

Tomasz Świtaj, Paulina Jagodzińska-Mucha

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mięsak Ewinga

Ewing's tumor

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Świtaj T, Jagodzińska-Mucha P. Ewing's tumor. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0052.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Paulina Jagodzińska-Mucha
 Dr n. med. Tomasz Świtaj
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 e-mail: paulina.jagodzinska@onet.eu;
 tswitaj@coi.pl

STRESZCZENIE

Mięsaki z rodziny Ewinga obejmują grupę niskozróżnicowanych nowotworów drobnokomórkowych o wysokim stopniu złośliwości. Zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Rokowanie tego nowotworu jest złe, a choroba często jest rozpoznawana w momencie dużego zaawansowania. U chorych z postacią zlokalizowaną, u których w badaniach wyjściowych nie stwierdza się ognisk przerzutowych, konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego: wielolekowa chemioterapia indukcyjna (12–18 tygodni) + leczenie miejscowe (zabieg operacyjny ± radioterapia lub radioterapia), a następnie chemioterapia uzupełniająca — konsolidująca łącznie do około 48–52 tygodni. Dzięki wprowadzeniu leczenia multimodalnego, w tym skojarzonej chemioterapii, chirurgii i radioterapii, jakość życia pacjentów i rokowanie uległy znaczącej poprawie. Obecnie toczą się badania kliniczne mające na celu opracowanie nowych standardów leczenia w tym nowotworze.

Słowa kluczowe: mięsak Ewinga, rozpoznawanie, diagnostyka, leczenie, rokowanie

ABSTRACT

Ewing sarcoma is a group of low-differentiated, high-grade, small-cell tumors. It is the third most common malignancy among primary bone tumors in adults. The prognosis of Ewing sarcoma is bad, and very often at the time of diagnosis the disease is highly advanced. For patients with localized disease, who have no metastases diagnosed at baseline, it is necessary to use combined treatment. It consists of induction chemotherapy (12–18 weeks) + local treatment (surgery ± radiotherapy or radiotherapy), and is followed by adjuvant consolidation chemotherapy. The whole treatment takes about 48–52 weeks. Advances in multidisciplinary treatment, including combined chemotherapy, surgery and radiotherapy have resulted in a significant improvement in patients' quality of life and prognosis. Clinical trials are currently underway and new treatment standards are being developed.

Key words: Ewing sarcoma, diagnosis, therapy, prognosis

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Mięsak Ewinga (ET, *Ewing's tumor*) obejmuje grupę niskozróżnicowanych nowotworów drobnokomórkowych o wysokim stopniu złośliwości, do których zaliczono mięsaki Ewinga (zarówno tkanek miękkich, jak i kości), prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET, *primitive neuroectodermal tumor*) i drobnokomórkowe mięsaki ściany klatki piersiowej (guz Askina). Charakterystyczną cechą rodziny jest rearanżacja w obrębie genu EWS chromosomu 22. Ze względu na homogeny i niskozróżnicowany charakter drobnych komórek mięsaków z rodziny Ewinga nie ustalono jak dotąd, czy wywodzą się one z komórek mezodermalnych, czy neuroektoder-

malnych. Mięsaki Ewinga zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Do 20. roku życia mięsak Ewinga jest drugim, po kostniakomięsaku, pierwotnym nowotworem złośliwym kości. Około połowa chorych jest w wieku od 10 do 20 lat. Choroba dotyczy głównie rasy kaukaskiej. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce szacowana jest na kilkadziesiąt (40–60) przypadków rocznie (0,25/100 000/rok) [1–4].

Mięsaki Ewinga powstają najczęściej w trzonach kości długich lub szkieletcie osiowym (kręgosłup i miednica). Objawy zależą od wielkości i lokalizacji ogniska pierwotnego. Wczesnym objawem jest ból, zwykle silniejszy w nocy i stopniowo narastający w miarę

wzrostu ogniska pierwotnego. Guzy położone osiowo i w miednicy zwykle powodują dolegliwości dopiero w zaawansowanym stadium choroby. W około 40% mięsaków drobnokomórkowych dominują objawy zlokalizowanego stanu zapalnego, bez wyraźnego guza pierwotnego. U około 60% chorych w chwili diagnozy występuje naciekanie tkanek miękkich. W bardziej zaawansowanych stadiach mięsaków z rodziny Ewinga mogą występować objawy ogólne (gorączka, poty nocne, niedokrwistość, osłabienie).

W grupie nowotworów drobnokomórkowych obrazy radiologiczne często są nietypowe, zwłaszcza w okresie początkowym choroby. Nowotwór najczęściej niszczy zdrową kość, powodując ubytki osteolityczne lub rosnąc w sposób naciekający. Oprócz tych zmian bywają widoczne objawy nowotworzenia patologicznej tkanki uwapnianej (kostnej lub chrzęstnej) oraz złośliwe odczyny okostnowe (trójkąt Codmana, „spikule”). U dzieci i młodzieży w mięsaku Ewinga widoczne są ogniska osteolizy, możliwe współistnienie zmian sklerotycznych. Typowe są odczyny okostnej, które mogą przebiegać równoległe do kości, przypominając „łuski cebuli”. Patologiczne złamanie kości wykrywa się w ok. 15% przypadków. Dla mięsaków Ewinga typowe jest również tworzenie rozległego niezmineralizowanego nacieku kości i otaczających tkanek miękkich.

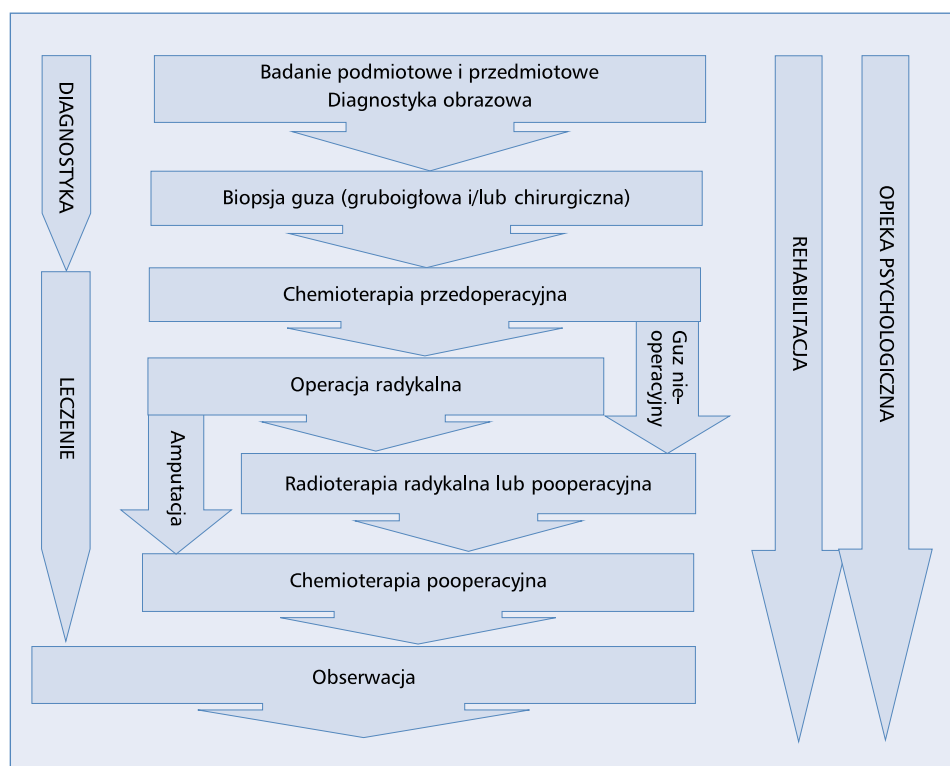
W ocenie rozległości zmian pomocne są badania tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego

(MR). W ocenie wyjściowego zaawansowania mięsaków drobnokomórkowych pomocne może być wykonanie badania pozytonowej emisyjnej tomografii PET-TK (zajęcie układu kostnego, węzłów chłonnych i szpiku kostnego). W toku wyżej wymienionej diagnostyki można stwierdzić rozsiew choroby — u 10% do płuc, 10% do kości/szpiku kostnego, u 5% liczne/inne lokalizacje przerzutów.

Najistotniejszymi czynnikami prognostycznymi w ET są: wielkość zmiany pierwotnej, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy, lokalizacja osiowa, wiek > 15 lat oraz obecność przerzutów i ich lokalizacja (w przypadku przerzutów do kości 5 lat przeżyje < 20% chorych, natomiast przy przerzutach do płuc — 20–40%).

Ogólne zasady leczenia

U chorych z postacią zlokalizowaną, u których w badaniach wyjściowych nie stwierdza się ognisk przerzutowych, konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego: chemioterapia indukcyjna (12–18 tygodni) + leczenie miejscowe (zabieg operacyjny ± radioterapia lub radioterapia), a następnie chemioterapia uzupełniająca — konsolidująca łącznie do około 48–52 tygodni (ryc. 1) [1–6]. Jedynym wyjątkiem mogą być sytuacje zagrożenia życia wymagające pilnej interwencji chirurgicznej lub radioterapii np. kompresja rdzenia



Rycina 1. Schemat postępowania w mięsakach z rodziny Ewinga

kręgowego przez guz wewnątrzkanałowy, czy tamponada osierdzia spowodowana przez wysięk nowotworowy. W tych sytuacjach po odbarczeniu konieczne jest pilne wdrożenie chemioterapii. W leczeniu miejscowym ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne [1–8]. Radioterapia jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych lub jako leczenie uzupełniające po nieradykalnych zabiegach. Leczenie miejscowe odgrywa również istotną rolę u chorych z pierwotnie uogólnioną postacią mięsaka Ewinga. W badaniu EURO-EWING99 u pacjentów z pierwotnie uogólnioną postacią choroby, którzy otrzymali leczenie miejscowe, 3-letni czas wolny od nawrotu był istotnie dłuższy, niż u tych, którzy nie otrzymali takiego leczenia [9]. W przypadku braku możliwości radykalnej resekcji miejscowej mięsaka należy zastosować radykalną radioterapię [1–6, 10, 11]. Pewność wyleczenia miejscowego wpływa na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów. W przypadku, gdy przy kwalifikacji wielkość guza przekracza 8 cm, a uzyskanie negatywnych marginesów chirurgicznych jest wątpliwe, należy rozważyć przedoperacyjną radioterapię (radiochemioterapię), gdyż takie postępowanie daje szansę na przeprowadzenie radykalnej resekcji, a obszar i dawka napromieniania będzie znacznie mniejsza niż w przypadku leczenia pooperacyjnego. W badaniach klinicznych nie udowodniono, aby napromienianie całej kości wiązało się z poprawą kontroli miejscowej, podobnie nie wykazano istotnej przewagi stosowania dawek powyżej 60 Gy na długość przeżycia chorych w porównaniu z dawkami standardowymi. Można stosować napromienianie na wyjściową objętość mięsaka z marginesem 2–3 cm, co niejednokrotnie umożliwia zmniejszenie pola napromieniania i powikłań przy zachowanej skuteczności leczenia miejscowego. Konieczne jest podanie dawki całkowitej 40–60 Gy (zależnie od lokalizacji) we frakcjach 1,8–2,0 Gy/dziennie. W przypadku braku możliwości radykalnej resekcji miejscowej mięsaka należy zastosować radykalną radioterapię, która, zamiast okaleczających operacji, jest polecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1 lub lokalizacją osiową. Pewność wyleczenia miejscowego wpływa z kolei na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów. W przypadku guzów kości o wielkości poniżej 8 cm i przy dobrej odpowiedzi na neoadiuwantową chemioterapię można po radykalnej resekcji odstąpić od uzupełniającej radioterapii. Nie przeprowadzono badania III fazy z losowym doбором chorych, które porównywałoby leczenie radykalne radioterapią z radykalnym zabiegiem operacyjnym. Wyniki niektórych badań (CESS) wskazują na lepszą kontrolą miejscową, ale bez wpływu na przeżycia odległe po leczeniu operacyjnym \pm radioterapia niż po samej radioterapii [9, 10]. Po leczeniu miejscowym kontynuuje

się CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce przynajmniej 6 miesięcy, łącznie 48–52 tygodnie) lub wystąpienia objawów toksyczności 3. i 4. stopnia. Ze względu na długi czas leczenia (ok. 12 miesięcy), istotne działania niepożądane chemioterapii i radioterapii oraz kalectwo czynnościowe po leczeniu operacyjnym (zarówno oszczędzającym, jak i amputacji), większość chorych wymaga rehabilitacji i opieki psychologa klinicznego (ryc. 1).

Radioterapia

Radioterapia stanowi obok resekcji chirurgicznej podstawową metodę leczenia miejscowego mięsaków Ewinga. Nie przeprowadzono badania randomizowanego III fazy, które porównywałoby leczenie radykalne radioterapią z radykalnym zabiegiem operacyjnym. Wyniki niektórych badań (CESS, tab. 2) wskazują na lepszą kontrolą miejscową, ale bez wpływu na przeżycia odległe po leczeniu operacyjnym \pm radioterapia niż po samej radioterapii. W przypadku rozległych zmian nowotworowych niemożliwych do radykalnej resekcji — nacieki kości miednicy, przestrzeni zaotrzewnowej lub kręgosłupa — preferowana jest radioterapia jako leczenie miejscowe, zapewniając w tych lokalizacjach kontrolę miejscową w około 25%. Radioterapia radykalna powinna rozpocząć się między 12. a 18. tygodniem leczenia skojarzonego. Dawki stosowane w leczeniu radykalnym wahają się w granicach 40–60 Gy i zapewniają kontrolę miejscową ogniska pierwotnego u 53–86% chorych. Dawki frakcyjne wynoszą 150–200 Gy dziennie. W zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i miejscowego zaawansowania procesu nowotworowego, napromienianie odbywa się techniką dwuwymiarową, trójwymiarową lub IMRT. Dostępne dane wskazują, że kontrola miejscowa koreluje z wysokością dawki promieniowania i wielkością ogniska nowotworu. W leczeniu uzupełniającym, które powinno rozpocząć się nie później niż 60 dni od zabiegu, stosuje się dawki do 45 Gy w przypadku resekcji R0 i R1. W sytuacji resekcji R2 stosowane są dawki do 56 Gy. W guzach zlokalizowanych w ścianie klatki piersiowej z naciekiem opłucnej oprócz radioterapii na obszar guza należy rozważyć radioterapię całej połowy klatki piersiowej (do dawki 15–20 Gy). W badaniach klinicznych nie udowodniono, aby napromienianie całej kości wiązało się z poprawą kontroli miejscowej, podobnie nie wykazano istotnego przewagi stosowania dawek powyżej 60 Gy na długość przeżycia chorych w porównaniu z dawkami standardowymi. W niektórych sytuacjach (zaawansowane miejscowo ogniska pierwotne, trudne do radykalnej resekcji) może być zastosowana radioterapia przedoperacyjna w dawkach 35–45 Gy. Optymalnie radioterapia prowadzona jest równocześnie z leczeniem systemowym. W trakcie radioterapii u dorosłych chorych na duże obszary kostne (mięsak

Ewinga miednicy) trudno jest prowadzić jednocześnie intensywne leczenie systemowe. Niekiedy konieczne jest przerwanie chemioterapii na czas radioterapii lub podawanie mniej intensywnych programów dwulekowych zawierających winkrystynę i daktynomocynę. Aby skrócić czas radioterapii, a tym samym przerwę w leczeniu systemowym, w niektórych programach leczenia stosuje się hiperfrakcjonowanie. Radioterapia wykorzystywana jest również w leczeniu paliatywnym, u chorych z uogólnioną postacią ET. W wypadku mnogich przerzutów do płuc, leczonych systemowo z lub bez met astazektomii, można rozważyć radioterapię na obszar całych płuc do dawki 18 Gy, choć wpływ tego postępowania na poprawę przeżyć jest niepewny.

Leczenie systemowe

Pierwsze schematy leczenia, dla których wykazano istotną statystycznie poprawę długości przeżycia chorych na ET, zawierały winkrystynę, daktynomocynę i cyklofosfamid (VAC). W późniejszych badaniach stwierdzono wzrost przeżycia wolnego od nawrotu z 24% do 60%, po dołączeniu doksorubicyny do schematu VAC (VACD). Ponadto stwierdzono korzystny wpływ na długość przeżycia chorych po zastosowaniu agresywnego początkowego leczenia cytoredukcyjnego z zastosowaniem leków alkilujących (cyklofosfamid w dawce ponad 1,4 g/m²). Dołączenie ifosfamid i etopozyd do standardowego leczenia (VCD) u chorych bez przerzutów wydłuża okres wolny od nawrotu i przeżycie całkowite. Podstawę leczenia chorych na nowotwory z rodziny mięsaków Ewinga stanowią obecnie programy zawierające doxorubicynę, winkrystynę, cyklofosfamid, ifosfamid, etopozyd i daktynomocynę (tab. 1) [1–6, 11–16].

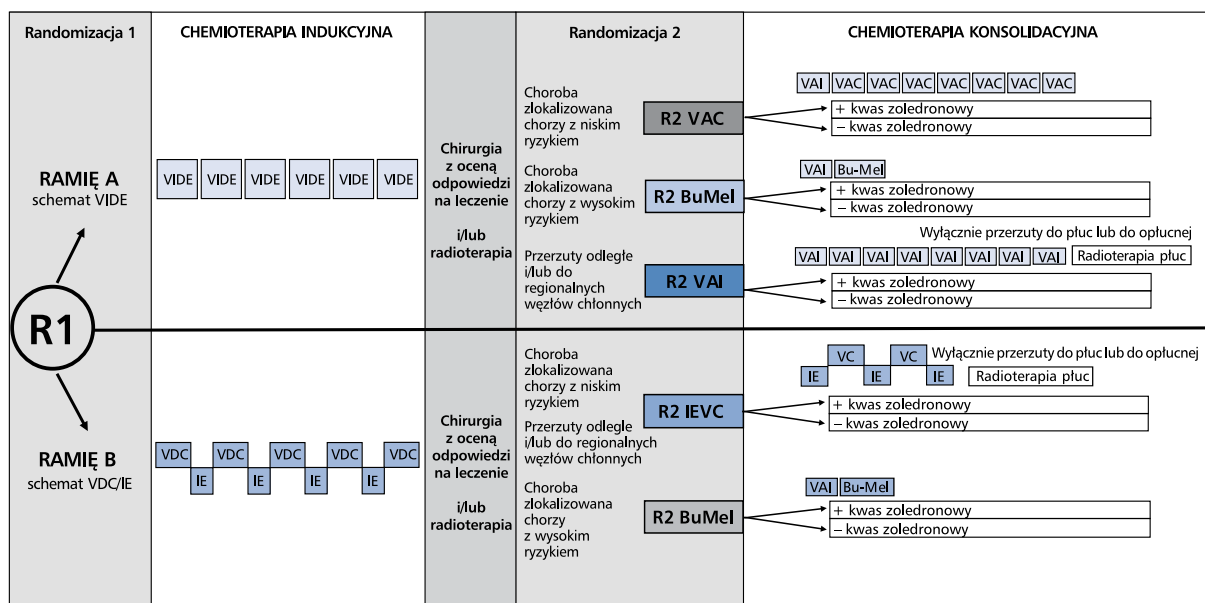
W 2018 roku opublikowano wyniki badania EURO-EWING 99/EWING 2008. Badanie to pokazuje pewne korzyści z leczenia chemioterapią konsolidacyjną w zintensyfikowanych dawkach z następowym autologicznym przetoczeniem komórek hematopoetycznych u pacjentów z chorobą o wysokim ryzyku. Do badania losowo przydzielono 214 pacjentów, którzy otrzymali 6 kursów chemioterapii opartej o winkrystynę, ifosfamid, doksorubicynę i etopozyd. Kryteria kwalifikacji obejmowały pacjentów w wieku < 50 lat ze słabą odpowiedzią histologiczną (76% kohorty) lub takich, u których objętość masy nowotworowej w momencie rozpoznania była większa niż 200 ml. Randomizacja dotyczyła pojedynczego cyklu busulfanu i melfalanu, a następnie autologicznego przeszczepu komórek hematopoetycznych w porównaniu z siedmioma kursami standardowej chemioterapii (winkrystyna, daktynomocyna i ifosfamid). Przy medianie czasu obserwacji 7,8 roku 8-letni czas wolny od zdarzeń (EFS, *event free survival*) oraz całkowite przeżycia (OS, *overall survival*) były znacznie lepsze w grupie pacjentów, u których stosowano chemioterapię w wysokich dawkach (odpowiednio, 61%

Tabela 1. Podstawowe programy chemioterapii stosowane w leczeniu mięsaków Ewinga

Program	Dawki leków (cykle leczenia co 14–21 dni, w zależności od programu)
VCD	Dzień 1.: winkrystyna 2 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.: cyklofosfamid 1200 mg/m ² Dzień 1.: doksorubicyna 75 mg/m ² lub Dzień 1.: winkrystyna 2 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.–2.: cyklofosfamid 600 mg/m ² Dzień 1.–2.: doksorubicyna 37,5 mg/m ²
IE	Dzień 1.–5.: ifosfamid 1,8 g/m ² Dzień 1.–5.: etopozyd 100 mg/m ² + mesna
VIDE	Dzień 1.: winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.–3.: ifosfamid 3000 mg/m ² + mesna Dzień 1.–3.: doksorubicyna 20 mg/m ² Dzień 1.–3.: etopozyd 150 mg/m ²
VAI	Dzień 1.: winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.–2.: daktynomocyna 0,75 mg/m ² Dzień 1.–2.: ifosfamid 3000 mg/m ² + mesna
VAC	Dzień 1.: winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.–2.: daktynomocyna 0,75 mg/m ² Dzień 1.: cyklofosfamid 1500 mg/m ² + mesna
VACA (VACD)	Dzień 1.: winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.: cyklofosfamid 1200 mg/m ² + mesna Dzień 1.–2.: doksorubicyna 30 mg/m ² naprzemiennie z daktynomocyną 0,75 mg/m ² , dzień 1.–3.
VAIA (VAID)	Dzień 1.: winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.: ifosfamid 2000 mg/m ² + mesna Dzień 1.–2.: doksorubicyna 30 mg/m ² naprzemiennie z daktynomocyną 0,75 mg/m ² , dzień 1.–3.
EVAIA (EVAID)	Dzień 1.: winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) Dzień 1.: ifosfamid 2000 mg/m ² + mesna Dzień 1.–3.: etopozyd 150 mg/m ² Dzień 1.–2.: doksorubicyna 30 mg/m ² naprzemiennie z daktynomocyną 0,75 mg/m ² , dzień 1.–3.

vs. 47% oraz 65% vs. 56%). Z zastosowaniem wysokich dawek leczenia wiązały się jednak ciężkie ostre objawy toksyczności, a trzech pacjentów zmarło. Nie zgłoszono natomiast ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych u osób z długimi przeżyciami [17, 18]. Wydaje się, że stosowanie wysokich dawek chemioterapii z następowym autologicznym przetoczeniem komórek hematopoetycznych może stanowić opcję terapeutyczną u dzieci z chorobą o wysokim ryzyku, leczonych zgodnie z europejskim schematem indukcji. Wyników tych jednak nie można ekstrapolować ani włączyć do standardowego leczenia, ponieważ skutki i toksyczność takiego podejścia nie zostały uwzględnione w wynikach badania EURO-EWING [17, 18].

Obecnie trwa rekrutacja do randomizowanego badania III fazy Euro Ewing 2012. Na chwilę obecną bierze w nim udział 301 pacjentów, a zaplanowano zrekrutować 600 uczestników [19]. W badaniu Euro Ewing 2012 istnieją dwie randomizacje: Pacjenci R1 i R2 są poddani



Rycina 2. Schemat badania Euro Ewing 2012 opracowany na podstawie oryginalnej wersji protokołu [19]. VIDE — winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd; VAI — winkrystyna, daktynomycyna, ifosfamid; VDC — winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid; VAC — winkrystyna, daktynomycyna, cyklofosfamid; IE — ifosfamid, etopozyd; VC — winkrystyna, cyklofosfamid; Bu — busulfan; Mel — melfalan

randomizacji w dwóch różnych punktach czasowych. Schemat badania przedstawiono na rycinie 2 [19].

Cele badania Euro Ewing 2012:

1. R1: Porównanie dwóch najpopularniejszych programów leczenia — schemat leczenia indukcyjnego VIDE + leczenie pooperacyjne VAC/VAI ze schematem VCD/IE i określenie, który jest bardziej skuteczny i ma mniej skutków ubocznych. Leczenie systemowe prowadzone jest zwykle łącznie 48 tygodni [19].
2. R2: Ustalenie czy dodanie kwasu zoledronowego do chemioterapii konsolidacyjnej wiąże się z lepszym wynikiem klinicznym [19].

Z danych *in vitro* i *in vivo* wynika, że bisfosfoniany wykazują aktywność przeciwnowotworową wobec komórek ET [20, 21]. Pamidronian hamuje wzrost w ośmiu różnych liniach komórkowych ET poprzez hamowanie szlaku miewalonianu. Zhou i wsp. wykazali znaczące hamowanie w rozwoju przerzutów do kości po iniekcji kwasu zoledronowego *in vivo* [20]. Ponadto bisfosfoniany indukowały apoptozę i hamowały przerzuty do kości. Kwas zoledronowy ma bezpośredni wpływ hamujący na wzrost komórek ESFT *in vitro*, który jest indukowany przez apoptozę związaną z aktywacją kaspazy 3 i zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie S. Ten efekt został wzmocniony przez środki alkilujące. Stosując model myszy *in vivo*, kwas zoledronowy wywierał silny hamujący wpływ na wzrost ET kości i niewielki wpływ na wzrost domięśniowo wstrzykniętego ET. W połączeniu z ifosfamidem kwas zoledronowy wywierał efekt synergiczny w modelu tkanek miękkich: jego połączenie z jednym cyklem ifosfamidem dało

efekt hamujący podobny do trzech cykli samego ifosfamidu *i.v.* [20, 21].

3. Identyfikacja informacyjnych biomarkerów prognostycznych do oceny statusu choroby i odpowiedzi w momencie rozpoznania i podczas przebiegu choroby [19].

W październiku 2018 roku na kongresie ESMO w Monachium zostały przedstawione wyniki badania II fazy, które wykazało skuteczność kabozantinibu w leczeniu chorych na zaawansowanego mięsaka Ewinga i kostniakomięsaka. Kabozantinib jest lekiem doustnym, małącząsteczkowym receptorowym inhibitorem kinazy tyrozynowej (RTK, *receptor tyrosine kinase*) o potencjalnej aktywności przeciwnowotworowej. Kabozantinib silnie wiąże się i hamuje m.in. receptor czynnika wzrostu hepatocytów (MET), onkogen RET (*rearranged during transfection*), receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego 1 (VEGFR-1, *vascular endothelial growth factor receptor 1*), 2 (VEGFR-2) i 3 (VEGFR-3), czynnik wzrostu mastocytów/komórek macierzystych (KIT). Może to spowodować zahamowanie zarówno wzrostu nowotworu, jak i angiogenezy i ostatecznie prowadzić do regresji nowotworu. Kabozantinib jest stosowany w leczeniu zaawansowanego, przerzutowego rdzeniastego raka tarczycy i opornego na leczenie raka nerwowokomórkowego. Wyniki przedstawionego badania II fazy są obiecujące. 57,6% pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego mięsaka Ewinga odniosło korzyść w postaci zmniejszenia się masy nowotworowej, w tym 27,7% miało częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*), a 30,3% stabilizację choroby (SD, *stable disease*) wg RECIST1.1. Sześciomiesięczny odsetek chorych bez progresji choroby wyniósł 24,2% [22].

Wyniki pozostałych badań w mięsakach z rodziny Ewinga przedstawiono w tabeli 2 [5].

Tabela 2. Wyniki najważniejszych badań w mięsakach z rodziny Ewinga

Badanie (okres)	Schemat leczenia	Liczba chorych	5-letni okres wolny od choroby
IESS (Intergroup Ewing Sarcoma Study)			
IESS-I (1973–1978)	VAC vs. VAC + radioterapia na obszar płuc vs. VACD	342	24% vs. 44% vs. 60%
IESS-II (1978–1982)	VACD — wysoka dawka vs. VACD — średnia dawka	214	68% vs. 48%
<i>The North American Intergroup Ewing Sarcoma study</i>	VCD vs. VCD + IE	518	54% vs. 69%
POG-CCG (Pediatric Oncology Group–Children’s Cancer Group)			
POG-CCG (1988–1993)	VACD vs. VACD + IE	398	54% vs. 69%
POG-CCG (1995–1998)	VCD + IE 48 tyg. vs. VCD + IE 30 tyg.	492	75% (3-letni) vs. 76% (3-letni)
MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)			
T2 (1970–1978)	VACD	20	75%
P6 (1990–1995)	VCD + IE	36	77% (2-letni)
P6 (1991–2001)	VCD + IE	68	Postać zlokalizowana — 81% (4-letni); choroba z przerzutami — 12% (4-letni)
Badania St. Jude Children’s Research Hospital			
ES-79 (1978–1986)	VACD	52	Ognisko pierwotne < 8 cm — 82% (3-letni) ognisko pierwotne ≥ 8 cm — 64% (3-letni)
ES-87 (1987–1991)	IE	26	Odpowiedzi na leczenie u 96%
EW-92 (1992–1996)	VCD-IE × 3	34	78% (3-letni)
ROI (Rizzoli Orthopaedic Institute), Włochy			
REN-3 (1991–1997)	VDC + VIA + IE	157	71%
SFOP (French Society of Paediatric Oncology), Francja			
EW-88 (1988–1991)	VD + VD/VA	141	58%
SSG (Scandinavian Sarcoma Group)			
SSG IX (1990–1999)	VID + PID	88	58% (przeżycie bez przerzutów)
UKCCSG/MRC (United Kingdom Children’s Cancer Study Group/Medical Research Council)			
ET-1 (1978–1986)	VACD	120	41% w lokalizacji na kończynach 52% w osiowej 38%; miednica 13%
ET-2 (1987–1993)	VAID	201	62% w lokalizacji na kończynach 73% w lokalizacji osiowej 55%; miednica 41%
Badania grupy CESS (Cooperative Ewing Sarcoma Studies)			
CESS-81 (1981–1985)	VACD	93	< 100 ml, 80%; ≥ 100 ml 31% (3-letni) żywe utkanie < 10%, 79% żywe utkanie > 10%, 31%
CESS-86 (1986–1991)	< 100 ml: VACD	301	52% (10-letni)
	≥ 100 ml: VAID		51% (10-letni)
Badanie EICESS (European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies) (CESS + UKCCSG)			
EICESS-92 (1992–1999)	VAID vs. VACD (małe ryzyko)	155	68% vs. 61%
	VAID vs. EVAID (chorzy wysokiego ryzyka)	326	51% vs. 61%
Badanie COG (Children’s Oncology Group)			
2001–2005	VCD + IE (cykle co 21 dni) vs. VCD + IE (cykle co 14 dni)	587	65% vs. 73%

V — winkrystyna; A — daktynomycyna; D — doksorubicyna; C — cyklofosfamid; I — ifosfamid; E — etopozyd; P — cisplatylna

Nawroty mięsaków z rodziny Ewinga mogą mieć formę wznowy miejscowej i/lub rozsiewu do płuc, kości lub rzadziej — innych narządów po zakończeniu leczenia I linii lub w jego trakcie. Im później nastąpi nawrót mięsaka, tym lepsze jest rokowanie. Gorzej rokuje pojawienie się zarówno wznowy miejscowej i przerzutów odległych. Szczególnie niekorzystnie rokuje wystąpienie progresji choroby w trakcie leczenia pierwszego rzutu. Ze względu na niewielką skuteczność leczenia II rzutu, związaną z wykształcaniem się wielolekowej oporności komórek nowotworowych, należy rozważyć możliwość wzięcia udziału przez chorego w badaniu klinicznym nowych leków o mechanizmie działania odmiennym od standardowych cytostatyków. W wypadku niedostępności badań klinicznych należy podjąć próbę leczenia systemowego II rzutu. Badania prowadzone w latach osiemdziesiątych w grupie chorych z nawrotem po leczeniu standardowymi lekami (VCR, DACT, DOX, CPM) pokazały wydłużenie przeżycia i okresu wolnego od wznowy po zastosowaniu kombinacji ifosfamid i etopozyd. Jeśli w I rzucie leczenia wykorzystano ifosfamid i etopozyd, do rozważenia w II rzucie pozostaje program oparty na pochodnych platyny lub kamptotecyny (tab. 3). U chorych z izolowanym nawrotem, obejmującym jedynie tkankę płucną, przeprowadzenie resekcji przerzutów i/lub radioterapii na obszar płuc może wpłynąć korzystnie na długość przeżycia.

Najlepszą ocenę odpowiedzi na leczenie systemowe w ET umożliwia badanie histopatologiczne guza

usuniętego po leczeniu systemowym. W ocenie odpowiedzi na leczenie wykorzystywane są również badania TK i MR. Zmniejszenie wymiarów guza i wzmocnienia kontrastowego zazwyczaj wskazują na dobrą odpowiedź na leczenie. Podobną wartość ma zmniejszenie metabolizmu glukozy w badaniach PET-TK wykonanych przed i po leczeniu systemowym.

Najpoważniejszą odległą konsekwencją intensywnej terapii skojarzonej ESFT jest zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów, które stwierdza się u około 10% pacjentów wyleczonych z ET. Ryzyko wtórnych nowotworów hematologicznych po chemioterapii szacowane jest na 3–8%. Ostra białaczka limfatyczna i zespoły mielodysplastyczne występują u 1–2% osób leczonych z powodu mięsaka Ewinga. Występowanie innych, późnych powikłań leczenia skojarzonego, takich jak niewydolność mięśnia sercowego, niepłodność, niewydolność nerek czy powikłania protezoplastyki, uzasadniają prowadzenie obserwacji przez wiele lat po leczeniu.

Podsumowanie

Wdrożenie leczenia skojarzonego z chemioterapią neo- i adiuwantową oraz odroczenie leczenia miejscowego znacznie poprawiło odległe wyniki leczenia mięsaków z rodziny Ewinga u dorosłych chorych. Przeżycia 5-letnie wzrosły z 5–10% do około 40% u osób dorosłych. Gorsze rokowanie dotyczy umiejscowienia w obrębie miednicy i kręgosłupa oraz postaci pozakostnych. Obecność przerzutów odległych w chwili rozpoczęcia intensywnej terapii skojarzonego obniża odsetek wyleczonych do 30%. W przypadku przerzutów do kości 5 lat przeżywa < 20% chorych, natomiast przy przerzutach do płuc — 20–40%. Wyjątkowo źle rokują chorzy z nawrotem choroby. Rokowanie dorosłych chorych na mięsaki drobnokomórkowe jest gorsze niż u dzieci z powodu częstego występowania niekorzystnych czynników rokowniczych.

Prowadzenie badań klinicznych mających na celu poprawić odległe wyniki leczenia jest utrudnione ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu i wymaga współpracy całego świata. Jednak w ciągu ostatnich 30 lat rokowanie radykalnie się poprawiło dzięki wprowadzeniu leczenia multimodalnego, w tym skojarzonej chemioterapii, chirurgii i radioterapii.

Piśmiennictwo

1. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Supplement_4): iv79–iv95, doi: [10.1093/annonc/mdy310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy310), indexed in Pubmed: [30285218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285218/).
2. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. British Sarcoma Group. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma*

Tabela 3. Schematy leczenia stosowane w nawrotowym mięsaku typu ESFT

Program	Dawki leków
TopoCTX*	Topotekan 0,75 mg/m ² , dzień 1.–5. Cyklofosfamid 250 mg/m ² , dzień 1.–5., cykle co 21 dni
Irynotecan/ /temozolomid	Irinotekan 10 mg/m ² , dzień 1.–5., 8.–12. Temozolomid 100 mg/m ² , dzień 1.–5., cykle co 21–28 dni
AP	Doksorubicyna 50 mg/m ² wlew 48 godz. Cisplatyna 30 mg/m ² , dzień 1.–3., cykle co 21 dni
PE	Cisplatyna 30 mg/m ² , dzień 1.–3. Etopozyd 150 mg/m ² , dzień 1.–3., cykle co 21 dni
IE	Ifosfamid 1,6–1,8 g/m ² , dzień 1.–5. + mesna Etopozyd 100 mg/m ² , dzień 1.–5., cykle co 21 dni
ICE*	Karboplatyna 400 mg/m ² , dzień 1.–2. Ifosfamid 1,8 g/m ² , dzień 1.–5. Etopozyd 100 mg/m ² , dzień 1.–5., cykle co 21 dni

*Konieczne profilaktyczne podanie G-CSF

- Res. 2016; 6: 7, doi: [10.1186/s13569-016-0047-1](https://doi.org/10.1186/s13569-016-0047-1), indexed in Pubmed: [27148438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148438/).
3. Rutkowski P, Świtaj T. Bone sarcomas. *Oncol Clin Pract.* 2018; 14(3): 115–128.
 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer. 2018; 1.
 5. Rutkowski P. Mięsaści kości. Viamedica Gdańsk. 2016.
 6. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(23): 2440–2448, doi: [10.1200/JCO.2013.54.4833](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4833), indexed in Pubmed: [24982464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982464/).
 7. Denbo JW, Shannon Orr W, Wu Y, et al. Timing of surgery and the role of adjuvant radiotherapy in ewing sarcoma of the chest wall: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(12): 3809–3815, doi: [10.1245/s10434-012-2449-5](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2449-5), indexed in Pubmed: [22752372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752372/).
 8. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. 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(1): 168–177, indexed in Pubmed: [12504050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504050/).
 9. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3284–3291, doi: [10.1200/JCO.2009.22.9864](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9864), indexed in Pubmed: [20547982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20547982/).
 10. Schuck A, Hofmann J, Rube C, et al. Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42(5): 1001–1006, indexed in Pubmed: [9869222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869222/).
 11. Bacci G, Palmerini E, Staals EL, et al. Ewing's sarcoma family tumors of the humerus: outcome of patients treated with radiotherapy, surgery or surgery and adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009; 93(2): 383–387, doi: [10.1016/j.radonc.2009.06.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.009), indexed in Pubmed: [19576648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19576648/).
 12. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. 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(17): 3108–3114, doi: [10.1200/JCO.2000.18.17.3108](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3108), indexed in Pubmed: [10963639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963639/).
 13. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol.* 1990; 8(10): 1664–1674, doi: [10.1200/JCO.1990.8.10.1664](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.10.1664), indexed in Pubmed: [2213103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2213103/).
 14. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003; 348(8): 694–701, doi: [10.1056/NEJMoa020890](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020890), indexed in Pubmed: [12594313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594313/).
 15. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment — cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2008; 26(27): 4385–4393, doi: [10.1200/JCO.2008.16.5720](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.5720), indexed in Pubmed: [18802150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18802150/).
 16. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3284–3291, doi: [10.1200/JCO.2009.22.9864](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9864), indexed in Pubmed: [20547982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20547982/).
 17. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018; 36(31): 3110–3119.
 18. Gorlick R, Janeway KA, Adamson PC. Dose Intensification Improves the Outcome of Ewing Sarcoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(31): 3072–3073.
 19. Euro Ewing 2012 protocol_version 5.0. <http://www.euroewing.eu/clinical-trials/ee2012-trial/ee2012-update> (2 Jun 2017).
 20. Zhou Z, Guan H, Duan X, et al. Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing sarcoma. *Cancer.* 2005; 104(8): 1713–1720, doi: [10.1002/cncr.21383](https://doi.org/10.1002/cncr.21383), indexed in Pubmed: [16121404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16121404/).
 21. Odri GA, Dumoucel S, Picarda G, et al. Zoledronic acid as a new adjuvant therapeutic strategy for Ewing's sarcoma patients. *Cancer Res.* 2010; 70(19): 7610–7619, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-4272](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4272), indexed in Pubmed: [20841471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20841471/).
 22. Italiano A, Katz D. Cabozantinib in patients with advanced osteosarcomas and Ewing sarcomas: a French Sarcoma Group (FSG)/US National Cancer Institute phase II collaborative study. Presented at: the ESMO 2018 Congress; Munich, Germany; October 19-23, 2018. Abstract LBA67.