

Joni Serlo, Ilkka Helenius, Kim Vettenranta, Tom Böhling, Hannu Aro,
Anna-Stina Jääskeläinen ja Maija Tarkkanen

Ewingin sarkooman diagnostiikka ja hoito

Ewingin sarkooma on harvinainen, yleensä nuorten potilaiden pahanlaatuinen kasvain. Se on osteosarkooman jälkeen toiseksi yleisin lasten ja nuorten luihin liittyvä sarkooma. Noin kolmasosa Ewingin sarkoomista sijaitsee pehmytkudoksissa ja yli puolet vartalon alueella. Viiden vuoden elossaolo-osuudet ovat väestöpohjaisten tutkimusten mukaan noin 60–70 %. Ennuste on huonompi, jos potilaalla on toteamisvaiheessa etäpesäkkeitä tai jos kasvain ei reagoi suotuisasti solunsalpaajiin. Menestyksenkäs hoito vaatii pitkän solunsalpaajahoidon ja useimmiten paikallishoidon leikkauksella, jota voidaan täydentää sädehoidolla.

Ewingin sarkooma on harvinainen luun tai pehmytkudoksen sarkooma, ja tyypillinen potilas on lapsi tai nuori. Molekyyligeneettisenä tunnuspiirteenä ovat spesifiset translokaatiot, jotka yhdistävät jonkin ETS-ryhmän geeneistä *EWS*- tai harvoin *FUS*-geeniin (1). Näistä translokaatioista tavallisin (yli 85 %) on t(11;22)(q24;q12), jonka seurauksena syntyy *EWS-FLI1*-proteiinia koodaava fuusiogeeni. Toiseksi tavallisin tunnetuista mutaatioista on *EWS-ERG* (noin 10–15 %), muut tunnetuista mutaatioista, esimerkiksi *EWS-FEV*, *EWS-ETV1* ja *EWS-ETV4*, ovat varsin harvinaisia (1). *EWS-FLI1* toimii paitsi aktiivisena transkriptiotekijänä, myös monilla muilla tavoin. Se häiritsee muun muassa epigeneettistä säätelyä, RNA:n silmukointia ja mikro-RNA:n säätelyä (1). Translokaatio yksinään ei kuitenkaan saa aikaan solun muuttumista syöpäsoluksi, vaan Ewingin sarkooman syntyy vaaditaan muitakin mutaatioita (2).

Vieläkään ei ole täysin selvää, mistä solutyypistä Ewingin sarkoomat ovat lähtöisin. Niiden uskottiin pitkään olevan neuroektodermaalista alkuperää, sillä solutasolla voidaan havaita merkkejä neuraalisesta erilaistumisesta. Ewingin sarkooma voi olla lähtöisin myös mesenkymaalaisista kantasoluista (2). Vaikka toteamishetkellä etäpesäkkeitä ei olisikaan havaittavissa, on kasvainsoluja muualla elimistössä mikro-

etäpesäkkeinä eikä pelkkä paikallishoito riitä. Kliinisesti paikallista tautia sairastavista noin 30 %:lla voidaan todeta syöpäsoluja verenkierrossa tai luuytimessä (3). Lisäksi historiallinen tieto tukee käsitystä mikrometastasoinnista, sillä ennen nykyisiä solunsalpaajahoidoja vain noin 10 % potilaista parani kirurgisella hoidolla (4). Levinneisyystutkimuksissa osoitettavia etäpesäkkeitä on noin 25–35 %:lla potilaista (5–7).

Epidemiologia

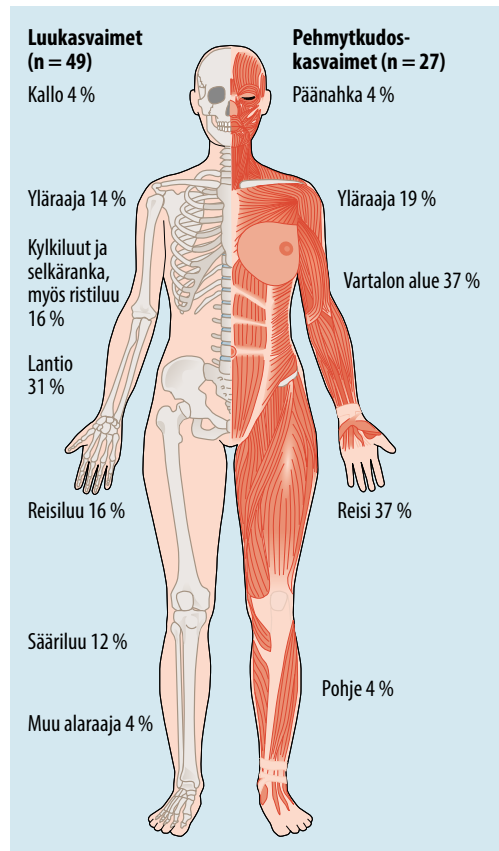
Ewingin sarkoomalle altistavia geneettisiä poikkeavuuksia tai muita selkeitä altistavia tekijöitä ei ole löydetty. Länsimaissa luun Ewingin sarkooman vuosittainen ilmaantuvuus on noin kolme uutta tapausta miljoonaa lasta ja nuorta kohden (8,9). Täysi-ikäisten ja erityisesti yli 40-vuotiaiden Ewingin sarkoomat ovat varsin harvinaisia, mutta tapauksia on kaikissa ikäryhmissä (6). Ilmaantuvuus on suurin noin 15 vuoden iässä (9). Noin kolmasosa kaikista tapauksista on pehmytkudoskasvaimia, ja nämä potilaat ovat keskimäärin jopa kymmenen vuotta vanhempia kuin luun Ewingin sarkoomaa sairastavat (6). Suomalaisessa aineistossa, joka käsitti niin luun kuin pehmytkudoksenkin kasvaimet, löydettiin 20 vuoden ajanjaksolta 76 potilastapausta (7).

Oireet, löydökset ja diagnostiikka

Tavallisimmat oireet ovat kipu ja kyhmy, alaraajojen ja lantion kasvainten yhteydessä joskus ontuminen (10). Yleisoireet kuten kuumeilu ovat myös melko tavallisia ja saattavat olla diagnostiikan kannalta harhaanjohtavia. Kasvaimen sijainnin ja kasvun mukaisesti voi ilmetä neurologisia oireita, erityisesti selkärangan kasvainten yhteydessä. Patologiset murtumat ovat kuitenkin harvinaisia. Luun Ewingin sarkoomista noin puolet sijaitsee vartalon ja lantion alueella, näistä jälkimmäinen sijainti on tyypillisin (KUVA 1) (7,11). Seuraavaksi tyypillisimpiä paikkoja ovat reisi-, sääri- ja olkaluu (11). Pehmytkudoskasvaimista vielä suurempi osa on vartalon alueella, ja raajoissakin ne sijaitsevat useammin proksimaalisesti (5,12). Kasvaimet voivat toteamisvaiheessa olla hyvinkin kookkaita.

Röntgenkuvissa luun Ewingin sarkooma näkyy useimmiten lyyttisenä, epätarkkarajaisena muutoksena, mutta myös skleroottinen ilmiö on mahdollinen (KUVA 2) (13). Luukalvoreaktiot, esimerkiksi ”sipulinkuorirakenne”, ovat tavallisia ja kertovat kasvaimen nopeasta kasvusta. Kuvantamisen kulmakivenä toimii niin luun kuin pehmytkudoksenkin kasvainten osalta magneettikuvaus. Sillä nähdään parhaiten kasvaimen rajat, kasvu luuytimeen, mahdolliset muut pesäkkeet ja pehmytkudososio, joka myös luun kasvaimissa on usein huomattava ja luussa sijaitsevaa osiota kookkaampi (13). Tietokonetomografia (TT) voi täydentää luukasvainten diagnostiikkaa.

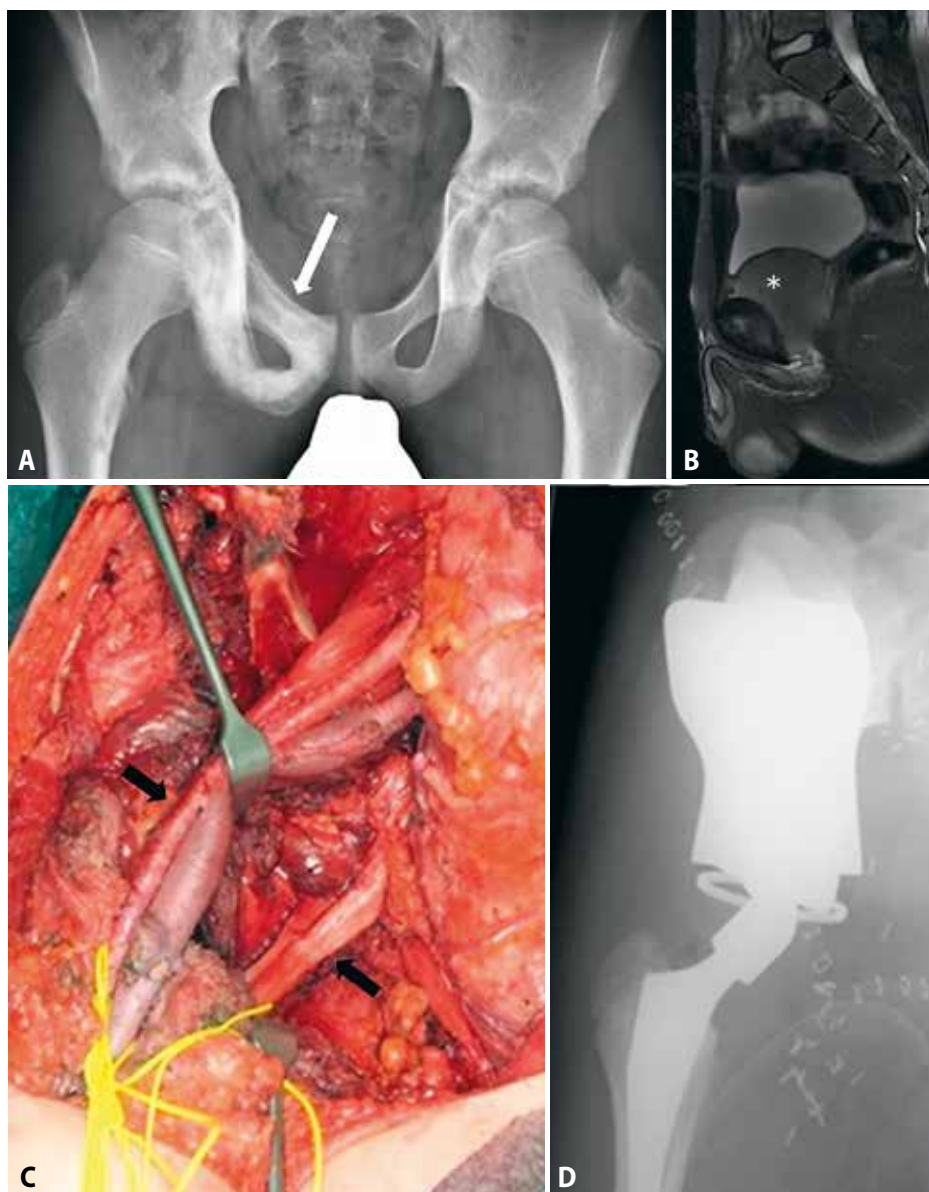
Diagnoosi perustuu paksuneula- tai avoimena biopsiana otettuun kudoksenäytteeseen. Kaikukuvaus-, magneettikuvaus- tai TT-ohjattu paksuneulabiopsia on pääosin syrjäyttänyt avoimen biopsian ja turvaa yleensä edustavan näytteen ja diagnoosin saamisen mini-invasiivisesti (14). Mikäli histologisen diagnoosin ja kliinisen kuvan kesken jää epäsuhtaa, täytyy biopsia uusia ja harkita avointa biopsiaa. Tavanomaisen histopatologisen diagnostiikan lisäksi kaikista Ewingin sarkoomista tulee tehdä molekyylogeneettinen tutkimus tyyppitranslokaatioiden toteamiseksi (KUVA 3). HUSLABin patologian linjalla tehdään ensin fluoresoiva in situ -hybridisaatio (FISH), jolla etsitään ta-



KUVA 1. Suomalaispotilaiden Ewingin sarkoomien sijainti vuosina 1990–2009 (7).

vallisinta EWS-FL11-mutaatiota. Jos tulos jää negatiiviseksi, voidaan käyttää muita tyyppitranslokaatioita, esimerkiksi käänteiskopiointi-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) tai rinnakkaissekvensointia (NGS). Periaatteessa kaikista Ewingin sarkoomista pitäisi voida todeta jokin tyyppimutaatioista. Joskus diagnoosi tehdään kliinisen kuvan sekä histologisen ja immunohistokemiallisen kuvan perusteella, vaikkei mutaatiota löydykään.

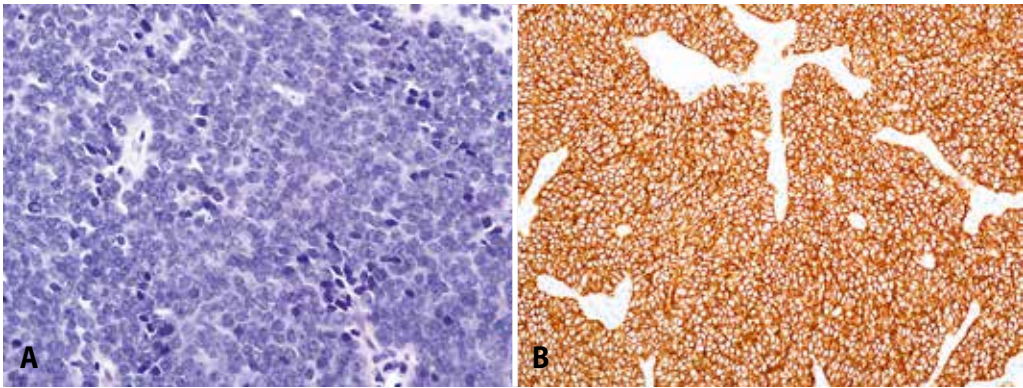
Biopsia täytyy suunnitella siten, että biopsiakanava pystytään poistamaan kasvaimen poistamisen yhteydessä. Oleellista onkin, että kudoksenäyte otetaan sairaalassa, jossa on riittävä kliininen, radiologinen, histopatologinen ja molekyylogeneettinen diagnostiikan asiantuntemus. Suomessa tämä tarkoittaa yliopistosairaloita, joissa toimivat luukasvain- ja sarkoomaryhmät koordinoivat sarkoomapotilaiden diagnostiik-



KUVA 2. Kaksitoistavuotiaan pojan lantion oikean puoliskon Ewingin sarkooma. A) Röntgenkuvassa erottuu lonkkamaljassa sekä häpy- ja istuinluussa skleroottinen ja epätarkkarajainen muutos. Ylähaarassa nähtävissä myös luukalvoreaaktiota (nuoli). B) Magneettikuvauksessa paljastuu kasvaimen kookas pehmytkudososio, joka työntyy taaksepäin luun ja virtsarakon väliin (tähti). C) Leikkauksen aikana otettu kuva muutoksen laajan poiston jälkeen. Kasvain on poistettu kokonaisuudessaan, ja sen mukana lonkkamalja, istuinluu ja häpyluu. Raajan säästävä poisto on mahdollinen, sillä suuret alaraajaan menevät hermot ja verisuonet (nuolet) on pystytty säästämään. D) Leikkauksen jälkeisessä röntgenkuvassa näkyy lantion poistetun osan ja lonkkanivelen korvaava kasvaintekonivel. Kuvat: Ilkka Helenius.

kaa ja hoitoa. Väärin otettu tai tulkittu kudosa-näyte saattaa johtaa diagnoosin ja hoidon vii-västyymiseen sekä vaikeuttaa optimaalisen hoi-don toteutusta. Erityisen vaativia tilanteita ovat patologiset murtumat, joita epäiltäessä tulisi

pikimmiten olla yhteydessä yliopistosairaalan luukasvain- ja sarkoomaryhmään, sillä hoito il-man oikeaa diagnoosia johtaa helposti tilantee-seen, jossa raajan säästävä kirurgia ei enää ole mahdollista.



KUVA 3. Histologisesti Ewingin sarkooma muodostuu niukkasolulimaisista pyöreätumaisista soluista, jotka eivät muodosta rakenteita. Immunohistokemiallisesti kasvainsolut ovat positiivisia muun muassa CD99- ja FLI1-vasta-aineilla, mutta nämä eivät ole spesifisiä, joten diagnoosi pyritään aina varmistamaan molekyyli-geneettisin menetelmin. A) Hematoksyliini-eosiinivärjäys (400-kertainen suurennos). B) Immunohistokemiallinen CD99-värjäys (200-kertainen suurennos).

Luun Ewingin sarkooman tärkeimpiä erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat erityisesti osteosarkooma ja osteomyeliitti. Jälkimmäisen osalta erotusdiagnostiikka voi olla erityisen haastavaa, varsinkin jos oirekuvaan kuuluu kuumeilua ja yleisoireita. Erityisesti yli 40-vuotiaiden potilaiden muiden syöpien etäpesäkkeet ja myelooma ovat tavallisempia kuin luiden primääriset sarkoomat. Pehmytkudoksen Ewingin sarkoomien ja muiden pehmytkudossarkoomien erotusdiagnostiikka on oleellista. Hyvänlaatuisista erotusdiagnostisista vaihtoehdoista on muistettava muun muassa paiseet ja luutuva lihastulehdus.

Levinneisyystutkimuksina potilaista tutkitaan käytännössä aina rintakehän TT ja luustokartta. Aikuispotilaiden TT otetaan usein koko vartalosta, lasten TT taas voidaan korvata magneettikuvauksella. Fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT:tä (FDG-PET-TT) voidaan käyttää korvaamaan TT ja luustokartta.

Hoito ja seuranta

Paikallinen tauti. Suomessa noudatetaan kansainvälisiä ja yhteispohjoismaisia hoitolinjoja, joiden kulmakivi on solunsalpaajahoido. Sitä annetaan ensin paikallishoitoa edeltävänä induktiohoitona, yleensä noin 3–4 kuukauden ajan, minkä jälkeen liitännäishoitoa jatketaan vielä usean kuukauden ajan. Useimmiten hoito

kestää 10–12 kuukautta. Nykyisin tavallisimmat hoito-ohjelmissä käytettävät solunsalpaajat ovat vinkristiini (V), doksorubisiini (D), ifosfamidi (I), syklofosfamidi (C), etoposidi (E) ja osin daktinomysiini. Tavallisimpia akuutteja ongelmia ovat luuydinlama ja siihen liittyvät neutropeeniset infektiot, kuumeilu, limakalvovauriot ja pahoinvointi (15). Lisäksi hoitoihin liittyy sydän-, munuais- ja hermovaurioiden riski (15). Pitkäaikaishaitoista on huomioitava erityisesti doksorubisiiniin liittyvät sydänvauriot (16).

Paikallishoidon tarkoitus on vähentää kasvainsolumassaa ja estää taudin paikallinen eteneminen. Paikallishoidon laatu riippuu kasvaimen sijainnista ja kasvusta suhteessa viereisiin hermo- ja verisuonirakenteisiin sekä potilaan muusta terveydentilasta. Yleisimmin pyritään kirurgiseen kasvaimen laajaan en bloc -resektioon, sillä siihen liittyy vähäisempi paikallisen uusiutumisen riski (7,17,18). Kirurgisen poiston suotuisasta vaikutuksesta myös kokonaisennusteeseen on puoltavaa näyttöä (6). Valtaosa raajojen kasvaimista kyetään nykyisin poistamaan riittävän laajasti niin, että raaja säästyy (KUVA 2) (6,19). Poiston riittävälle laajuudelle eli terveen kudoksen marginaalille ei ole yksiselitteistä raja-arvoa. Yleisimmin pyritään laajaan poistoon siten, että myös kasvainta ympäröivä reaktiivinen kudos poistetaan kokonaan. Koska Ewingin sarkooma sijaitsee usein lantiossa

ja vartalon alueella, on tällaisten laajojen poistomarginaalien saavuttaminen kuitenkin usein vaikeaa.

Leikkauspreparaatista tutkitaan histologisesti marginaalien lisäksi vaste solunsalpaajahoitoon, joka määritetään sen perusteella, kuinka suuri osuus kasvainsoluista on eläviä. Jos leikkausmarginaali jää niukaksi tai solunsalpaajavaste todetaan huonoksi, suositellaan lisähoidoksi sädehoitoa (6,18,20,21). Mikäli kirurgista poistoa taas ei katsota lainkaan mahdolliseksi, voidaan sädehoitoa käyttää myös ainoana paikallishoitona. Paikallinen sädeannos on leikkaukseen liitettynä 42–54 Gy solunsalpaajahoitovasteen mukaan, kun taas ainoana paikallishoitona annos on 50–60 Gy (18,21). Sädehoitoa annetaan joko kahdesti (2 x 1,5 Gy) tai kerran päivässä kasvaimen sijainnin mukaan. Sädehoidon tulokset ainoana paikallishoitona verrattuna kirurgiseen hoitoon ovat useimmissa tutkimuksissa olleet jonkin verran huonompia (6,17). Lukuisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta on kuitenkin vaikeaa sulkea pois.

Kirurgiseen hoitoon liittyy huomattava komplikaatio- ja uusintaleikkauriski. Lyhyen aikavälin ongelmista infektiot ovat tavallisimpia, kun taas pitkällä aikavälillä riski uusintaleikkaukseen on erityisen merkittävä raajan säästävässä kirurgiassa, jossa rekonstruoidaan poistettua luuta tekonivelin tai luusiirtein (19). Kasvaintekoniveliin liittyy merkittävästi enemmän ongelmia kuin tavanomaisiin nivelrikon vuoksi asetettuihin proteeseihin (22). Taudista selviävät potilaat ovat usein nuoria ja heidän fyysisen toimintakykynsä vaatimustaso korkea, mikä asettaa erityisiä vaatimuksia tekonivelten osalta.

Mikäli vaste solunsalpaajiin osoittautuu huonoksi, potilaille voidaan harkita myös suuriannoksista solunsalpaajahoitoa autologisen kantasolusiirron turvin, mistä on saatu hyviä tuloksia (23). Tähän liittyy kuitenkin toksisten komplikaatioiden riski. Kaikissa tutkimuksissa suuriannoksisesta hoidosta ei ole todettu hyötyä, joten kyseessä ei ole standardihoito.

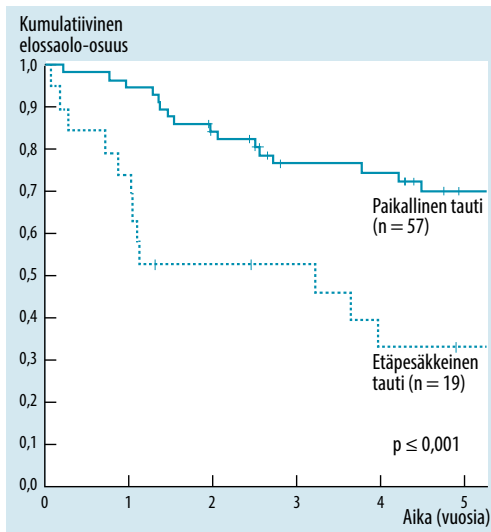
Etäpesäkkeisen taudinkin hoidon kulmakivi on solunsalpaajahoito, joka toteutetaan yleensä ainakin aluksi samoin kuin paikallisen

Ydinasiat

- ▶ Ewingin sarkooma on harvinainen, pääasiassa lasten ja nuorten luu- tai pehmytkudossyöpä.
- ▶ Diagnoosi perustuu kudostäyteeseen, joka tulee ottaa hoidosta vastaavassa yksikössä.
- ▶ Hoidon kulmakivi on solunsalpaajahoito, sillä pelkkä paikallishoito ei paranna potilasta.
- ▶ Paikallisen taudin yhteydessä viiden vuoden elossaolo-osuus on yli 70 %, mutta levinneen, huonosti hoitoon reagoivan tai uusiutuneen taudin yhteydessä selkeästi huonompi.
- ▶ Erityisesti lapset tai nuoret, joille on ilmaantunut kivulias patti tai kyhmy, kuuluu tutkia ja kuvantaa viivytyksettä.

taudin. Usein tarvitaan kuitenkin tavanomaisista poikkeavia hoitoja ja ainakin harkitaan suuriannoksista hoitoa varsinkin, jos tauti etenee hoitojen aikana (21). Solunsalpaajahoidon lisäksi sekä emokasvainta että etäpesäkkeitä voidaan hoitaa sädehoidolla, kirurgisesti tai näitä yhdistelemällä. Sekä emokasvaimen että etäpesäkkeiden paikallishoito vaikuttaa parantavan ennustetta, taustalla saattaa tosin olla valikoitumisharhaa (24). Yksittäisten keuhkoetäpesäkkeiden kirurgisesta poistosta on ilmeisesti hyötyä ainakin lapsipotilaille (25). Koko keuhkojen sädehoitoa voidaan harkita keuhkoetäpesäkkeiden täydentäväksi hoidoksi suotuisan solunsalpaajavasteen jälkeen.

Seuranta. Hoitojen jälkeen potilaita seurataan kymmenen vuoden ajan (21). Kahden ensimmäisen vuoden ajan uusiutumisriski on suurin, joten seurantakäyntejä on 2–3 kuu-kauden välein. Seurantakäynneillä on tärkeää pyrkiä toteamaan paitsi mahdollinen uusiutuminen mahdollisimman varhain, myös hoitoihin liittyviä pitkäaikaishaittoja. Esimerkiksi sydänlihaskasvaurion aiheuttama vajaatoiminta voi ilmaantua vielä vuosia hoitojen päättymisestä



KUVA 4. Suomessa vuosina 1990–2009 Ewingin sarkoomaa sairastaneiden potilaiden viiden vuoden elossaoloennuste. Tarkastelu sisältää kaikki eri hoito-ohjelmat. Etäpesäkkeisen taudin ennuste on huomattavasti huonompi (7).

(16). On myös muistettava, että taudista selvinneiden riski sairastua muihin vakaviin tautteihin, erityisesti sydän- ja verisuonitautteihin sekä muihin syöpiin, on lisääntynyt (26).

Yhtenäisiä käytäntöjä uusiutuneen taudin hoitoon ei toistaiseksi ole, ja ennustekin on melko huono, erityisesti jos tauti uusii alle kahden vuoden kuluessa hoitojen päättymisestä (27). Uusiutuneen taudin hoito harkitaan potilaskohtaisesti, muun muassa sen mukaan, onko kyseessä paikallinen vai etäpesäkkeinen uusiutuminen, mitä hoitoja aiemmin on annettu ja kuinka pian hoitojen loppumisesta tauti uusiutuu.

Ennuste. Ewingin sarkoomaa sairastavien potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on kaikki potilaat huomioon otettuna väestöpohjaisissa länsimaisissa aineistoissa nykyisin yli 60 %, ja kymmenen vuoden elossaolo-osuus noin 50–60 % (6,8). Suuressa vain luiden Ewingin sarkoomia koskevassa tutkimuksessa paikallista uusiutumaton ja etenemätöntä tautia sairastaneiden viiden vuoden elossaolo-osuus oli 55 %, mutta levinneen taudin yhteydessä vain 21 % (11). Suomalaisessa aineistossa, jossa kaikki paikallista tautia sairastavat potilaat otettiin huomioon, päätetapahtumatto-

man viiden vuoden elossaoloennuste oli 60 % (7). Erityisesti paikallisen taudin ennuste parani huomattavasti solunsalpaajahoidojen kehittymisen ja monialaisten sarkoomaryhmien työn myötä aina 1990-luvulle asti (8). Sittenkin kehitys on kuitenkin huomattavasti hidastunut.

Tärkein yksittäinen negatiivinen ennustetekijä on taudin levinneisyys toteamishetkellä. Suomalaisessa aineistossa levinnyttä tautia sairastavien viiden vuoden elossaoloennuste oli noin 30 % ja paikallista tautia sairastavien noin 70 % (KUVA 4) (7). Viiden vuoden elossaoloennuste on parempi, jos etäpesäkkeet sijaitsevat vain keuhkoissa (20–30 %) kuin jos ne sijaitsevat luustossa tai molemmissa (10–20 %) (6,11). Varsin tärkeä ennustetekijä on vaste solunsalpaajiin, sillä paikallista tautia sairastavien hyvän solunsalpaajavasteen saavien potilaiden viiden vuoden elossaoloennuste on jopa 90 % mutta huonon vasteen potilaiden selvästi huonompi (28). Ennustetta huonontavat myös kasvaimen suuri koko sekä sijainti vartalon alueella, lisäksi lasten ja nuorten ennuste on parempi kuin aikuisten (6,11).

Tulevaisuudennäkömät

Ewingin sarkoomaan pyritään aktiivisesti löytämään uusia hoitoja. Käynnissä olevista suurista kansainvälisistä monikeskustutkimuksista Euro-Ewing 2012 vertailee Euroopassa tavallisinta VIDE-induktiohoitoa Pohjois-Amerikassa käytettyyn VDC/IE-induktioon, ja osa potilaista satunnaistetaan saamaan muun hoidon lisäksi tsoledronaattia (29). Toisessa suuressa monikeskustutkimuksessa, Ewing 2008:ssa, vertaillaan suuren riskin potilaiden ja etäpesäkkeistä tautia sairastavien suuriannoksista hoitoa tavanomaiseen solunsalpaajahoittoon (30). Tässäkin tutkimuksessa osa tavanomaisen riskin potilaista saa tsoledronaattia.

Ewingin sarkooman molekyylogeneettisen perustan parempi ymmärrys on johtanut lukuisiin tutkimuksiin, joissa on pyritty löytämään täsmälääkkeitä. Tulokset ovat toistaiseksi olleet kliinisen sovellettavuutensa kannalta varsin niukkoja. Käynnissä on kuitenkin useita ensimmäisen ja toisen vaiheen tutkimuksia, joista toivotaan löytyvän uusia tehokkaita lääk-

keitä. Näiden lääkkeiden vaikutusmekanismeja ovat muun muassa EWS-FLI1-proteiinin kohdemolekyylihinsä sitoutumisen estäminen, sen transkriptiovaikutusten kumoaminen sekä muiden Ewingin sarkoomassa yli-ilmentyvien ja vaikuttavien molekyylien, kuten lysiinispezifisen demetylaasi 1:n (LSD1) tai poly-ADP-riboosipolymeraasi 1:n (PARP-1) estäminen (31).

Lopuksi

Ewingin sarkooman diagnostiikka, hoito ja enuste ovat parantuneet viime vuosikymmeninä

merkittävästi. Osa potilaista, joista valtaosa on lapsia ja nuoria, kuolee tautiin nykyäänkin, kun hoidot eivät tehoa. Potilaiden nopean hoitoon pääsyn kannalta oleellista on osata epäillä pahanlaatuista syytä lapsen tai nuoren tuki- ja liikuntaelimistön kipujen taustalla. Sarkooma- ja luukasvainryhmien toiminta on diagnostiikan ja hoidon ohjauksessa avainasemassa. Lisääntynyt tieto Ewingin sarkooman solutaustasta on antanut toivoa uusien tehokkaiden hoitojen löytymisestä. Erityisesti huonoennusteisiin tilanteisiin, kuten etäpesäkkeiseen, uusineeseen tai huonosti solunsalpaajiin reagoivaan tautiin, kaivataankin edelleen uusia hoitokeinoja. ■

JONI SERLO, LL (väit.)

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta ja Etelä-Karjalan keskussairaala, ortopedia

ILKKA HELENIUS, LT, professori

Turun yliopisto, kliininen laitos ja TYKS, lasten ja nuorten klinikka, lastenortopedia ja traumatologia

KIM VETTENRANTA, LKT, professori

Helsingin yliopisto, HYKS ja SPR Veripalvelu

TOM BÖHLING, LT, professori

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, Medicum

HANNU ARO, LKT, professori

Turun yliopisto, kliininen laitos, ortopedia ja traumatologia ja TYKS, TULES-toimialue

ANNA-STINA JÄÄSKELÄINEN, LL

HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

MAIJA TARKKANEN, LT, dosentti

HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Joni Serlo: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö)

Ilkka Helenius: Apuraha (Medtronic), luento-/asiantuntijapalkkio (Medtronic, Baxter)

Kim Vettenranta: Ei sidonnaisuuksia

Tom Böhling: Apuraha (Finska Läkaresällskapet, Liv och Hälsa) luentopalkkio (Merck Oy)

Hannu Aro: Ei sidonnaisuuksia

Anna-Stina Jääskeläinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bristol Myers Squibb)

Maija Tarkkanen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Novartis, Mediutiset, Ipsen, Teva), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Teva, MSD), muut sidonnaisuudet (Tale Verum Oy)

SUMMARY

Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma

Ewing sarcoma is a rare, aggressive cancer mainly affecting children and adolescents. It is the second most common bone sarcoma after osteosarcoma. One third of the tumors are extra-skeletal and more than half arise in axial locations. The five-year survival rates are approximately 60% to 70%. The prognosis is unfavorable for patients with metastatic disease or a poor response to neoadjuvant chemotherapy. Successful treatment requires lengthy chemotherapy and local control mainly with surgery.

KIRJALLISUUTTA

1. Lawlor ER, Sorensen PH. Twenty years on: what do we really know about Ewing sarcoma and what is the path forward? *Crit Rev Oncog* 2015;20:155–71.
2. Lin PP, Wang Y, Lozano G. Mesenchymal stem cells and the origin of Ewing's sarcoma. *Sarcoma* 2011. DOI: 10.1155/2011/276463.
3. Peter M, Magdelenat H, Michon J, ym. Sensitive detection of occult Ewing's cells by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 1995;72:96–100.
4. Boyer CW, Brickner TJ, Perry RH. Ewing's sarcoma. Case against surgery. *Cancer* 1967;20:1602–6.
5. Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, ym. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011;117:3027–32.
6. Pradhan A, Grimer RJ, Spooner D, ym. Oncological outcomes of patients with Ewing's sarcoma: is there a difference between skeletal and extra-skeletal Ewing's sarcoma? *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:531–6.
7. Serlo JA, Helenius IJ, Sampo M, ym. Ewing's sarcoma family of tumors in Finland during 1990–2009: a population-based study. *Acta Oncol* 2013;52:767–75.
8. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:425–30.
9. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, ym. Bone tumours in European children and adolescents 1978–1997. Report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006;42:2124–35.
10. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:667–74.
11. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, ym. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108–14.
12. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, ym. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1771–9.
13. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, ym. From the radiologic pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2013;33:803–31.
14. Traina F, Errani C, Toscano A, ym. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97. DOI: 10.2106/JBJS.N.00661.
15. Juergens C, Weston C, Lewis I, ym. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:22–9.
16. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, ym. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006;42:3191–8.
17. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, ym. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2015;121:467–75.
18. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, ym. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:168–77.
19. Serlo J, Helenius I, Vettenranta K, ym. Surgically treated patients with axial and peripheral Ewing's sarcoma family of tumours: a population based study in Finland during 1990–2009. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:893–8.
20. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, ym. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 2016;61:128–36.
21. ESMO/European Sarcoma Network Working Group Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):113–23.
22. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, ym. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J* 2016;98-B:857–64.
23. Ferrari S, Hall KS, Luksch R, ym. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 2011;22:1221–7.
24. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, ym. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 2010;116:443–50.
25. Letourneau PA, Shackett B, Xiao L, ym. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *J Pediatr Surg* 2011;46:332–5.
26. Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, ym. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1272–83.
27. Ferrari S, Luksch R, Hall KS, ym. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:994–9.
28. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, ym. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J* 2016;98-B:1138–44.
29. Euro EWING 2012. Clinical trials for Euro EWING 2012 [päivityetty 1.2.2013]. EU Clinical Trials Register 2013. www.clinicaltrialsregister.eu.
30. EWING 2008. Eu Clinical Trials Register 2008. www.clinicaltrialsregister.eu.
31. Pishas KI, Lessnick SL. Recent advances in targeted therapy for Ewing sarcoma. *F1000res* 2016;5. DOI: 10.12688/f1000research.8631.1.