

Leczenie operacyjne pacjentów z rozsianym mięsakiem Ewinga w materiale własnym kliniki

Surgical Treatment of Patients with Disseminated Ewing Sarcoma in our Clinical Experience

Anna Raciborska^{1(A,B,C,D,E,F)}, Katarzyna Bilka^{1(A,B,C,F)}, Elżbieta Rogowska^{1(B)},
Jan Godziński^{2(A,C,D,E)}, Wojciech Woźniak^{1(A,D,E)}

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci IMID, Warszawa

² Zakład Medycyny Ratunkowej i Katastrof AM, Wrocław

¹ Department of Surgical Oncology for Children and Adolescents, Mother & Child Research Institute, Warsaw

² Department of Emergency and Disaster Medicine, Medical University, Wrocław

STRESZCZENIE

Wstęp. Przeżycie w przypadku zaawansowanych postaci mięsaka Ewinga jest niezadowalające nawet przy zastosowaniu kompleksowego leczenia. W pracy podjęto próbę oceny wpływu leczenia chirurgicznego na końcowy wynik terapii.

Materiał i metody. W latach 2000-2008 leczono 24 pacjentów z rozsianym mięsakiem Ewinga. Miejsce przerzutów to: płuca u 13 chorych, kości u 6, wiele okolic u 5. Okres obserwacji od 8 miesięcy do 8,5 lat. Leczenie prowadzono zgodnie z protokołem EE99. 19 z 24 pacjentów było operowanych. U pacjentów z przerzutami do płuc usuwano zarówno ognisko pierwotne (12 dzieci), jak i ogniska przerzutowe z płuc (6 dzieci) lub stosowano RT. U pacjentów z lokalizacją przerzutów w innych miejscach operowano ognisko pierwotne, wykonano metastatectomie ognisk przerzutowych do płuc i stosowano napromienianie na inne miejsca przerzutów (7 dzieci). 6 pozostałych chorych leczono przy wykorzystaniu CHT oraz RT.

Wyniki. Z grupy 19 operowanych pacjentów żyje 10. Zmarli wszyscy pacjenci, u których nie wykonano zabiegu operacyjnego. Przeżycie w całej grupie wynosiło od 8 miesięcy do 8,5 lat (średnia 2,8 lat). Średnie przeżycie u pacjentów operowanych wynosiło 3,1 lat, a u tych, u których stwierdzono pierwotnie przerzuty do płuc i poddanych metastatectomii 4,3 lat. Średnie przeżycie u pacjentów nieoperowanych wyniosło 1,6 lat.

Wnioski. Wydaje się, że leczenie chirurgiczne pozwala na wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów z rozsianym mięsakiem Ewinga.

Słowa kluczowe: mięsak Ewinga, postać rozsiana, leczenie operacyjne, dzieci

SUMMARY

Background. Survival in advanced Ewing's sarcoma is unsatisfactory even with combination treatment. This paper tries to evaluate the impact of surgical treatment on treatment results.

Material and methods. We discuss a series of 24 patients aged 6.1-18.9 years with disseminated Ewing's sarcoma treated in the years 2000-2008. The patients had metastases to the lungs (13 patients), bone (6 patients), or multiple sites (5 patients). The follow-up period ranged from 8 months to 8.5 years. The patients were treated in accordance with the EE99 protocol. 19 out of the 24 patients underwent surgery. Patients with lung metastases underwent resection of both the primary focus (12 children) as well as the lung metastases (6 children) or radiotherapy. Patients with metastases located elsewhere underwent resection of the primary focus and lung metastases, while the remaining metastatic sites were irradiated (7 children). The 6 remaining children received chemotherapy and radiotherapy.

Results. Ten of the 19 patients who were operated on are alive. All those patients that were not operated on have died. The length of survival in the whole group has ranged from 8 months to 8.5 years (mean 2.8 years). Mean overall survival among these patients that were operated on is 3.1 years, and among those who had lung metastases at baseline and underwent metastatectomy, the survival rate is 4.3 years. The average survival rate among the non-operated on patients is 1.6 years.

Conclusions. Surgery appears to prolong survival among patients with disseminated Ewing's sarcoma.

Key words: Ewing's sarcoma, disseminated disease, surgical resection, children

WSTĘP

Mięsak Ewinga jest guzem drobnokąrkłokomórkowym, drugim co do częstości występowania wśród pierwotnych guzów kości u dzieci i młodzieży. Ogółem w Polsce corocznie rozpoznaje się ok. 25 nowych zachorowań, z czego aż u ponad połowy w momencie rozpoznania stwierdza się zmiany przerzutowe. Wieloletnie badania kliniczne pozwoliły wypracować metody leczenia umożliwiające osiągnięcie EFS (event free survival) na poziomie 60%. Jednak w przypadku współistnienia zmian przerzutowych EFS znacząco maleje do ok. 20%. Obecnie nadal poszukuje się metod terapeutycznych, które mogłyby poprawić przeżycie w tej grupie chorych. Poza zwiększaniem intensywności konwencjonalnej CHT (chemioterapii), próbuje się m.in. wprowadzać nowe leki o innym mechanizmie działania oraz nowe metody RT (radioterapii). Do tej pory jednak nie osiągnięto zadawalających rezultatów.

Jednym z elementów kompleksowego leczenia mięsaka Ewinga jest leczenie chirurgiczne. Nierzadko lokalizacja guza oraz jego rozległość stanowi poważny problem chirurgiczny. W lokalizacji osiowej często nie ma możliwości radykalnego usunięcia wszystkich ognisk choroby. Przy ogólnie złych wynikach leczenia stanowi to podstawę do odstąpienia od tego typu terapii i zastępowanie jej np. RT.

W pracy podjęto próbę oceny wpływu leczenia chirurgicznego na końcowy wynik terapii u pacjentów z rozszanym mięsakiem Ewinga.

MATERIAŁ I METODY

W latach 2000-2008 w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży IMID leczono 24 pacjentów z powodu rozszanej postaci mięsaka Ewinga, w wieku od 6,1 do 18,9 lat (średnia 12,6 lat, odchylenie standardowe 3,5 lat, mediana 12,8 lat). Miejsca przerzutów u wyżej wymienionych pacjentów przedstawiały się następująco: płuca u 13 pacjentów, kości u 6, wiele okolic u 5. Okres obserwacji od 8 miesięcy do 8,5 lat (średnia 2,8 lat, odchylenie standardowe 2 lata, mediana 2,7 lat). Diagnostykę oraz leczenie prowadzono zgodnie z protokołem EURO Ewing 99. Leczenie chirurgiczne zawsze było poprzedzone chemioterapią wstępną. Jako pierwszy wykonywano zabieg usunięcia ogniska pierwotnego. Dotyczyło to 19 z 24 pacjentów. U chorych z przerzutami do płuc operowano zarówno ognisko pierwotne (12 dzieci) oraz przerzuty (6 dzieci) lub stosowano RT. U pacjentów z inną lokalizacją przerzutów usuwano ognisko pierwotne oraz ogniska przerzutowe z płuc i napromieniano inne miejsca przerzutów. Pozostałych sześcioro dzieci leczono przy zastosowaniu CHT oraz RT.

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tab. 1.

BACKGROUND

Ewing's sarcoma is a micro-round-cell tumour, the second most frequent tumour among children and adolescent bone primary tumours. Approximately 25 new cases are diagnosed in Poland annually, and more than half of the patients present with metastases at baseline. Clinical research of many years' duration has led to the development of treatment methods helping to achieve EFS (event free survival) rates of 60%. However, if metastases are present, EFS is reduced to approximately 20%. At present, other treatments are still being sought to improve survival among this group of patients. Apart from increasing the intensiveness of conventional chemotherapy, there are trials of new drugs with a different mechanism of action as well as new radiotherapy regimens. However, satisfactory results have not been obtained to date.

Surgery is an element of comprehensive treatment of Ewing's sarcoma. Not infrequently, the location and extent of the tumour pose a serious surgical problem. With axially situated tumours, not all foci can be excised completely. With generally poor treatment results, this gives the grounds for desisting from this type of therapy and replacing it with for example, radiotherapy.

This study tries to evaluate the effect of surgical treatment on the final treatment results in patients with disseminated Ewing's sarcoma.

MATERIAL AND METHODS

A series 24 patients aged 6.1-18.9 years (mean 12.6 years, standard deviation 3.5 years, median 12.8 years) with disseminated Ewing sarcoma were treated at the Department of Surgical Oncology for Children and Adolescents of the Mother and Child Research Institute in Warsaw in the years 2000-2008. The patients had metastases to lungs (13 patients), bone (6 patients), and multiple sites (5 patients). The follow-up period ranged from 8 months to 8.5 years (mean 2.8 years, standard deviation 2 years, median 2.7 years). The diagnostic work-up and treatment were conducted according to the EURO Ewing 99 protocol. Surgery was always preceded by neoadjuvant chemotherapy. Total excision of the primary site was performed first, in 19 out of the 24 patients. Patients with lung metastases underwent both excision of the primary site (12 patients) as well as focal lung metastectomy (6 patients) or received radiotherapy. Patients with other locations of metastases underwent excision of the primary site and lung metastectomy, while the remaining metastatic sites were irradiated. The remaining 6 children received chemotherapy and radiotherapy.

Patient characteristics are presented in Table 1.

Tab.1 Charakterystyka analizowanych pacjentów – wiek, lokalizacja choroby, leczenie

Tab. 1 Patient characteristics – age, tumour site, treatment

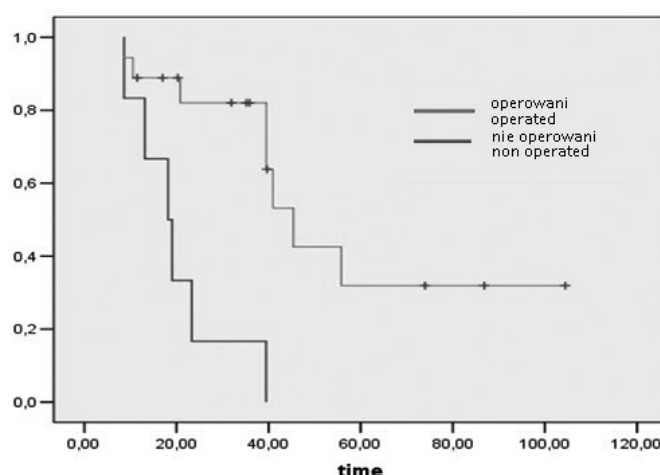
	Pacjenci operowani / Operated	Pacjenci nie operowani / Non Operated
Liczba pacjentów / Number of patients	18	6
Średnia wieku / Age (mean)	12,8	13,1
Ognisko pierwotne / Primary site:		
lokalizacja kończynowa / limb locations	11	0
lokalizacja osiowa / axial location	7	6
Ognisko przerzutowe / Metastatic sites:		
Płuca / lungs	12	1
Kości / bone	4	2
Wieloogniskowo / multiple metastases	2	3
CHT / Chemotherapy	18	6
RT / Radiotherapy	7	6

WYNIKI

Z grupy 19 operowanych pacjentów żyje 10. Zmarli wszyscy pacjenci, u których nie wykonano zabiegu operacyjnego, mimo zastosowania CHT lub CHT i RT. Przżycie w całej grupie z IV stopniem zaawansowania wynosiło od 8 miesięcy do 8,5 lat (średnia 2,8 lat, odchylenie standardowe 2 lata, mediana 2,7 lat). Średnie przeżycie u pacjentów operowanych wynosiło 3,1 lat (od 8 miesięcy do 8,5 lat, odchylenie standardowe 2 lata, mediana 2,9 lat) i było znacząco wyższe od średniego przeżycia pacjentów nieoperowanych, które wyniosło 1,6 lat (od 8 miesięcy do 3,2 lat, odchylenie standardowe 1 rok, mediana 1,5 lat). U pacjentów, u których stwierdzono pierwotnie przerzuty do płuc i poddanych metastektomii średnie przeżycie wynosiło 4,3 lat (zakres od 1,6 do 8,5 lat, odchylenie standardowe 2,6 lat, mediana 3,3 lat).

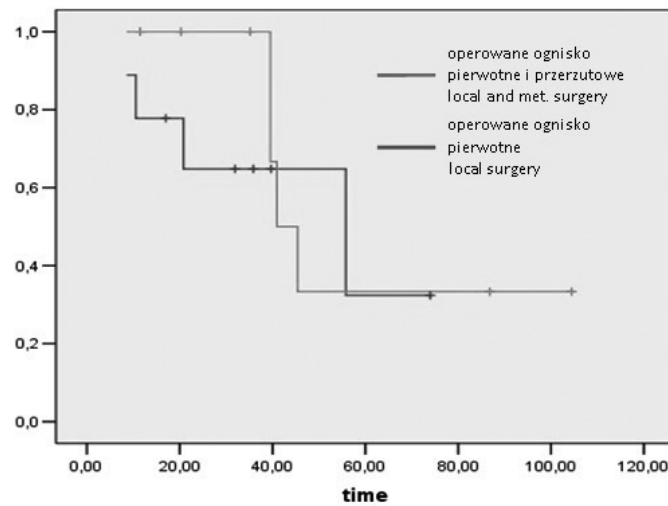
RESULTS

Out of the group of 19 operated patients, ten are alive. All patients who did not undergo any surgery have died despite having received chemotherapy or chemotherapy combined with radiotherapy. The survival rate for the whole group with stage IV disease has ranged from 8 months to 8.5 years (mean: 2.8 years, standard deviation: 2 years, median: 2.7 years). Mean survival for operated patients has been 3.1 years (from 8 months to 8.5 years, standard deviation: 2 years, median: 2.9 years) and is considerably higher than the mean survival of 1.6 years among the non-operated patients (from 8 months to 3.2 years, standard deviation: 1 year, median: 1.5 years). Among patients with lung metastases at baseline who underwent metastatectomy, mean survival has been 4.3 years (from 1.6 years to 8.5 years, standard deviation: 2.6 years, median: 3.3 years).



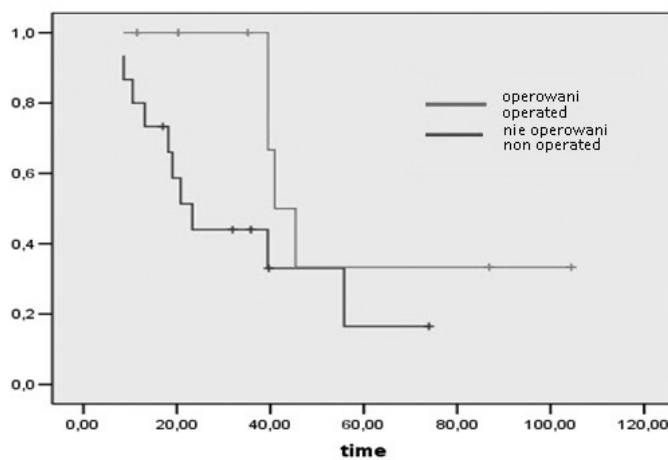
Ryc. 1. EFS u pacjentów operowanych i nieoperowanych

Fig. 1. EFS of operated vs. non-operated patients



Ryc. 2. EFS pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu tylko ogniska pierwotnego i pacjenci leczeni operacyjnie zarówno na ognisko miejscowe, jak i przerzutowe

Fig. 2. EFS of patients following local surgery only vs. patients following local and metastatic surgery



Ryc. 3. EFS pacjentów z przerzutami do płuc – z metastatektomią i bez metastatektomii

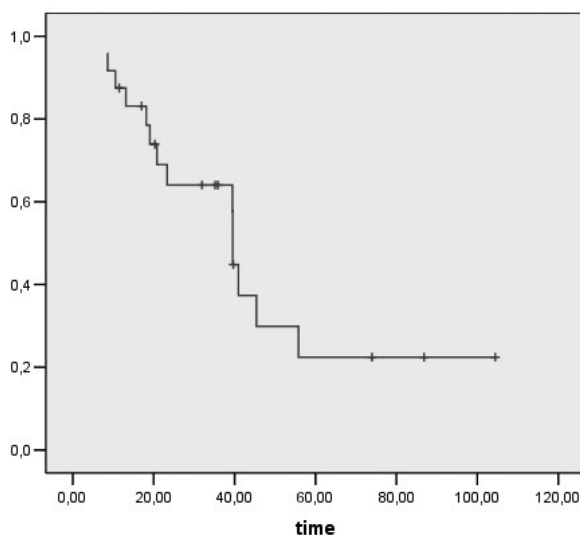
Fig. 3. EFS of patients with lung metastases following metastatectomy vs. without metastatectomy

DYSKUSJA

Obecnie skojarzone leczenie mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży opiera się na wstępnej chemioterapii z następowym zabiegiem operacyjnym i chemioterapią pooperacyjną i/lub radioterapią, a u niektórych pacjentów – przeszczep szpiku [9,17,18]. W ramach leczenia chirurgicznego wykonywanego w drugim etapie terapii skojarzonej dążymy do wykonania operacji radykalnej wg oceny onkologicznej, potwierdzonej badaniem histopatologicznym, gdyż w dużej mierze to decyduje o ostatecznym wyniku terapii [3,4,8]. Przy kwalifikacji do leczenia chirurgicznego należy uwzględnić: lokalizację nowotworu, jego miejscową rozległość, dynamikę oraz stadium zaawansowania. Niejednokrotnie w przy-

DISCUSSION

Currently, combination treatment of Ewing's sarcoma in children and adolescents is based on chemotherapy followed by surgery and post-operative chemotherapy and/or radiotherapy, and autologous bone marrow transplantation in some patients [9,17,18]. The goal of surgical treatment in the second stage of the combination therapy is to carry out a radical operation, in accordance with oncology standards, and confirm it histopathologically as in most cases this determines the final outcome of the therapy [3,4,8]. Patient qualification for surgical treatment should take under consideration site of the tumour, local extent, rate of growth, and clinical stage. With axially located tumours and multiple tumour foci, a radi-



Ryc. 4. OS dla całej grupy pacjentów

Fig. 4. Overall survival of the whole series of patients

padku lokalizacji osiowej guza przy istnieniu wielu ognisk choroby wykonanie radykalnej operacji może stwarzać istotną trudność. Oczywiście jest, że im mniejsza liczba ognisk przerzutowych i mniej rozległa zmiana, tym większe prawdopodobieństwo radykalnego wycięcia. Najczęściej po wstępnej chemioterapii operacje są mniej rozległe, mniej obciążające chorego oraz umożliwiają oszczędzenie tkanek i narządów [17,18]. Wg danych z piśmiennictwa, w przypadku rozianej postaci mięsaka Ewinga, mimo stosowania wielopłaszczyznowej terapii, rokowanie jest niekorzystne [10,13,14,18].

W ciągu ostatnich lat zmieniało się miejsce, rola i zakres leczenia chirurgicznego. Celem pracy było przedstawienie własnego doświadczenia dotyczącego wpływu tego typu leczenia na końcowy wynik terapii. W literaturze jest niewiele doniesień omawiających to zagadnienie. Obecnie uważa się, że chirurgiczne usunięcie ogniska pierwotnego jako leczenia uzupełniającego chemioterapię i radioterapię wydłuża czas przeżyć tak leczonych chorych [3,5]. Również w zaawansowanych stadiach choroby połączenie radioterapii i chirurgii wydaje się szczególnie uzasadnione [4,9]. W analizowanej grupie pacjentów wykonanie zabiegu operacyjnego prawie dwukrotnie wydłużyło średni czas przeżycia, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów. Już na początku lat 90-tych dowiedziono, że metastatektomia w wyselekcjonowanej grupie chorych wydłuża czas przeżycia [3]. W naszym materiale metastatektomia znacznie wydłużyła średni czas przeżycia w stosunku do pacjentów, gdzie stosowano jedynie CHT lub CHT

cal operation often presents a serious difficulty. Obviously, the fewer metastases there are and the less extensive the lesion, the greater the probability of a radical excision. Usually, after preliminary chemotherapy, the surgery is less extensive, less of a burden for the patients and tissue and organs can be spared [17,18]. Based on published data, in case of disseminated Ewing sarcoma, the prognosis is not favourable even if combination therapy is administered [10,13,14,18].

Over the last several years, the place, role, and extent of surgical treatment have changed. The purpose of this paper is to present our own experience of the impact of this type of treatment on the final result of the treatment. There are few papers concerned with this issue. It is currently believed that surgical excision of the primary site in addition to chemotherapy and radiotherapy prolongs patient survival [3,5]. The combination of irradiation and surgery seems justifiable also in patients with advanced disease [4,9]. In our series, surgery prolonged average survival time almost twice, which corresponds with observations by other authors. Already at the beginning of the 1990's, it was demonstrated that metastatectomy prolongs survival in a selected group of patients [3]. In our series, metastatectomy has considerably prolonged the average survival time compared with patients who only received chemotherapy or chemotherapy+radiotherapy. Nevertheless, some authors who question the feasibility of having the patient undergo a surgical procedure and experience possible post-operative complications when

i RT. Mimo to niektórzy autorzy argumentują, iż dyskusyjne jest narażenie pacjenta na zabieg operacyjny i możliwość wystąpienia powikłań przy innych miejscach przerzutów niż płuca. Natomiast obserwacje Delepine N. wskazują na możliwość uzyskania całkowitej remisji u pacjentów z przerzutami do kości przy zastosowaniu leczenia chirurgicznego zarówno na ognisko pierwotne, jak i przerzutowe [6]. Takie same wnioski można wyciągnąć po przeanalizowaniu prac innych autorów [8,14,20]. Dane te potwierdzają naszą obserwację. Pacjenci, u których usunięto zarówno ognisko pierwotne, jak i ognisko przerzutowe, mieli dłuższy czas przeżycia w stosunku do chorych, u których wycięto jedynie ognisko pierwotne.

Reasumując dane z piśmiennictwa dowodzą, że sama intensyfikacja chemioterapii wraz z radioterapią nie poprawia rokowania w tej grupie pacjentów [13]. Wydaje się, że leczenie chirurgiczne pozwala na wydłużenie czasu przeżycia w grupie pacjentów z rozszanym mięsakiem Ewinga, szczególnie u chorych z izolowanymi przerzutami do płuc. Potwierdzają to badania własne oraz analiza dostępnej literatury.

WNIOSEK

Wydaje się, że leczenie chirurgiczne pozwala na wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów z rozszanym mięsakiem Ewinga.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Kokoszka A, Sas-Korczyńska B Wyniki leczenia i czynniki prognostyczne u dorosłych chorych na Ewinga w materiale Centrum Onkologii w Krakowie. *Współczesna Onkol* 2007; 11 (2): 96-100.
2. Ayadi L, Chaari C et al. Ewing sarcoma osseous and extraosseous: a clinicopathologic study of 29 cases. *Tunis Med* 2010; 88 (5): 301-5.
3. Bacci G, Briccoli A et al. Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *European J Cancer* 1995; 31 (6): 999-1001.
4. Bielack S, Carrle D et al. Bone Tumors in Adolescents and Young Adults. *Current Treatment Options Oncol*. 2008; 9 (1): 67-80.
5. Briccoli A et al. Local and systemic control of Ewing's bone sarcoma family tumors of the ribs. *J Surg Oncol*. 2009; 100 (3): 222-6.
6. Delepine G, Cornille H et al. Ewing sarcoma with primary bone metastasis: prolonged complete remission by resection of recognized foci (three cases). *J Bone Joint Surg*. 2005; 90-B, Issue SUPP II: 239.
7. Gupta AA, Pappo A et al. Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. *Cancer*. 2010; 116 (13): 3189-94.
8. Haeusler J, Boelling T et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma. *Cancer* 2010; 116 (2): 443-50.
9. Hendershot E Treatment approaches for metastatic Ewing's sarcoma: a review of literature. *J Pediat Oncol Nurs*. 2005; 22 (6): 339 – 52.
10. Kowalczyk JR, Nurzyńska-Flak J et al. Wstępna analiza możliwości terapeutycznych w mięsaku Ewinga u dzieci. *Ann Diag Paediat Pathol*. 2004; 8 (1/2): 51-8.
11. Ladenstein R, Pötschger U et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 *J Clin Oncol*. 2010; 28 (20): 3284-91. Epub 2010 Jun 14.
12. Marec-Bérard P, Chotel F et al. PNET/Ewing tumours: current treatments and future perspectives. *Bull Cancer* 2010; 97 (6): 707-13.
13. Meyers PA, Krailo MD et al. High-Dose Melphalan, Etoposide, Total-Body Irradiation, and Autologous tem-Cell Reconstitution as Consolidation Therapy for High-Risk Ewing's Sarcoma Does Not Improve Prognosis. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (11): 2812-20.
14. Paulussen M, Ahrens S et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann Oncol*. 1998; 9 (3): 275-81.

metastases are present at sites other than the lung. On the other hand, observations made by N. Delepine indicate the possibility of achieving full remission in patients with bone metastases if both the primary site and the metastatic foci are excised [6]. Similar conclusions can be drawn from studies of other authors [8,14,20]. These data confirm our observations. Patients who had both the primary focus and the metastases excised achieved longer survival times in comparison to those who had only the primary site removed.

In summary, data from the available literature prove that intensification of chemotherapy plus radiotherapy alone will not improve prognosis in this group of patients [13]. Surgical treatment appears to prolong survival time in patients with disseminated Ewing's sarcoma, especially in those patients with isolated lung metastases. This is confirmed by the present study and available publications.

CONCLUSION

Surgery appears to prolong survival among patients with disseminated Ewing's sarcoma.

15. Jenkin R. D, Ibrahim Al-Fawaz et al. Localised Ewing Sarcoma/PNET of Bone—Prognostic Factors *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 586–593
16. Rastogi S, Kumar A et al. Short-term followup after surgical treatment of Ewing's sarcoma. *Indian J Orthop.* 2010; 44 (4): 384-9.
17. Rodriguez-Galindo C, Liu T et al. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family tumors: review of St Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer* 2007; 110 (2): 375-84.
18. Rodriguez-Galindo C, Navid F et al. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann. Onc.* 2008; 19 (4): 814-20.
19. Tiwari A, Gupta H et al. Outcome of multimodality treatment of Ewing's sarcoma of the extremities. *Indian J Orthop* 2010; 44 (4): 378-83.
20. Zogopoulos G et al. Ewing sarcoma: Favorable results with combined modality therapy and conservative use of radiotherapy. *Pediatric Blood & Cancer.* 2004; 43 (1): 35-9.

Liczba słów/Word count: 3092

Tabele/Tables: 1

Ryciny/Figures: 4

Piśmiennictwo/References: 20

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr Anna Raciborska

Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci, Instytut Matki i Dziecka

01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a, tel./fax: (22) 3277205, e-mail: anna.raciborska@hoga.pl

Otrzymano / Received

17.02.2011 r.

Zaakceptowano / Accepted

24.05.2011 r.

