

Streszczenie

Mięsak Ewinga jest drugim po mięsaku kościopochodnym najczęściej występującym pierwotnym nowotworem złośliwym kości w pierwszych dwóch dekadach życia. Pacjenci z tym guzem wymagają kompleksowego leczenia, na które składa się chemioterapia wielolekowa, zabieg operacyjny i/lub radioterapia guza pierwotnego oraz ewentualnych ognisk przerzutowych, a także w określonych protokołach przypadkach, procedura wysokodawkowanej chemioterapii z autologicznym przeszczepem szpiku kostnego. Rokowanie u chorych z mięsakiem Ewinga jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania: u pacjentów z chorobą zlokalizowaną odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosi ok. 75%, podczas gdy w przypadku obecności przerzutów lub wznowy jest zdecydowanie niższy - ok. 30%. Poza stopniem zaawansowania, do uznanych czynników prognostycznych zalicza się wiek, objętość guza pierwotnego, lokalizację guza pierwotnego, a także odpowiedź histopatologiczną na zastosowaną chemioterapię indukcyjną.

W związku z niezadowalającymi wynikami leczenia, zwłaszcza w grupach chorych z przerzutami lub wznową choroby, wciąż poszukiwane są nowe możliwości diagnostyczno-terapeutyczne, które pozwoliłyby dostarczyć istotnych informacji pozwalających na wyłonienie pacjentów gorzej rokujących, a co za tym idzie, wymagających modyfikacji leczenia na jak najwcześniejszym etapie terapii. Jednym z nieinwazyjnych badań, które wydają się być tu szczególnie obiecujące jest PET-CT. Rola tego badania u chorych z mięsakiem Ewinga jest wciąż nie w pełni zdefiniowana. Jego znaczenie dla ustalania stopnia zaawansowania choroby (staging) wydaje się już potwierdzone, jednak rola PET-CT jako badania dostarczającego danych istotnych prognostycznie jest u pacjentów z mięsakiem Ewinga nadal niejasna i wymaga dalszych badań.

W pracy oceniono 2 aspekty zastosowania PET-CT w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z mięsakiem Ewinga:

- przydatność badania dla prognozowania odpowiedzi histopatologicznej na chemioterapię indukcyjną, będącej jednym z najistotniejszych czynników rokowniczych (co potwierdzono również w niniejszej pracy)

oraz

- wartość wskaźników SUV guza pierwotnego (ocenianych w wykonywanym badaniu PET-CT: SUV1 - przed włączeniem chemioterapii, SUV2 - po chemioterapii indukcyjnej, przed zabiegiem operacyjnym) jako niezależnych czynników rokowniczych.

Badanie miało charakter retrospektywny i dotyczyło 70 pacjentów (36 dziewcząt i 34 chłopców) w wieku od 3 do 20 lat (mediana wieku 12,6 lat) z potwierdzonym histopatologicznie mięsakiem Ewinga. U wszystkich chorych przeprowadzono zabieg operacyjny resekcji guza pierwotnego i oceniono odpowiedź histopatologiczną na zastosowaną wcześniej chemioterapię neoadjuwantową. Za dobrą odpowiedź uznawano co najmniej 90% martwicy w guzie. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej dwukrotnie wykonane badanie PET-CT: przed włączeniem chemioterapii indukcyjnej oraz po jej zakończeniu, przed zabiegiem operacyjnym.

Po przeprowadzeniu analizy statystycznej uzyskanych danych stwierdzono, że wartości SUV1 i SUV2 ogniska pierwotnego są istotnie niższe u osób z dobrą odpowiedzią histopatologiczną w porównaniu do osób ze złą odpowiedzią. W zbudowanych modelach predykcyjnych wartości SUV1 i SUV2 uznano za istotne w przewidywaniu ryzyka złej odpowiedzi. Średnia trafność modeli w krosvalidacji wyniosła 75,7%. Na tej podstawie można wnioskować, że

badanie PET-CT może być przydatne do prognozowania odpowiedzi histopatologicznej na leczenie indukcyjne w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z mięśniakiem Ewinga.

Drugim aspektem pracy była ocena wartości SUV1 i SUV2 jako czynników prognostycznych u chorych z mięśniakiem Ewinga. Zmienne te (w różnych konfiguracjach) uznano za istotne w modelach predykcyjnych ryzyka zgonu w ciągu 5 lat oraz ryzyka wznowy i progresji, dla których potwierdzono wysoką średnią trafność w krosvalidacji (odpowiednio 75,3% dla ryzyka zgonu i 70,0% dla ryzyka wznowy lub progresji).

Stwierdzono zależność między SUV1 a EFS (czasem przeżycia wolnym od wznowy i progresji). EFS był istotnie dłuższy w grupie chorych z SUV1<10.

Wykazano też zależność między SUV2 a EFS i OS (całkowitym czasem przeżycia). OS był istotnie dłuższy w grupie pacjentów z SUV2<2,7, natomiast EFS był istotnie dłuższy w grupie chorych z SUV2<2,0.

Przedstawione wyniki pozwalają uznać SUV1 i SUV2 za istotne czynniki prognostyczne w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z mięśniakiem Ewinga..

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że badanie PET-CT może okazać się przydatne w wyłonieniu grupy chorych o wysokim ryzyku złej odpowiedzi histopatologicznej oraz niepowodzenia leczenia na wczesnych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Mogło by to pozwolić na wcześniejszą (jeszcze przed zabiegiem operacyjnym) modyfikację leczenia, a w grupie chorych z nieoperacyjnym guzem pierwotnym dostarczyć danych dotąd nieosiągalnych, a mających istotne implikacje kliniczne.

Badanie PET-CT wydaje się więc być przydatnym narzędziem diagnostycznym w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z mięśniakiem Ewinga, dostarczającym informacji istotnych dla prognozowania odpowiedzi histopatologicznej, a także ryzyka zgonu oraz wznowy i progresji choroby. Pełne poznanie znaczenia tego badania i możliwego wpływu uzyskanych wyników na proces diagnostyczno-terapeutyczny w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z mięśniakiem Ewinga wymaga dalszych badań.

Abstract

Ewing sarcoma is the second most common primary malignant bone tumor in the first two decades of life after osteosarcoma. Patients with this tumor require systemic treatment, which includes multi-drug chemotherapy, surgery and / or radiotherapy of primary tumor and possible metastasis, and in protocol-specific cases, a high-dose chemotherapy procedure with hematopoietic stem cell rescue. The prognosis for patients with Ewing sarcoma is closely related to the stage: in patients with localized disease the percentage of 5-year overall survival is about 75%, while in the case of metastatic, refractory or relapsed disease it is definitely lower - about 30%. In addition to level of advancement, recognized prognostic factors include age, primary tumor volume, primary tumor location, and initial histopathological response to chemotherapy.

Due to unsatisfactory treatment results, especially in groups of patients with metastatic or recurrent disease, new diagnostic and therapeutic options are still being sought that would allow to provide relevant information to identify patients with poor prognosis, and thus who require treatment modifications at earliest level of therapy. One of the non-invasive studies that seem particularly promising here is PET-CT. The role of this study in patients with Ewing sarcoma is still not fully defined. Its significance in determining the advancement of the disease (staging) seems already confirmed, however, the role of PET-CT as a study providing prognostically relevant data is still unclear in patients with Ewing sarcoma and requires further research.

The paper evaluated 2 aspects of the use of PET-CT in the group of children, adolescents and young adults with Ewing sarcoma:

- usefulness of the study for predicting the histopathological response to initial chemotherapy, which is one of the most important prognostic factors (which was also confirmed in this paper)

and

- the value of primary tumor SUVs (assessed in performed PET-CT: SUV1 - before chemotherapy, SUV2 - after initial chemotherapy, before surgery) as independent prognostic factors.

The study was retrospective and involved 70 patients (36 girls and 34 boys) aged 3 to 20 years (median age 12.6 years) with histopathologically confirmed Ewing sarcoma. All patients underwent primary tumor resection and the histopathological response to neoadjuvant chemotherapy was assessed. At least 90% of tumor necrosis was considered as a good response. All patients had PET-CT at least twice: before and after initial chemotherapy, before surgery.

After statistical analysis of the obtained data, it was found that the SUV1 and SUV2 values of the primary tumor are significantly lower in people with a good histopathological response compared to people with a poor response. In built predictive models, SUV1 and SUV2 values were considered important in predicting the risk of poor response. The average validity of the models in cross-validation was 75.7%. On this basis, it can be concluded that PET-CT may be useful for predicting the histopathological response to initial treatment in children, adolescents and young adults with Ewing sarcoma.

The second aspect of the study was the assessment of SUV1 and SUV2 as prognostic factors in patients with Ewing sarcoma. These variables (in various configurations) were considered significant in the predictive models of the risk of death over 5 years and the risk of recurrence

and progression, for which high average validity in cross-validation was confirmed (75.3% for death risk and 70.0% for recurrence or progression risk).

A relationship was found between SUV1 and EFS (relapse-free and progression-free survival). EFS was significantly better in the group of patients with $SUV1 < 10$.

A relationship between SUV2 and EFS and OS (overall survival) has also been demonstrated. OS was significantly better in the group of patients with $SUV2 < 2.7$, while EFS was significantly better in the group of patients with $SUV2 < 2.0$.

The presented results allow SUV1 and SUV2 to be considered as significant prognostic factors in the group of children, adolescents and young adults with Ewing sarcoma.

Based on the results obtained, it can be concluded that PET-CT may prove useful in selecting high risk group of patients of poor histopathological response and treatment failure at the early stages of the diagnostic and therapeutic process. This could allow for earlier (before surgery) modification of treatment, and in the group of patients with an inoperable primary tumor, provide data previously unattainable, with significant clinical implications.

Therefore, PET-CT seems to be a useful diagnostic tool in the group of children, adolescents and young adults with Ewing sarcoma, providing information relevant to predicting histopathological response, as well as the risk of death, relapse and disease progression. Full knowledge of the significance of this study and the possible impact of the results on the diagnostic and therapeutic process in the group of children, adolescents and young adults with Ewing sarcoma requires further research.