

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.06.2017. Revised: 14.06.2017. Accepted: 16.06.2017.

Mięsak Ewinga

**Agnieszka Budny [1], Jakub Litak [2], Bartłomiej Kulesza [2],
Wojciech Czyżewski [3], Cezary Grochowski [3]**

- [1] Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św Jana z Dukli
[2] Oddział Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej SPSK-4 w Lublinie
[3] Katedra Anatomii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ewing`s Sarcoma

**Agnieszka Budny [1], Jakub Litak [2] , Bartłomiej Kulesza [2] ,
Wojciech Czyżewski [3], Cezary Grochowski [3]**

- [1] St. John`s Cancer Center in Lublin
[2] Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery SPSK-4 in Lublin
[3] Department of Human Anatomy Medical University of Lublin

Abstract

Ewing's sarcoma is a small round-cell tumor typically arising in the bones, rarely in soft tissues, of children and adolescents. Clinical presentation is usually dominated by local bone pain and a mass. Magnetic resonance best defines the extent of the lesion. Patients diagnosed with Ewing's sarcoma within last years show a improving survival rate . Rehabilitation seems to be a crucial part of multimodal therapy.

Abstrakt

Mięsak Ewinga jest guzem składającym się z małych okrągłych komórek wywodzącym się głównie z kości rzadziej z tkanek miękkich . Główną manifestacją choroby jest ból kostny i efekt masy w obrębie miejsca dotkniętego chorobą. Rezonans magnetyczny najdokładniej ocenia rozległość zmiany. Czas

przeżycia pacjentów ze zdiagnozowanym Mięśakiem Ewinga wydłużył się w ciągu ostatnich lat. Działania rehabilitacyjne stają się nieodłączną częścią wieloetapowej terapii.

Słowa kluczowe: Mięsak Ewinga, Mięsak , guz kości.

Key words: Ewing sarkoma, sarkoma , bone tumor.

Do nowotworów z grupy mięsaka Ewinga należy mięsak kości Ewinga (EWS- *Ewing sarcoma*), pozakostna postać mięsaka Ewinga, prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET- *primitive neuroectodermal tumor*), neuroepithelioma oraz guz Askina. Wśród tych typów nowotworów stwierdza się wspólne cechy histologiczne, immunocytochemiczne i molekularne[1]. W 1918 roku amerykański chirurg i patolog Arthur Purdy Stout opisał guza nerwu łokciowego zbudowanego z drobnych, okrągłych komórek tworzących rozetki o cechach mięsaka, zaliczonego w późniejszym czasie do guzów PNET. W 1921 roku mięsak kości promieniowej u 14- letniej dziewczynki został opisany przez Jamesa Ewinga jako niezróżnicowany nowotwór kości długich, który w przeciwieństwie do kostniakomięsaka jest wrażliwy na promieniowanie. Natomiast w 1975 roku Angervall wraz z Enzingerem zdiagnozowali przypadek guza Ewinga w tkankach miękkich. Lokalizacje ognisk choroby w narządach mięsaszowych są spotykane, choć rzadko. Mięsak Ewinga może rozwinąć się w każdej kości, lecz najczęściej zlokalizowany jest w kości udowej, kościach miednicy oraz w żebrach. Odkrycie wspólnej dla tych guzów translokacji t(11;22)(q24;q12) potwierdziło, że wszystkie te nowotwory możemy zaliczyć do jednej rodziny[2].

Epidemiologia

Mięsak Ewinga jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym kości (zaraz po kostniakomięsaku). Jest chorobą dotyczącą młode osoby, między 10 a 20 rokiem życia, częściej chłopców. Sporadycznie zdarzają się przypadki zachorowania po 30. roku życia. Dane statystyczne ze Stanów Zjednoczonych podają częstotliwość zachorowania 10 przypadków na milion w grupie wiekowej 10- 19 lat. Z tej samej analizy wynika, że częstotliwość zachorowania jest około 9 razy większa wśród rasy białej niż wśród czarnej[3,4].

Przyczyny mięsaka Ewinga nie są znane. Wśród możliwych czynników ryzyka wymienia się promieniowanie jonizujące, wywiad rodzinny czy nawet wystąpienie przepukliny pępkowej przy urodzeniu[5]. Translokacja t(11;22)(q24;q12) jest wykrywana w blisko 90% tych guzów. Odkryto również translokacje alternatywne, przedstawione w tabeli nr 1[6].

Tabela Nr 1. Translokacje chromosomowe występujące w mięsaku Ewinga.

Podtyp histologiczny mięsaka	Translokacje chromosomalne	Gen fuzyjny
Ewing sarcoma/PNET	t(11;22)(q24;q12)	EWSR1/FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWSR1/ERG
	t(7;22)(p22;q12)	EWSR1/ETV1
	t(2;22)(q33;q12)	EWSR1/FEV
	t(17;22)(q12;q12)	EWSR1/ETV4
	t(2;22)(q31;q12)	ESWR1/SP3
	t(16,21)(p11;q22)	FUS/ERG
	t(2,16)(q35;p11)	FUS/FEV

Obraz kliniczny

Mięsak Ewinga rozwija się w jamie szpikowej kości jako miękki, rosnący ekspansywnie guz. W kościach długich najczęściej lokalizuje się w trzonie, gdzie zwykle przechodzi poza jamę szpikową, wnikając w warstwę korową i okostną, co daje charakterystyczny obraz "łupin cebuli". Najczęstszymi lokalizacjami guza są kości kończyny dolnej (kość udowa oraz piszczelowa) oraz miednicy. Szybko dochodzi do zajęcia okolicznych tkanek miękkich i do powstania przerzutów, zwykle do płuc, innych kości, szpiku kostnego i mózgu. Objawy kliniczne tego mięsaka drobnokomórkowego są niecharakterystyczne, zaś w wielu przypadkach klinicyści napotyka towarzyszącą tzw. maskę zapalną, co zwykle utrudnia szybkie postawienie prawidłowej diagnozy[1]. Dostyc często, bo aż w ok. 40% przypadków, występują objawy ogólne takie jak gorączka, utrata masy ciała, leukocytoza, podwyższone OB czy anemia. Co czwarty chory w momencie rozpoznania ma już chorobę w stadium rozsianym. Zwykle pierwszym zgłaszanym objawem jest miejscowy ból, zwykle silniejszy w nocy i stopniowo narastający w przeciągu kolejnych tygodni. Innymi sygnałami ostrzegawczymi mogą być: ograniczenie ruchomości, deformacja kości, patologiczne złamanie, obrzęk miejscowy. W przypadku zajęcia okolicy miednicy zdarzają się objawy wynikające z ucisku rdzenia kręgowego, w tym niedowłady i porażenia[6].

Rokowanie

Na przestrzeni ostatnich lat uzyskano znaczącą poprawę przeżyć u pacjentów dzięki najnowszym osiągnięciom terapeutycznym w leczeniu mięsaka Ewinga. Co również istotne, częściej udaje się zachować chorą kończynę od amputacji. W okresie od 1975 do 2010 roku spadła śmiertelność z powodu tej choroby o przeszło 50%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wśród pacjentów w wieku 15-19 lat wzrósł z 20% do 60%, zaś w grupie wiekowej poniżej 15. roku życia wzrósł z 59% do 78%. W badaniu opublikowanym w 1999 roku przez European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS) wskaźnik 3-letniego przeżycia u osób z guzem zlokalizowanym wynosił 66%, u pacjentów z przerzutami do płuc już tylko 43%, zaś w przypadku choroby rozsianej- 29% [6,7]. Wyróżniono jednocześnie czynniki szczególnie źle rokujące przy tym typie nowotworu, którymi są: płeć męska, wiek poniżej 12. roku życia, pierwotna lokalizacja guza w kościach miednicy, duża wielkość guza (tzn. > 100 ml objętości lub wymiar > 8 cm), słaba odpowiedź na cytostatyki, anemia, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, obecność przerzutów w momencie rozpoznania. Rozsiew do płuc rokuje lepiej niż przerzuty do innych narządów. Za najlepiej rokującą lokalizację pierwotną uznaje się zmianę w tkankach miękkich, zaś spośród mięsaków Ewinga w kościach za najmniej złośliwy typ uznaje się ten w częściach dystalnych kończyn. W zlokalizowanych postaciach choroby rokowanie jest pomyślnie- wyleczenie osiąga się u 50-75% chorych bez przerzutów [8, 9].

Diagnostyka

U pacjentów, u których podejrzewany jest mięsak, podstawowym badaniem jest zdjęcie przeglądowe rentgenograficzne (RTG) całej kości w dwóch projekcjach z objęciem sąsiedniego stawu [1]. W tej grupie nowotworów obraz RTG jest niestety dość mało charakterystyczny, szczególnie we wczesnych postaciach choroby i u osób młodych. Nowotwór niszczy zdrową kość poprzez ubytki osteolityczne lub naciekanie. Często uwidocznione zostają złośliwe odczyny okostnowe (trójkąt Codmana, spikule, „łuski cebuli”). Obraz radiologiczny mięsaka Ewinga może zostać pomyłony z *osteomyelitis*. W celu dokładniejszej diagnostyki zalecanym badaniem jest rezonans magnetyczny (MRI, *Magnetic resonance imaging*), który pozwala zobrazować rozległość zmian. Badanie to jest również podstawowym w celu monitorowania odpowiedzi na zastosowane leczenie [10]. Użyteczna jest również scyntygrafia, dzięki której można wykluczyć inne zmiany w kościach oraz pozytronowa emisyjna tomografia (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*). W celu ustalenia zaawansowania wyjściowego choroby bardzo istotne jest, by pamiętać również o badaniach obrazowych klatki piersiowej, gdyż w około 1/4 przypadków choroba jest już rozsiana w momencie postawienia diagnozy. Uważa się, że w mięsakiach Ewinga należy pobrać szpik kostny, który u ok. 15% pacjentów jest zajęty przez komórki nowotworowe [11]. To stanowisko jest obecnie poddawane w wątpliwość, gdyż w dwóch niezależnych badaniach opublikowanych w 2013 oraz w 2015 roku okazało się, że można wykluczyć zajęcie szpiku przez mięsaka, o ile w poprzedzających badaniach obrazowych nie

stwierdzono zmian meta do kości[12, 13]. Z pewnością ten pogląd będzie wymagał głębszemu przyjrzeniu się w przyszłości.

Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału uzyskanego z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji pobranej metodą otwartą. Cięcie do biopsji nie powinno kolidować z późniejszą operacją ani nie powinno się przekraczać granic przedziału mięśniowego. Raport badania patomorfologicznego powinien opierać się na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia WHO. Do określenia stopnia zaawansowania mięsaków kości wykorzystuje się klasyfikację TNM według American Committee on Cancer (AJCC) z oceną złośliwości histologicznej[8].

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków kości według klasyfikacji TNM

Guz pierwotny [T]	
Tx	Guz niemożliwy do oceny
T0	Guz nieobecny
T1	Największy wymiar równy bądź mniejszy od 8 cm
T2	Największy wymiar przekracza 8 cm
T3	Oddzielne ogniska nowotworowe w kości
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [N]	
Nx	Węzły niemożliwe do oceny
N0	Przerzuty nieobecne
N1	Przerzuty obecne
Przerzuty odległe [M]	
Mx	Niemożliwe do oceny
M0	Nieobecne

M1	Obecne
M1a	Przerzuty obecne w płucach
M1b	Przerzuty do innych lokalizacji

Leczenie

Większość chorych na mięsaka Ewinga wymaga leczenia skojarzonego, dobranego indywidualnie pod kątem każdego przypadku, prowadzonego przez doświadczony zespół wielodyscyplinarny. Chorego zawsze należy uprzedzić o długim czasie trwania intensywnego leczenia (ok. 12 miesięcy) z następową rehabilitacją oraz badaniami kontrolnymi po zakończonym leczeniu przez okres co najmniej 5 lat. Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Zalecane jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów- ich radykalne chirurgiczne usunięcie. Zwykle zabieg chirurgiczny wykonuje się po chemioterapii indukcyjnej. Radykalność wycięcia mięsaka Ewinga ocenia się przy pomocy klasyfikacji R: R0- resekcja mikroskopowo radykalna, R1- resekcja mikroskopowo nieradykalna, tzn. znaleziono w badaniu mikroskopowym nacieki komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, oraz R2- resekcja makroskopowo nieradykalna. W sytuacji resekcji R1 czy R2 zalecana jest ponowna reoperacja celem uzyskania właściwych marginesów[8]. Postępowanie chirurgiczne składa się z trzech elementów: wycięcia nowotworu, rekonstrukcji kostnej oraz pokrycia ubytku tkankami miękkimi. Obecnie, w znakomitej większości pacjentów, udaje się uniknąć amputacji chorej kończyny. Większość chorych po leczeniu operacyjnym wymaga uzupełniającej radioterapii. Tak prowadzone leczenie pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej a przeżycia chorych nie różnią się od przypadków, gdzie zdecydowano się na amputację[1].

Radioterapia jest niezbędna w przypadkach, gdy margines zdrowych tkanek okazał się niemożliwy do uzyskania, a także wśród pacjentów którzy z różnych przyczyn nie mogli zostać zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego (jako leczenie pierwotne miejscowe). Główną obawą do stosowania radioterapii jako leczenia miejscowego jest fakt pojawiania się nowotworów indukowanych[6].

Mięsaki te są nowotworami niskozróżnicowanymi, wrażliwymi na działanie cytostatyków, przez co dają wysoki odsetek odpowiedzi na chemioterapię wielolekową okołoperacyjną. Standardowym programem chemioterapii w mięsaku Ewinga jest protokół w składzie: winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid z aktynomycyną D, podawaną naprzemiennie z ifosfamidem i etopozydem. U osób z chorobą uogólnioną prowadzi się wysokodawkową

chemioterapię z napromienianiem całego ciała bądź bez i autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku[6]. Dzieci oraz młodzi dorośli poddawani leczeniu z powodu tego nowotworu mogą utracić płodność w wyniku terapii cytostatykami, naświetlenia okolicy miednicy czy samego zabiegu chirurgicznego tej okolicy. Dlatego też przed wdrożeniem leczenia specjalistycznego, w okresie jak najkrótszym od momentu rozpoznania, należałoby wziąć pod uwagę konsultację ginekologiczną celem zapobiegnięcia utraty zdolności rozrodczych przez młodego pacjenta w przyszłości.

Rehabilitacja

Ćwiczenia usprawniające są nierozłącznym elementem leczenia chorych dotkniętych mięsakiem kości. Zalecane są ćwiczenia zarówno czynne, jak i bierne, pod okiem specjalisty z rehabilitacji oraz fizjoterapeuty. Mają one na celu zapobiegnięcie zanikom mięśniowym oraz usprawnienie chorej kończyny[11]. Równie istotne jest wsparcie psychologiczne, aby zapobiec izolacji społecznej chorego. Z tego powodu całość leczenia powinna odbywać się w wysokoreferencyjnym ośrodku diagnostyczno- terapeutycznym z łatwym dostępem do specjalistów różnych dziedzin.

Bibliografia

- 1) Rutkowski P.: Mięsaki kości. W: Kompendium Chirurgii Onkologicznej, Arkadiusz Jeziorski (red.) Via Medica, Gdańsk 2014; 293-302.
- 2) Baldini EH, Demetri GD, Fletcher Ch, et al.: Adults With Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor: Adverse Effect of Older Age and Primary Extrasosseous Disease on Outcome. *Ann Surg* 1999 Jul; 230(1): 79.
- 3) Jawad MU, Cheung MC, Min ES, et al.: Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer* 2009 Aug 1;115(15):3526-36.
- 4) Beck R, Monument MJ, Watkins WS, et al.: EWS/FLI-responsive GGAA microsatellites exhibit polymorphic differences between European and African populations. *Cancer Genet* 2012, 205 (6): 304-12.
- 5) Valery PC, Holly EA, Sleigh AC, et al.: Hernias and Ewing's sarcoma family of tumours: a pooled analysis and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2005 Jul;6(7):485-90.
- 6) Yoon SS, Hornicek FJ, Harmon DC et al.: Mięsaki tkanek miękkich i kości. W: *Onkologia Harrison, Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL (red.) Czelej, Lublin 2009; 62.*

- 7) Paulussen M, Ahrens S, Braun-Munzinger G, et al.: EICESS 92 (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study)- preliminary results. *Klin Padiatr* 1999 Jul-Aug; 211(4): 276-83.
- 8) Rutkowski P, Krzemieniecki K, Bębenek M i wsp.: Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. W: *Onkologia w praktyce klinicznej*, Rutkowski P, Krzemieniecki K (red.) Via Medica, Gdańsk 2013: 459-482.
- 9) Perek D: Nowotwory lite. W: *Pediatrics*, Kawalec W, Grenda R, Ziółkowska H (red.) PZWL, Warszawa 2014; 641-642
- 10) Henninger B, Glodny B, Rudisch A et al.: Ewing sarcoma versus osteomyelitis: differential diagnosis with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2013 Aug;42(8):1097-104.
- 11) Kopp LM, Hu C, Rozo B, et al.: Utility of bone marrow aspiration and biopsy in initial staging of Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015, 62 (1): 12-5.
- 12) Newman EN, Jones RL, Hawkins DS: An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013, 60 (7): 1113-7.