

Ewingin sarkooma Suomessa 1990–2008

Joni Serlo¹, Ilkka Helenius², Mika Sampo³, Ulla Pihkala⁴, Sanna Kivivuori⁴, Kim Vettenranta⁵, Mikko Perkkiö⁶, Aarne Kivioja⁷, Erkki Tukiainen⁷, Tom Böhling⁸, Ari Ristimäki⁹, Markku Kallajoki¹⁰ ja Maija Tarkkanen³

¹Helsingin yliopisto

²TYKS, Lastentautien klinikka

³HYKS, Syöpätautien klinikka

⁴HYKS, Lastentautien klinikka

⁵TAYS, Lastentautien klinikka

⁶KYS, Lastenkliniikka

⁷HYKS, Töölön sairaala, Ortopedian ja traumatologian klinikka

⁸HYKS, Patologia

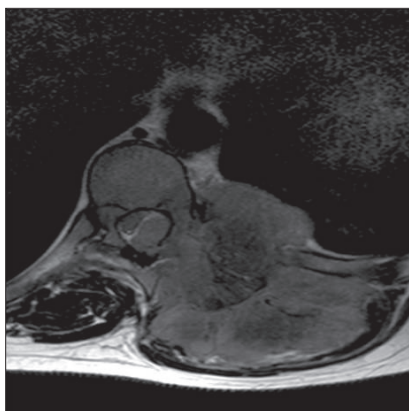
⁹OYS, Patologian osasto

¹⁰TYKS, Patologian yksikkö

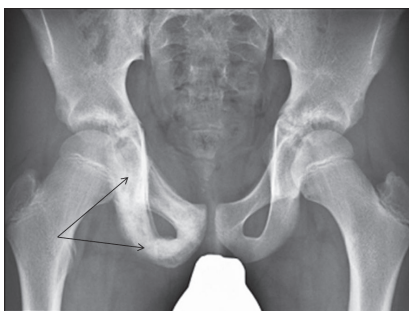
Ewing sarcoma family of tumors (ESFTs) are rare soft tissue and bone malignancies. The purpose of this study was to analyze the medical records of all Finnish patients with ESFT diagnosed in the time period of 1990–2008, to determine the 5-year overall- and event-free survival rates (OS and EFS) of these patients and to find out which factors contributed to survival rates. Altogether 57 patients were included in the analyses. The cumulative 5-year OS of the patients was 66% and the EFS of patients with localized disease at diagnosis (n = 45) was 61%. Factors that improved the 5-year OS with statistical significance in univariate analysis included age at diagnosis (73% for under 18 year-old patients and 56% for over 18 year-olds, p = 0.036), surgery with at least a marginal margin as opposed to no surgery or intralesional operations only (79% vs. 43%, p = 0.008) and the chosen protocol (p = 0.028). Based on the findings of this study, treatment and survival of patient with ESFTs in Finland fit the international standards. It seems that surgery should be part of the treatment whenever possible and care should be taken when choosing the treatment protocol.

Ewingin sarkoomaperhe (Ewing sarcoma family of tumors, ESFT) on pienien pyöreiden solujen muodostamista kasvaimista koostuva syöpäperhe, jonka jäsenten katsotaan nykyisin kantavan jotain niihin tunnetusti liittyvistä translokaatioista EWS- ja jonkin Ets- domaineista välillä, yleisimmin EWS-FLI1 -translokaatiota (t(11;22)(q24;q12) (1). Yleisimmin perheeseen

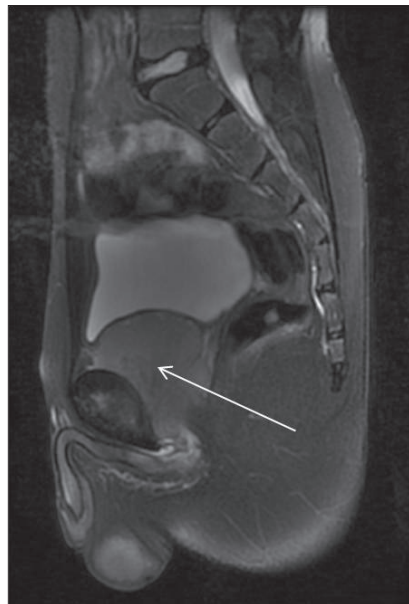
kuuluviksi tuumoreiksi luetaan luisen Ewingin sarkooman lisäksi pehmytkudoksen Ewingin sarkooma, Askinin tuumori ja perifeerinen primitiivinen neuroektodermaalinen kasvain (pPNET) (2). Nämä kasvaimet ovat tavallisimmin lasten ja nuorten sairauksia, ja ilmaantuvuuden huippu on 10 ja 20 ikävuoden välillä (3). Kirjallisuudessa esiintyy varsin monia hieman



Kuva 1. Rintakehän Ewingin sarkooma, joka työntyy spinaalikanavaan komprimoiden selkäydintä. Kuva: Ilkka Helenius



Kuva 2. Osteolyysi, periosteaalinen reaktio (nuolet). Kuva: Ilkka Helenius



Kuva 3. Häpyluun ja virtsarakon väliin työntyvä pehmytkudosmassa (nuoli). Kuva: Ilkka Helenius

vaihtelevia määritelmiä perheelle ja on myös tavallista, että puhuttaessa Ewingin sarkoomasta tarkoitetaan kaikkia ESFT-kasvaimia.

ESFT-kasvainten tavallisimmat oireet ovat paikallinen kipu ja palpoituva tuumori (4). Kuumetta ja muita epäspesifisiä oireita esiintyy noin kolmanneksella potilaista, yleisemmin liittyen edenneisiin tautimuotoihin ja metastasointeeseen tautiin. Oirekuva vaihtelee primaarituumorin sijainnin mukaan: esimerkiksi selkärangan tuumorit voivat aiheuttaa selkäydin-kompressiota (kuva 1). Luisten Ewingin sarkoomien yleisimmät radiologiset löydökset natiivi-RTG-kuvis- sa ovat osteolyysi ja kortikaalinen destruktio yhdessä periosteaalisen kohouman ja uusien subperiosteaalisen luun kerrostumien kanssa (nk. "onion skin") (kuva 2) (5). Magneettikuvaus paljastaa Ewingin sarkoomille tyypillisen pehmytkudoskomponentin (kuva 3).

Kaikkien ESFT-kasvainten hoito on nykyään tavallisimmin kirurginen resektio yhdessä sytostaattihoidon kanssa (6). Sätehoitoa annetaan nykyään lähinnä kirurgisen hoidon lisänä tai silloin kun kirurgia ei ole mahdollista. Nykyisillä hoidoilla Ewingin sarkooman ennuste on huomattavasti parantunut aiemmasta. Ennen tehokkaiden sytostaattien käyttöönottoa 5-vuotissennuste oli todella huono, alle 20 % (7). Nykyään tautivapaa viisivuotissennuste on yli 60 % ja kirurgisen hoidon yleistymiseen 1980-luvulla on liitetty paikallisten uusiutumien väheneminen (8). Suomalaisen Ewingin sarkoomaa sairastavien potilaiden hoidosta ja tuloksista ei tutkimusryhmän tietojen mukaan ole aiemmin tehty kattavaa tutkimusta. Niinpä tietoa näiden potilaiden hoidoista ja selviytymisestä tarvitaan.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineiston rungon muodosti Suomen Syöpärekisterin aineisto pahanlaatuisista luutuumoreista 1991–2006, minkä lisäksi kaikista yliopistosairaaloista on erikseen etsitty ESFT-potilaita. Mukaan on pyritty saamaan kaikki kyseisenä ajanjaksona sairastuneet suomalaiset potilaat. Yhteensä 59 potilasta löytyi. Kaikkien potilaiden sairauskertomukset käytiin yksitellen läpi, ja niistä kerättiin diagnoosiin, hoitoihin ja seurantaan liittyvät tiedot.

Kaksi potilasta jouduttiin jättämään tutkimuksen ulkopuolelle. Toinen näistä oli osittain hoidettu Venäjällä ja jätettiin ulkopuolelle puutteellisen seuranta-tiedon vuoksi, toinen taas oli hoitojen edetessä paljastunut vääräksi patologis-anatomiseksi diagnoosiksi. Näin ollen analyysiin otettiin lopulta 57 potilasta.

Taulukko 1. Tutkimuksen potilaat

	No.	%
Sukupuoli		
Mies	37	64,9 %
Nainen	20	35,1 %
Primaarituumorin sijainti		
Distaalinen	29	50,9 %
Axiaalinen	28	49,1 %
Luisen komponentin esiintyminen		
Luutumori	44	77,2 %
Pehmytkudostumori	13	22,8 %
Diagnoosi		
Ewingin sarkooma	39	68,4 %
Ekstraskeletaalinen Ewingin sarkooma	7	12,3 %
Askinin tuumori	6	10,5 %
pPNET	5	8,8 %
Levinneisyys diagnoosihetkellä		
Paikallinen tauti	45	78,9 %
Metastaattinen tauti	12	21,1 %
	No.	Mediaani (min-max)
Ikä diagnoosihetkellä	57	15.1 (0.1-47.2)
Tuumorin koko (suurin halkaisija, cm)*	50	8.0 (1.0-24.5)

* Tietoa ei saatavilla 7 tapauksessa

Näistä 21 oli kuollut tautiinsa seuranta-aikana. Mediaani seuranta-aika potilaille, jotka eivät olleet kuolleet tautiin, oli 7.7 vuotta (vaihteluväli 1.2 - 19.0 vuotta) ja vain viiden potilaan kohdalla seuranta-aika oli alle neljä vuotta.

Tiedot analysoitiin PASW 18 -ohjelmalla, ja elosaolulukujen selvittämiseen ja vertailemiseen käytetään Kaplan-Meier-analyysiä sekä Coxin mallia. Yksimuuttuja-analyysissä ryhmien vertailuun käytettiin log-rank testiä. Kategoristen muuttujien eroja kahdessa eri ryhmässä analysoitiin χ^2 -testillä tai Fisherin testillä. Jatkuvien ei-parametrinen muuttujien jakaumien eroja kahden ryhmän välillä analysoitiin Mann-Whitney U -testillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin $p < 0.05$.

Tulokset

Potilaat

Analyyseihin otetuista 57 potilaasta 36 oli alle 18 vuotiaita, mediaani-ikä ollessa 15.1 vuotta (vaihteluväli 0.1–47.2 vuotta), tutkimusjoukosta tarkemmin tietoa taulukossa 1. Yleisimmät sijainnit olivat lantion luut ($n = 16$, 28 %), femur ($n = 7$, 12 %), rintakehä ($n = 6$, 11 %), reiden pehmytkudokset ($n = 6$, 11 %) ja tibia ($n = 5$, 9 %). Tapauksista 30 (53 %) oli diagnosoitu ennen vuotta 2000 ja 27 (47 %) sen jälkeen.

Kahdeltakymmeneltäyhdeksältä potilaalta (51 %) oli otettu sytogeneettisiä tutkimuksia (FISH, RT-PCR tai jokin muu). Näistä 18:lta (62 %) löytyi EWS-FLI1-tyyppimutaatio ja kahdelta (7%) monimutkaisempia muutoksia jotka affisoivat kromosomeja 11 ja 22 sisältäen todennäköisesti EWS- ja FLI1-alueet. Kahdellatoista (21 %) potilaalla oli diagnoosihetkellä havaittavia etäpesäkkeitä. Näitä oli todettu yleisimmin CT-tutkimuksessa ($n = 5$, 42 %), mutta esimerkiksi yhden potilaan kohdalla metastasoinen taudin diagnoosiin päädyttiin luustokartan perusteella. Yleisimmät metastasointikohteet olivat muut luut (mukaan lukien selkänikamat, $n = 7$, 58 %), keuhkot ($n = 6$, 50 %) ja luuydin ($n = 3$, 25 %). Diagnoosihetkellä metastasoinut tautimuoto löytyi useammin miehiltä kuin naisilta (32 % vs. 5 %, $p = 0.041$).

Potilaista kaksi kuoli hyvin nopeasti diagnoosin jälkeen, toinen vain kuukauden päästä ja toinen kaksi kuukautta diagnoosista. Molemmat ehtivät saada yhden sytostaattihoitojakson vinkristiiniä, adriamysiiniä ja ifosfamidia (VAI). Toinen potilaista kuoli septisen infektion ja monielinvaurioon melko pian VAI-hoidon jälkeen. Ruumiinavaus paljasti tuumorin aiheuttaman mekaanisen ileuksen, ja sepsiksen ajateltiin olevan tämän komplikaatio. Lisäksi ruumiinavauksessa nähtiin laajalti metastasoinut tauti. Myös toiselle potilaista tehtiin ruumiinavaus, joka paljasti jo aiemmin epäilysti laajan metastasoinnin. Koska nämä kaksi potilasta eivät ehtineet saada varsinaista, protokollien mukaista hoito-ohjelmaa, heitä ei otettu mukaan analyysiin jotka käsittelivät hoitoja. Kokonaiselossaoloaika-analyysiin heidät kuitenkin otettiin mukaan.

Hoitoprotokollat ja kemoterapia

Kaikki potilaiden hoitoon käytetyt hoitoprotokollat koostuivat pre- ja postoperatiivisesta kemoterapiasta yhdistettynä kirurgiaan ja/tai sädehoitoon paikallishoitona. Yleisimmin käytetty protokolla perustui

Yhdysvaltalaisen US National Cancer Instituten protokollaan INT-0091 (CCG-7881/POG-8850) (9). Se koostuu kolmen viikon hoitosykleistä kahdella vuorottelevalle sytostaattiyhdistelmällä, joista toinen sisältää vinkristiiniä (V), syklofosfamidia (C) ja adriamysiiniä (A) tai aktinomysiini-D:a (D), ja toinen etoposidia (E) ja ifosfamidia (I), ja paikallishoidon neljän syklin jälkeen. Niitä annetaan vuoden ajan diagnoosista lähtien ellei protokolla keskeydy huonon sytostaattivasteen, hoitokomplikaatioiden tai päätöksen antaa korkeannoshoitoa ja autologinen luuydinsiirre (HDT), takia. Viimeksi mainitussa tapauksessa HDT annettiin yleensä pian paikallishoidon jälkeen.

Muut käytössä olleet protokollat olivat SSG IX sekä ISG/SSG protokollat III ja IV, samannimisiin Italian ja Skandinavian sarkoomaryhmien tutkimuksiin perustuen (10). SSG IX sisältää cisplatiinin (P) ainoana näistä, ja käsittelee neoadjuvanttihoidon kaavalla VAI-PAI-VAI kolmen viikon sykleissä sekä kolmesta vastaavasta hoitojaksosta postoperatiivisesti. ISG/SSG III on diagnoosivaiheessa paikalliseksi todetun taudin hoitoprotokolla koostuen VAC-, VID- ja IE- sykleistä sisältäen myös HDT vaihtoehdon jos sytostaattivaste todetaan leikkauksen jälkeen perusteella huonoksi. ISG/SSG IV on diagnoosivaiheessa metastattisen tai muuten korkean riskin omaavaksi todetun tautimuodon hoitoon tarkoitettu protokolla, joka koostuu VAI- ja CE- sykleistä preoperatiivisesti ja VAC- ja IE- sykleistä postoperatiivisesti. Sen mukaan hoidettuna potilaat saavat myös HDT:n ja keuhkojen sädehoidon.

Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat 55 hoidetusta (98 %) saivat primaarihoitojen aikana kemoterapian jonkin edellä kuvailluista protokollista mukaisesti. Tällä potilaalla oli proksimaalisen tibian pPNET ja hänen kohdallaan oli päätetty että systeemistä hoitoa paikallishoidon lisäksi ei tarvittu. Protokollien käyttö vaihteli diagnoosihetken (vuodet 1990-1999 verrattuna vuosiin 2000-2008, $p < 0.001$), potilaan iän (alle vai yli 18 vuotta diagnoosihetkellä, $p < 0.001$) ja hoitokaupungin ($p = 0.031$) mukaan. Ennen vuotta 2000, vain INT-0091 ($n = 14$, 50 %) ja SSG IX ($n = 13$, 46 %) mukaiset protokollat olivat käytössä. Vuoden 2000 alusta myös ISG/SSG III ($n = 8$, 30 %) ja IV ($n = 5$, 19 %) mukaisia protokollia käytettiin INT-0091:n ($n = 12$, 44 %) lisäksi. 2000-luvulla SSG IX protokollaa noudatettiin vain kahden potilaan kohdalla (7 %). Mainittakoon myös, että SSG IX-protokollaa saaneet potilaat olivat koko tutkimusajan jaksolla kaikki aikuisia.

Kaikkiaan 16 potilasta (29 %) sai HDT-hoidon,

ja vain kaksi heistä oli yli 18-vuotiaita diagnoosihetkellä.

Niistä 54 potilaasta, jotka saivat sytostaattihoidoja, äkillisiä vakaviksi luettavia komplikaatioita raportoitiin vain kahdella (4 %). Näistä toinen oli vakava sydämen vajaatoiminta ja toinen hepaattinen veno-okklusiivinen sairaus, joka ilmaantui pian HDT-hoidon jälkeen. Neutropeniset infektiot olivat odotetusti varsin yleisiä erityisesti HDT-hoidetussa potilasjoukossa, mutta koska ne eivät aiheuttaneet yhtään kuolemaa tässä joukossa niitä ei luettu vakaviksi haittoiksi. Muita ei vakaviksi luettuja yksittäisiä haittoja olivat hematuria, kohtausoire, ohimenevä delirium näköoireiden kera sekä ohimennyt polyneuropatia.

Myös myöhään ilmaantuvat haitat selvitettiin niiden potilaiden osalta jotka saivat kemoterapian ja selvisivät primaarihoidot (seuranta-aika vähintään 1,5 vuotta, $n = 45$). Näitä ilmaantui kaikkiaan 14 potilaalle (31 %). Yleisimmin ongelmia oli liittyen endokriiniseen järjestelmään ($n = 8$, 18 %): kahdella miespotilaalla todettiin atsoospermia, kolmella naispotilaalla hypergonadotropiivinen hypogonadismi, yhdellä panhypopituitarismi ja kahdella lääkityksen vaatinut osteoporoosi. Endokriinisen järjestelmän lisäksi haittoja raportoitiin seuraavasti: kuudella potilaalla todettiin krooninen mutta lievä munuaisten vajaatoiminta, kahdella oireeton kardiomyopatia, yhdellä Hornerin syndrooma ja yhdellä leukosytoklastinen vaskuliitti.

Vain yhdellä potilaalla oli diagnosoitu sekundaarimaligniteetti. Tämä oli rinnan maligni fylloidituumori. Kyseinen potilas ei ollut saanut rintakehän alueen sädehoitoa. Sekundaarileukemioita ei oltu todettu.

Paikallishoito

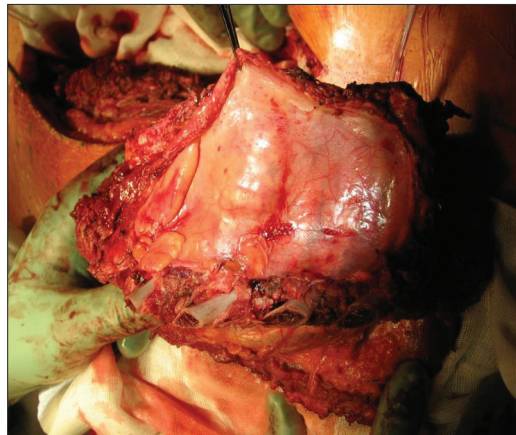
Niistä 55 potilaasta jotka ehtivät mitään hoitoja saada, kaikki paitsi kolme saivat jonkin paikallishoidon tuumoriinsa. Yksi heistä sairasti inoperaabelia intrakraniaalista tuumoria, yksi diagnoosivaiheessa laajalle levinnyttä tautia ja yksi kieltäytyi kirurgiasta ja hyväksyi sädehoidonkin vasta paikallisrelapsin jälkeen. Kaikkiaan 43 potilasta leikattiin, ja näistä 41 (95 %) kohdalla operaation tavoite oli poistaa tuumori kokonaisuudessaan. Kaksi muuta olivat debulking-operaatioita, toinen tapauksessa jossa preoperatiivinen diagnoosi oli sakraalinen kordooma ja toisessa kyseessä oli lantion alueen tuumori jonka varsinainen paikallishoito oli sädehoito. Tuumorin poistoon tähdännänneistä, vähintään marginaalisella laajuudella toteutetuista leikkauksista neljä (10 %) oli amputaatioita, 23 (56 %) raajan

säästäviä lantion tai raajojen operaatioita, kahdeksan (20 %) pehmytkudosresektioita, viisi (12 %) rintakehän resektioita ja yksi (2 %) oli tuumorin resektio yhdistettynä rintanikamien IX ja X en-block-resektioon (kuvat 4 a ja b). Rekonstruktiot raajansäästävässä operaatioissa tehtiin käyttäen vaskularisoitua fibulograftia (n = 4, 17 %), metallista endoproteesia (n = 5, 22 %) (kuva 5), allograftia (n = 7, 30 %) tai kahden viimeksimainitun yhdistelmää (n = 1, 4 %). Kuudessa (26 %) tapauksessa ei kovakudosrekonstruktiota käytetty: näistä kaksi oli skapulektomioita, yksi nk. ”flail hip”-operaatio, yksi proksimaalisen fibulan resektio, yksi solisluu-resektio ja yksi etusormen resektio yhdessä CMC II-nivelen eksartikulaation kanssa.

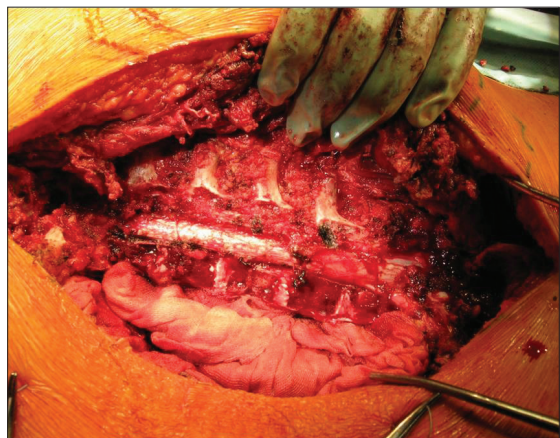
Yhdeksän 43 potilaasta (21 %), jotka leikattiin, sai välittömiä leikkaukskomplikaatioita. Näitä olivat haavainfektiot (n = 3, 7 %), haavanekroosit (n = 2, 5 %), hermovauriot (n = 2), systeemiset infektiot (n = 2), lihasaitioneekroosi (n = 1, 2%) ja haavan uudelleen avaamisen vaatinut haavakiristys (n = 1). Näistä yhdeksästä viiden kohdalla jouduttiin ainakin yhteen reoperaatioon komplikaation vuoksi. Myöhäiskomplikaatioita tarkasteltiin niiden potilaiden osalta, jotka selvisivät primaarihoidoista (joiden seuranta-aika oli vähintään 1.5 vuotta, n = 36), ja niitä havaittiin kahdeksalla (22 %) potilaalla. Ne muodostuivat allo- ja fibulograftien luutumisongelmista (n = 3, 8%), allograftien (n = 2, 6 %), fibulograftien (n = 1, 3 %) ja proteesien (n = 1, 3 %) murtumista sekä proteesin dislokaatiosta (n = 1, 3 %). Näistä potilaista kuusi (17 %) tarvitsi ainakin yhden reoperaation. Kaikista primaarista leikatuista potilaista yhdeksän (23 %) kohdalla jouduttiin ainakin yhteen reoperaatioon primaarileikkauksen komplikaatioiden vuoksi.

Niistä 52 potilaasta jotka saivat paikallishoitona leikkauksen tai sädehoidon, 47:lle (90 %) annettiin hoitoprotokollan mukaista neoadjuvanttikemoterapiaa. Tästä joukosta 38 leikattiin ja tuumoreiden sytostaattivasteet, perustuen tuumorinekroosin asteeseen, voitiin määrittää: 26 tapauksessa (68 %) se oli hyvä ja 12 tapauksessa (32 %) huono.

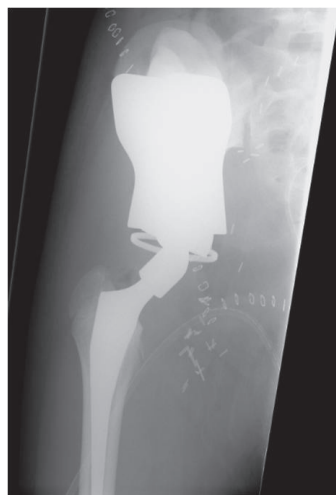
Paikallista sädehoitoa primaarituumorin alueelle sai 22 (40 %) potilasta. Yhdentoista potilaan (20 %) kohdalla kyse oli operaatioon liittyneestä pre- tai postoperatiivisesta hoidosta ja muiden 11 kohdalla sädehoito oli ensisijainen paikallishoito. Primaaristi sädehoidettujen mediaani kokonaisannos oli 56 Gy (vaihteluväli 50-67 Gy). Leikkaukseen yhdistetyn sädehoidon mediaaniannos oli 46 Gy (vaihteluväli 20-61 Gy). Vakavia haittoja ei esiintynyt, tosin yhden



Kuva 4a. Kuvassa 1 nähdyn tuumorin En block-resektio. Kuva: Ilkka Helenius



Kuva 4b. Näkymä sen jälkeen kun tuumori on poistettu rintakehästä, spinaalikanavasta ja selkänikamasta. Kuva: Ilkka Helenius



Kuva 5. Internin hemipelvektomian jälkeinen endoproteesirekonstruktio. Kuva: Ilkka Helenius

potilaan sekä operoituun että sädehoidettuun yläraajaan kehittyi selkeä kasvuhäiriö, joka todennäköisesti liittyy ennemmin postoperatiiviseen sädehoitoon kuin operaatioon (ks myöhemmin). Yhden potilaan kallon sisäistä tuumoria hoidettiin sädehoidon lisäksi embolisaatiohoidolla.

Selvittääksemme tekijöitä jotka vaikuttivat valintaan paikallishoidosta, jaoinme potilaat kahteen ryhmään sen mukaan, lähdettiinkö tuumorin operatiiviseen resektioon vai ei, ja analysoimme ryhmien eroavaisuuden diagnoosihetken levinneisyyden, primaarituumorin sijainnin, luisen komponentin esiintymisen, tuumorin suurimman läpimitan ja potilaiden iän suhteen. Tilastollisesti merkitseviä tekijöitä ei löytynyt, tosin selkeät trendit havaittiin sen suhteen että paikalliset taudit sekä distaaliset tuumorit leikattiin useammin, ja nuorempia potilaita leikattiin todennäköisemmin kuin vanhempia.

Raajojen kasvuongelmat olivat odotettuja raajan säästävän kirurgian ja sädehoidon laajan käytön vuoksi. Kuitenkin tutkimushetkellä vain yhdellä potilaalla kahdeksasta alle 16-vuotiaana diagnoosin saaneista potilaista, joille tehtiin raajan säästävä operaatio ja jotka selvisivät tarpeeksi kauan jotta kasvuongelmia olisi nähtävissä (> 4 vuotta), oli tutkimushetkeen mennessä havaittava ero raajojen pituudessa. Kyseessä oli potilaan oikea yläraaja, ja vaikka potilaalle on tämän vuoksi tehty kaksi reoperaatiota ei merkittävää korjaantumista saatu aikaan. Tutkimusjoukossa on vielä kaksi elossaolevaa nuorena operoitua potilasta, mutta näiden seuranta-aika oli tutkimushetkellä alle kaksi vuotta. Ainakin toisella heistä on havaittava pituusero raajoissa, mutta toistaiseksi sen suhteen ei oltu suunniteltu operatiivista hoitoa.

Yhdellä potilaalla, joka leikattiin ns ”flail hip” -tekniikalla, on diagnosoitu samanpuoleinen caput femuriin avaskulaarinekroosi.

Eloojääminen

Kaikkien potilaiden kokonaiseloonjäämisosuus viiden vuoden jälkeen (overall-survival, OS) Kaplan-Meier-analyysiä käyttäen oli 66 %. Yksimuuttuja-analyysit tehtiin potilaasta riippuvien muuttujien (ikä, sukupuoli, diagnoosihetken metastasointi, primaarituumorin sijainti, luuaffisio esiintyminen, primaarituumorin koko ja diagnoosi), hoitokohtaisten muuttujien (neoadjuvanttihoito, responssi, paikallishoito, hoitoprotokolla, suuriannoskemoterapia) ja diagnoosihetken (ennen vuotta 2000 vai sen jälkeen) suhteen

(taulukko 2, kuva 6). Eloojäämiskäyrien suhteen tilastollisesti merkittävästi paremmin selvisivät potilaat, jotka olivat diagnoosihetkellä alle 18-vuotiaita (OS 73 % vs. 56 % yli 18 vuotiailla, $p = 0,036$) ja joiden paikallishoitoon kuului vähintään marginaalinen kirurginen resektio (79 % vs. 43 %, $p = 0,008$). Myös hoitoprotokollien välillä oli tilastollisesti merkittäviä eroja: INT-0091 -protokollan mukaan hoidettujen potilaiden 5-vuotiselojääminen oli 83 %, ISG/SSG III:lla hoidettujen 75 %, ISG/SSG IV:llä hoidettujen 60 % ja SSG IX:llä hoidettujen 44 %, $p = 0,028$. Kun paikallishoitoa verrattiin ryhmissä, erosivat 5-vuotisselviämisosuudet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,021$): ei paikallishoitoa 33 %, pelkkä vähintään marginaalinen kirurgia 82 %, pelkkä sädehoito 46 % ja yhdistetty kirurgia ja sädehoito 72 %. Erittäin lähelle tilastollista merkitsevyyttä päästiin verrattaessa neoadjuvanttihoitoon hyvin vastanneita tuumoreita sairastavia potilaita potilaisiin, joiden tuumorit vastasivat huonosti (84 % vs. 51 % mainitussa järjestyksessä, $p = 0,053$) sekä paikallista tautia sairastaneiden potilaiden selviämistä verrattuna levinnyttä tautia sairastaviin (71 % vs 47 %, $p = 0,068$).

Diagnoosihetkellä metastasoimatonta tautia sairastaneiden potilaiden ryhmässä ($n = 45$, 79 %) kokonaiseloaolo 5 vuoden kohdalla oli 71 % ja tautivapaa osuus 61 %. Lisäksi eroja eri muuttujien suhteen haettiin kuten edellä kerrottu koko potilasjoukon suhteen. Kokonaiseloonjääntiin vaikutti tilastollisesti merkitsevästi se, leikattiinko potilaita, ja se, mitä protokollaa noudatettiin (taulukko 3). Lähelle merkitsevyyttä päästiin tuumorin solunsalpaajavasteen suhteen: hyvän vasteen potilaiden selviäminen oli parempaa. Tilastollisesti merkittäviä ennustetekijöitä tautivapaaseen eloonjääntiin ei löytynyt, vaikkakin oli havaittavissa selvät trendit samojen tekijöiden suhteen (tuumorin sijainti, kirurgia, hoitoprotokolla, solunsalpaajavaste).

Koska olimme kiinnostuneita eri paikallishoitojen ennustemerkityksestä ja kirurgisen hoidon laadusta, analysoimme myös paikallisuusivaparaan 5-vuotisennusteen (local relapse-free survival, LRFS). Kaikille 45:lle paikallista tautia diagnoosihetkellä sairastaneelle potilaalle 5-vuotis LRFS oli 77 %, ja verrattaessa vähintään marginaalisella resektiolla hoidettuja potilaita muihin saatiin selvä viite kirurgian hyödyllisyydestä, joskaan tilastollista merkitsevyyttä ei aivan saavutettu (LRFS 83 % leikatuille vs. 53 % muille, $p = 0,054$).

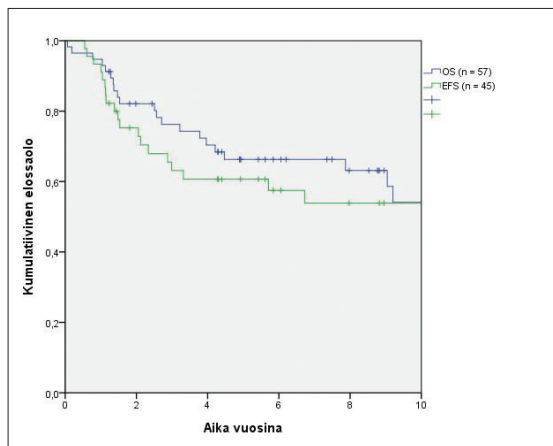
Ennuste ensimmäisen relapsin jälkeen oli huono. Kumulatiivinen 5-vuotiskokonaiselojäänti ensimmäisen relapsin jälkeen oli 21 %.

Taulukko 2. Tutkimuksen potilaiden kokonaiselossaolo (OS) 5 vuoden kohdalla.

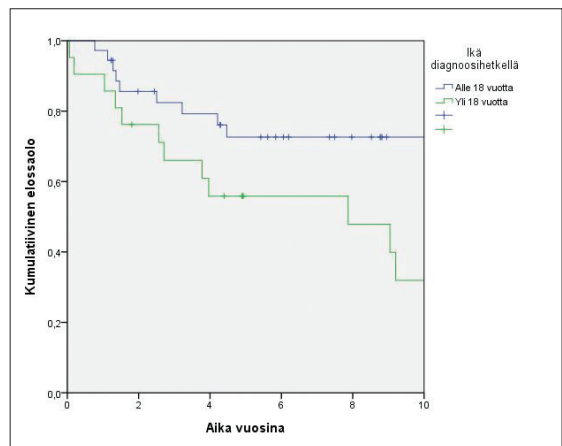
	No.	5-year OS	p
Kaikki potilaat	57	66 %	
Tuumorin sijainti			
Aksiaalinen	28	55 %	0,100
Perifeerinen	29	77 %	
Ikä			
Alle 18 vuotta	36	73 %	0,036
Yli 18 vuotta	21	56 %	
Levinnyt tauti diagnoosin aikaan			
Ei	45	71 %	0,068
Kyllä	12	48 %	
Paikallishoito*			
Ei paikallishoitoa	3	33 %	0,021
Sädehoito	11	46 %	
Kirurginen resektio	30	82 %	
Kirurginen resektio yhdistettynä sädehoitoon	11	72 %	
Tuumorin poistoon tähdännyt resektio			
Ei	14	43 %	0,008
Kyllä	41	79 %	
Tuumorin sytostaattivaste PAD-näytteessä*†			
Hyvä	26	84 %	0,053
Huono	12	51 %	
Hoitoprotokolla			
SSG IX	15	44 %	0,028
ISG/SSG III	8	75 %	
ISG/SSG IV	5	60 %	
INT-0091	26	83 %	
Diagnoosihetki			
1990-1999	30	57 %	0,098
2000+	27	80 %	

* Kahta pian pian diagnoosin jälkeen kuollutta potilasta ei otettu mukaan analyysiin

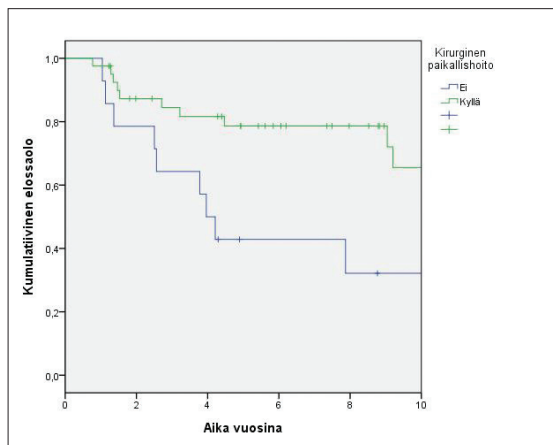
† Tietoa ei saatavilla 17 potilaan kohdalla



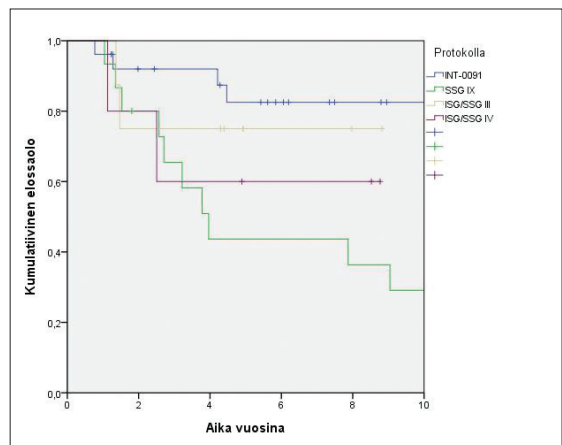
Kuva 6a. Koko ryhmän elossaolokäyrä (OS) ja diagnoosihetkellä paikallista tautia sairastaneiden tapahtumava-paa elossaolokäyrä (EFS)



Kuva 6b. Eloonsääminen riippuen iästä diagnoosihetkellä.



Kuva 6c. Eloonsääminen riippuen siitä, pyrittiinkö tuumorin kirurgiseen resektioon.



Kuva 6d. Eloonsääminen hoitoprotokollasta riippuen.

Pohdinta

Tutkimuksen tavoitteena oli löytää suomalaiset ESFT potilaat, määrittää eloonsäämisluvut ja löytää ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimuksen merkitystä korostaa se, ettei vastaavia tutkimuksia suomalaisista potilaista tätä ennen ole tehty, eikä tutkittua tietoa suomalaisten potilaiden selviämisestä verrattuna kansainvälisiin tuloksiin ole ollut. Vaikka potilasmäärät ovat pieniä, on tämän tutkimuksen tarjoama tieto ennustetekijöistä hyödyllistä kun tavoitteena on kehittää entistä tasokkaampaa hoitoa, varsinkin ottaen huomioon tämän kasvainperheen hoidoissa viime vuosikymmeninä tapahtuneen kehityksen. Erityisesti tuumorien paikallishoidot ovat muuttuneet, kun kirurgian rooli ensisijaisena on vahvistunut. Näinpä

tieto paikallishoitojen ennustevaikutuksista on myös tärkeää.

Tutkimuksen luotettavuutta rajoittaa pieni potilasmäärä, joka johtuu ESFT-kasvainten harvinaisuudesta. Seuranta ajat ovat kuitenkin suhteellisen pitkät: vain viiden tutkimushetkellä elossaolevan potilaan seuranta-aika oli lyhyempi kuin neljä vuotta.

Yksi tutkimuskohteeseen liittyvä tutkimuksen luotettavuutta rajoittava tekijä on ESFT-kasvainten määrittelyn ja luokittelun osittainen epäselvyys ja muuttuvuus. Nykyisin kirjallisuudessa katsotaan, että perheeseen kuuluvat kasvaimet kantavat jotain tyyppimutaatioista, yleisimpänä EWS-FLI1. Kuitenkin käytännössä huomasimme oletetustikin, että sytogeneettinen testaus ei Suomessa ole ollut täydellistä. Toisaalta

Taulukko 3. Paikallista tautia diagnoosihetkellä sairastaneiden 5-vuotisellossaolo (OS) ja tapahtumavapaa elossaolo (EFS)

	No.	5-vuotis OS	p	5-vuotis EFS	p
Kaikki potilaat	45	71 %		61 %	
Sijainti					
Axiaalinen	23	57 %		56 %	
Perifeerinen	22	85 %	0.097	66 %	0.238
Tuumorin poistoon tähdännyt kirurgia					
Ei	9	44 %		44 %	
Kyllä	36	79 %	0.032	65 %	0.052
Hoitoprotokolla					
SSG IX	12	56 %		57 %	
ISG/SSG III	8	75 %		63 %	
ISG/SSG IV	1	0 %		0 %	
INT-0091	23	81 %	0.041	68 %	0.318
Vaste neoadjuvantti kemoterapialle*					
Hyvä	24	82 %		69 %	
Huono	9	50 %	0.071	56 %†	0.320

* Tietoa ei saatavilla 12 potilaalta

† Kokonaiseloonjääntä suurempi osuus selittyy Kaplan-Meier analyysiin liittyvän kumulatiivisen eloonjäännin laskentatavalla

testit ovat kehittyneet tällä ajanjaksolla huomattavasti ja on mahdollista että osa aiemmin negatiivisen tuloksen saaneista näytteistä olisi modernein metodein testattuina positiivisia. Lisäksi on hyvin todennäköistä, että yrityksestä huolimatta emme saaneet kaikkia testituloksia käsiimme. Tutkimukseen sisällytettiin siis kuitenkin potilaita, joita ei oltu sytogeneettisesti testattu tai jotka olivat saaneet negatiivisia testituloksia mutta jotka kliiniseltä kuvaltaan sekä patologisten näytteiden ja immunohistokemiallisten testien perusteella sopivat ESFT-syöviksi. Tämä lähinnä sen vuoksi, että käytännössä nämä potilaat kuitenkin luetaan ESFT-potilaiksi ja heitä hoidetaan kuitenkin saman kaavan mukaan kuin sytogeneettisesti varmistettuja ESFT-potilaita. Ainoa tapa saada lisävarmuutta asiaan olisi testata kaikkien potilaiden näytteet uudestaan modernein menetelmin, mikä ainakaan toistaiseksi ei ollut mahdollista.

Neoadjuvanttiterapian ennustevaikutuksen arviointia tutkimuksessa rajoittaa monimuotoinen ja vaihteleva lääkevästeen luokittelu resektionäytteen mikroskopian perusteella. Nykyisin yleisimmin asianmukaiseksi katsottua Piccin luokitusta (11) mukaista

luokkaa ei juuri ilmoitettu, eikä myöskään aiemmin laajalti käytetty Huvoksen (12) luokitteluun perustuvaa luokkaa. Sen sijaan vaste arvioitiin joko hyväksi tai huonoksi perustuen nekroottisen kudoksen osuuteen. Joka tapauksessa tälläkin luokittelulla nähtiin selvä, joskaan ei tilastollisesti merkitsevä, ennuste-ero hyvän ja huonon vasteen tuumorien välillä.

Potilaiden hoito oli yleisesti ottaen linjassa kansainvälisten hoitosuosittelujen kanssa, ottaen huomioon asianmukaista kemoterapiaa saaneiden potilaiden suuren osuuden ja sen, että kirurgia joko yksin tai yhdistettynä sädehoitoon oli yleisempi paikallishoitovaihtoehtona kuin pelkkä sädehoito, kuten tutkimustulosten mukaisesti tulisikin olla (13, 14). Suurin osa potilaista sai myös neoadjuvanttihoidot nykyisten, käytössä olevien protokollien mukaisesti.

Kemoterapiaan liittyviä vakavia haittoja oli vähän. Varsinkin sekundaaristen leukemioiden esiintymättömyyttä voidaan pitää hyvänä uutisena ottaen huomioon, että ne ovat tunnettu riski liittyen alkyloivien aineiden, antrasykliinien ja erityisesti epipodofylloksiinien käyttöön (15). Koska antrasykliinien ja epipodofylloksiinien käyttöön liittyvät leukemiat diag-

nosoidaan keskimäärin 2-3 vuotta primaaridiagnoosin jälkeen, voidaan olettaa että niitä ei tässä joukossa juuri tulekaan enää ilmaantumaan. Tosin jo aiemmin on tiedetty, että hoidettaessa potilaita tämän tutkimusjoukon potilaiden kaltaisilla ohjelmilla on etoposidin aiheuttamien sekundaarileukemioiden riski pienempi kuin muulloin (15). Kirurgiaan liittyviä haittoja todettiin sekä välittömästi (21 %) että viivästyneesti (22 %). Yhteensä 21 % primaarileikatuista potilaista nämä johtivat vähintään yhteen uusintaleikkaukseen.

Suomalaisten ESFT-potilaiden kumulatiivinen kokonaiseloönjääminen 5 vuoden kohdalla oli 66 % kaikille potilaille ja 71 % paikallista tautia sairastaneille, ja paikallista tautia sairastaneiden tautivapaa 5-vuotis selviäminen oli 61 %. Tämä on olennaisesti samaa tasoa kuin muualla maailmassa on raportoitu (8, 9, 13). Näin ollen voitaneen sanoa, että ESFT-potilaiden hoito ja ennuste vastaavat Suomessa kansainvälistä tasoa. Tämänkin tutkimuksen mukaan potilaiden paikallishoidon tulisi ensisijaisesti sisältää myös kirurginen resektio, mikäli tälle ei erityistä estettä ole, sillä kirurgiseen hoitoon näyttää liittyvän parempi ennuste. Selityksenä sille, että pelkän kirurgisen hoidon saaneet potilaat selvisivät paremmin (5-v OS 82 %) kuin yhdistetyn kirurgisen ja sädehoidon saaneet (72 %) saattaa olla, että yhdistelmäpaikallishoito annettiin yleensä mikäli taudinkuva katsottiin vaikeaksi tai leikkauksessa ei päästy riittävään marginaaliin. Myös hoitoprotokollalla näyttää olevan väliä, SSG IX mukaisesti hoidetuilla potilailla ennuste oli huomompi (5-v OS 44 %).

Täytyy kuitenkin muistaa, että vaikka tulokset selvästi puoltavat kirurgiaa ja muita protokollia kuin SSG IX, vaikuttavat näihin tuloksiin oleellisesti ne tekijät, jotka ovat hoitopäätöksiä ohjanneet. Kirurgiseen hoitoon lähdetään herkemmin kun tuumori on distaalinen, pieni ja kun potilaat ovat nuoria eikä metastasointia ole todettu; kaikilla näillä on omaakin vaikutusta ennusteeseen. Vaikka yritimme selvittää kirurgian todellista, näistä tekijöistä riippumatonta vaikutusta, mitä sillä näyttääkin olevan, on varmojen johtopäätösten tekeminen silti vaikeaa. SSG IX taas on protokolla, jota käytettiin vain aikuisten hoitoon, ja kuten aiemmin todettu, oli lapsipotilaiden ennuste parempi. Muutoinkin hoitoprotokollien välisiä eroja eloonjäämisessä tulkittaessa on muistettava, että potilasaineisto eri protokollien välillä on huomattavan erilainen. Potilaiden vähäinen määrä tekee tilastollisesta päättelystä edelleen vaikeampaa ja selittää osaltaan tilastollisen merkitsevyyden puuttumista esimerkiksi le-

vinneen tautimuodon tai huonon sytostaattivasteen vaikutuksesta 5-vuotiseloonjäämiseen, vaikka erot ryhmien välillä olivatkin selkeät. Tosin on huomattava myös, että tutkimuksen potilasjoukossa levinnyttä tautia sairastaneiden 5-vuotisenennuste oli parempi kuin kirjallisuudessa yleisesti kuvattu noin 25-30% (Ludwig 08), ja että näin pienessä potilasjoukossa pienetkin erot voivat olla merkittäviä.

Selvästi havaittavaa oli, että diagnoosivaiheen leviämistutkimukset ja käytetyt hoitoprotokollat vaihtelivat jonkin verran eri yliopistosairaaloiden välillä. Jotta näiden harvinaisten kasvainten hoito tulisi yhä paremmin koordinoituksi, voitaisiin yhteistyötä eri keskusten välillä lisätä standardoitujen primaarivaiheen tutkimusten, käytettyjen protokollien ja myös patologilausuntojen yhtenäistämiseksi. Kuten aiemmin mainittu, näyttää potilaiden hoito Suomessa vastaavan kansainvälistä tasoa.

Kirjallisuus

1. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker J, Lenoir GM, et al: The ewing family of tumors -- A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med.* 1994 Aug 4;331(5):294-299.
2. Ludwig JA: Ewing sarcoma: Historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol.* 2008 July;20(4):412-418.
3. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E: Bone tumours in european children and adolescents, 1978-1997. report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(13):2124-2135.
4. Widhe B, Widhe T: Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 May;82-A(5):667-674.
5. Weber KL, Sim FH: Malignant bone tumors. In: Chapman MW, editor. *Chapman's Orthopaedic Surgery.* 3rd ed. 530 Walnut Street, Philadelphia, PA 19106 USA, LWW.com: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 3418.
6. Bielack SS, FAU - Carrle D, Carrle D: State-of-the-art approach in selective curable tumors: Bone sarcoma. - *Ann Oncol.* 2008 Sep;19 Suppl 7:vii155-160. 2008(1569-8041 (Electronic)).
7. Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, Taylor WF, Beabout JW: Ewing's sarcoma. A clinicopathological and statistical analysis of patients surviving five years or longer. *J Bone Joint Surg Am.* 1975 Jan;57-A(1):10-16.
8. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H, 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 Sep;18(17):3108-3114.
9. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, 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 Feb 20;348(8):694-701.

10. Smeland S, Wiebe T, Brosjö O, Böhling T, Alvegård TA: Chemotherapy in ewing's sarcoma. *Acta Orthop Scand.* 2004 04/02;75:87-91.

11. Picci P, Böhling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, et al: Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1553-1559.

12. Huvos A, editor. Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1991.

13. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F: Prognostic factors in non-metastatic ewing's sarcoma tumor of bone: An analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol.* 2006;45(4):469-475.

14. Donati D, Yin J, Di Bella C, Colangeli M, Bacci G, Ferrari S, et al: Local and distant control in non-metastatic pelvic ewing's sarcoma patients. *J Surg Oncol.* 2007 Jul 1;96(1):19-25.

15. Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM: Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: Current findings and issues. *Cancer.* 2009 Jan 1;115(1):23-35.