部組織腫瘍の持続が、活動性病変の存在を示す極めて特異的な徴候であった。

放射線治療後における二次性悪性腫瘍の発生は、永く知られた現象である。De SantosとLibshitzは、その診断基準を、(1) 一次性腫瘍と二次性腫瘍が組織学的に異なること、(2) 照射野内に

発生すること、(3) 長期の無症状の潜伏期があること、(4) 組織学的に確診がついていること、以上の4項をあげている⁹⁾。本シリーズの2例は、それらに合致している。いずれも、X線所見としては、病像の固定化の後の局所的な骨破壊としてみられた。また、Ewing肉腫では、5ないし10年後に再発をきたすことがあり、病像の固定化の後に見られる急激な変化は、二次性悪性腫瘍あるいは再発を疑わなければならない。

まとめ

以上をまとめると、次の2点になる。

1) Ewing肉腫の治療効果は、3ないし4カ月で現れるが、軟部組織腫瘍、骨膜反応、骨変化の順で変化の速度が遅くなり、変化の程度も軽度になる。前2者においては、1年以内に、治療効果が明らかとなる。

2) 骨変化が固定化した後の新たな変化は、二次性悪性腫瘍あるいは再発を示唆する。

稿を終えるにあたって、グラフの作成に御協力頂いた岩手医大放射線部佐々木真理先生に感謝致します。

文献

- 1) Tepper J, Glaubinger D, Lichter A, et al: Local control of Ewing's sarcoma of bone with radiotherapy and combination chemotherapy. *Cancer* 46: 1969-1973, 1980
- 2) Razak A, Perez CA, Tefft M, et al: Intergroup Ewing's sarcoma study. *Cancer* 46: 516-521, 1980
- 3) Brown AP, Fixen JA, Plowman PN: Local control of Ewing's sarcoma: An analysis of 67 patients. *Brit J Radiol* 60: 261-268, 1987
- 4) Dougaard S, Sunde LM, Kamby C, et al: Ewing's sarcoma: A retrospective study of prognostic factors and treatment results. *Acta Oncol* 26: 281-287, 1987
- 5) Reinus WR, Gilula LA: IESS Committee. Radiology of Ewing's sarcoma: Intergroup Ewing's sarcoma study (IESS). *RadioGraphics* 4: 929-944, 1984
- 6) Glaubinger DL, Makuch R, Schwarz J, et al: Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 45: 2213-2219, 1980
- 7) Mandenhall CM, Marcus RB, Enneking WF: The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing sarcoma. *Cancer* 51: 913-917,

- 1983
- 8) Taber DS, Libshitz HI, Cohen MA: Treated Ewing sarcoma. AJR 140: 753-758, 1983
- 9) DeSantos LA, Libshitz HI: Growing bone and radiation induced neoplasia. (In) Libshitz HI ed: Diagnostic roentgenology of radiation change. 160-162, 1979, Williams & Wilkins, Baltimore
-