

Ewing'i sarkoomi tuumorite perekond

KADI ALLIKA

RAD.RES. III

Ajalugu

- ▶ 1918 kirjeldas Stout ulnaarnärvi tuumorit, mis histoloogiliselt koosnes mittediferentseerunud ümaratest rakkudest, mis moodustasid rosette – hiljem defineeriti seda tuumorit kui pehme koe primitiivset neuroektodermaaltuumorit (PNET).
- ▶ 1921 kirjeldas Ewing ümarrakulist tuumorit 14 a tüdruku kodarluus, nimetades seda luu difuusseks endotelioomiks.
- ▶ 1975 kirjeldasid Angervall ja Enzinger esimest pehmest koest lähtuvat Ewing'i sarkoomi.
- ▶ 1979 kirjeldas Askin oma meeskonnaga torakopulmonaarregiooni malignit vikerakulist tuumorit, mille histoloogilised omadused sarnanesid PNET-ile.

Ajalugu

- ▶ 1984 kirjeldas Jaffe oma meeskonnaga luukoest lähtuvat neuroektodermaaltuumorit.
- ▶ Algselt arvati, et tegemist on erinevat päritolu tuumoritega, ent immuunhistokeemiliste, tsütogeneetiliste ja molekulaarsete sarnasuste ning identse reaktsiooni tõttu Ewing'i põhiste keemiaravirežiimidele otsustati, et need sarkoomid pärinevad ühisest unikaalsest mesenhümaalsest tüvirakuliinist, mis on võimeline mitmesuunaliseks diferentseerumiseks.
- ▶ ~1987/88 suutis Cavazzana oma töögrupiga *in vitro* indutseerida Ewing'i sarkoomi rakkudes neuraalset diferentseerumist.

Seega perekonda kuuluvad

- ▶ Luukoe Ewing'i sarkoom
- ▶ Ekstraskeletaalne pehme koe Ewing'i sarkoom
- ▶ (perifeerne) primitiivne neuroektodermaaltuumor e. pPNET
- ▶ Askini tuumor e. rindkereseina pPNET.

Ewing'i sarkoomi tuumorite perekond

- ▶ Histoloogiliselt iseloomustab neid tuumoreid tihedalt paiknevad väikesed sinised ümarad rakud. Rakkudel suur tuuma-tsütoplasma suhe ja tsütoplasma sisaldab glükogeeni. Mitootiliselt aktiivsete rakkude arv on varieeruv, ent enamasti mitte suur.
- ▶ Diferentseerumisaste varieerub mittediferentseerunust (ES) enam diferentseerununi (PNET).
- ▶ Neuraalset diferentseeritust näitab **Homer-Wright rosettide** esinemine tuumorikoes, mida võib eristada valgusmikroskoopiaal. Elektronmikroskoopiaal on võimalik näha neuroendokriinsele diferentseerumisele viitavaid neurosekretoorseid graanuleid.
- ▶ ~90%-l selle perekonna tuumoritest esineb **t(11;22)(q24;q12)**, mille tulemusena moodustub 22. kromosoomis fuseerunud EWS-FLI1 geen, mis kodeerib transkriptsioonifaktorit, mis viib tuumori tekkele. On leitud veel teisi, oluliselt harvem esinevaid translokatsioone, milles alati osaleb 22. kromosoomi EWS geeni kodeeriv ala.
- ▶ Immuunhistokeemiliselt esineb üldiselt kõrge **CD99** ekspressioon tuumorirakkude poolt. Esineb ka teisi immuunhistokeemilisi markereid, nt. NSE, Leu7, vimentiin, jm.
- ▶ Diagnoosi kinnitamiseks on vajalik histopatoloogiliste, geneetiliste ja immuunhistokeemiliste uuringute kombinatsioon.

Kliiniline avaldumine

- ▶ Valu, turse, palpeeritav mass (olenevalt asukohast ja suurusest).
- ▶ Süsteemsed sümptomid võivad esineda: palavik, söögiisu langus, kaalukaotus.
- ▶ Muutused vereanalüüsides (CRV, ESR, LDH, aneemia, leukotsütoos jms).
- ▶ Lisaks spetsiifilisemad sümptomid vastavalt tuumori asukohale:
 - ▶ Suur pelvikaalne tuumor võib põhjustada nt soole- või põietegevuse häireid.
 - ▶ Paraspinaalne tuumor võib põhjustada seljavalusid ilma või koos neuroloogilise defitsiidiga.
 - ▶ Askini tuumor võib põhjustada respiratoorseid sümptomeid nagu nt köha ja õhupuudust.
 - ▶ jne

Radioloogilised uuringud

- ▶ RÖ-ü/v-d – leid võib jääda märkamata, olenevalt tuumori asukohast, ulatusest ja kaasnevatest protsessidest. Siiski enamjaolt esmane uuring.
- ▶ UH – abiks ekstrasketaalsete tuumorite hindamisel, biopsia juhtimisel.
- ▶ KT – kasulik makrometastaaside otsimiseks ja staadiumi määramiseks, vahel ka kiiritusravi planeerimiseks.
- ▶ MRT – kõige parema pehme koe lahutusvõimega uuring, aitab kõige paremini hinnata tuumori lokaalset levikuulatust nii intramedullaarsel, pehmes koes kui ka suhet oluliste kõrval paiknevate struktuuridega (neurovaskulaarsed jm).
- ▶ Tc-99m luu stsintsiograafia ja FDG-PET/KT uuring aitavad hinnata metastaatilist levikut.
- ▶ Nii k/a-ga dünaamiline MRT kui ka FDG-PET/KT leiavad kasutust ravivastuse hindamisel. Teatavad muutused on muidugi nähtavad ka KT-s ja tava-MRT-s, isegi RÖ-pildil.

Stadiumi määramine

- ▶ Kasutatakse küll mitmeid levinud klassifikatsioone (TNM, American Joint Committee on Cancer staging system for sarcoma jm), ent see on problemaatiline, kuna lümfiteede kaudu ESPT-d üldjuhul ei levi ning metastaasid leitakse enamjaolt kas luudes, luuüdis ja/või kopsus.
- ▶ Samuti on juba definitsiooni järgi tegemist nn *high-grade* (vähe diferentseerunud) kasvajatega.
- ▶ Oluliseks eraldiseisvaks prognostiliseks faktoriks on hoopis see, kas diagnoosimisel esineb makrometastaase.
 - ▶ 15-30%-l patsientidest esineb esmasdiagnoosimisel haiguse metastaatiline levik.
- ▶ Suhtelised prognostilised faktorid: tuumori suurus ja asukoht ja metastaaside arv ja asukoht, translokatsiooni(de) esinemine morfoloogiliselt normaalses luuüdis (biopsiad luuüdist), sugu, vanus, tuumorikoe vastus keemiaravile.

Luukoe Ewing'i sarkoom

- ▶ Sageduselt teine primaarne maligne luukasvaja **lapse-** ja **teismeliseeas**.
- ▶ Üleüldiselt sageduselt neljas primaarne maligne luukasvaja pärast hulgimüeloomi, osteosarkoomi ja kondrosarkoomi.
- ▶ ES moodustab ~3% kõigist lapseea kasvajalistest haigustest.
- ▶ Aastane intsidents USAs on 1-3 juhtu 1 miljoni inimese kohta.
- ▶ Mediaanvanus ES patsientidel (diagnoosimisel) on 15 a ja >50% patsientidest on teismelised. Ühe uuringu põhjal ainult 10% juhtudest diagnoositi patsientidel vanuses >20 a.
- ▶ M:N 1,3-1,5:1
- ▶ Kõige sagedasem valge rassi esindajatel, harvem asiaatidel; väga harv aafriklastel ja afroameeriklastel (0,5-2% juhtudest).

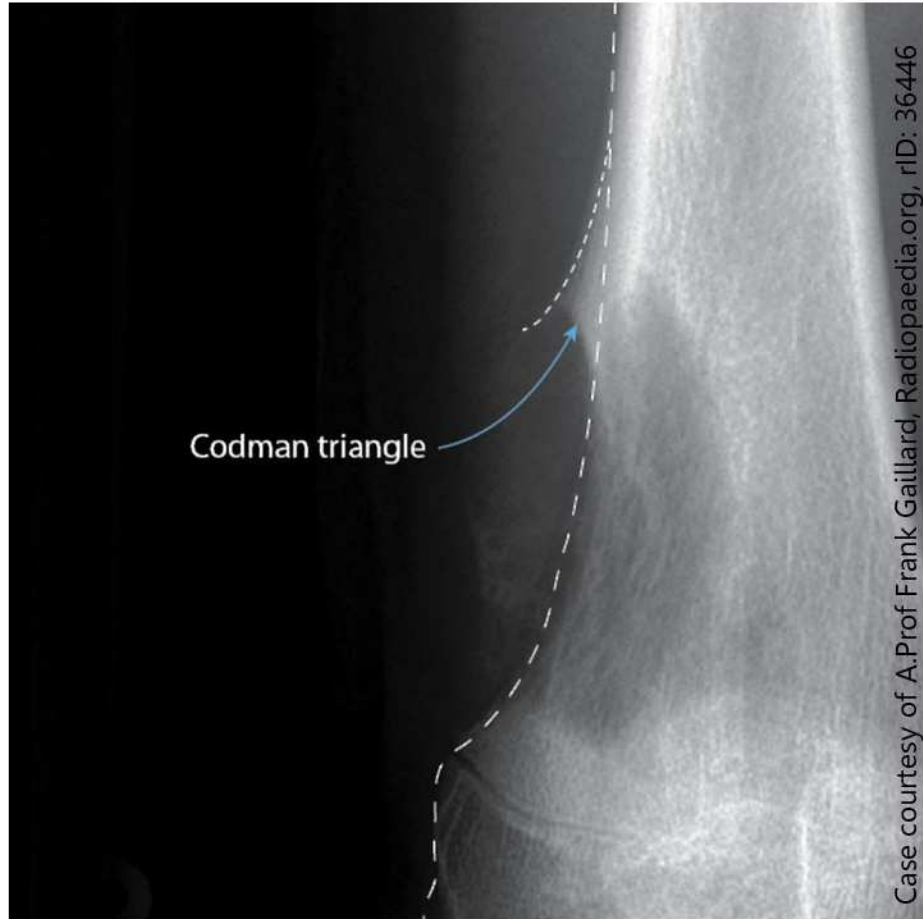
Luukoe Ewing'i sarkoom

- ▶ Kõige sagedamini haaratud paikmed on: reieluu (21%), niudeluu (12-13%), sääreluu (8-11%), õlavarreluu (10%), pindluu (7-9%), roided (8%) ja ristluu (6%).
- ▶ Pikkades toruluudes esineb tuumor eelistatult proksimaalses osas.
- ▶ Enamasti on haaratud metadiafüüs (44-59%), diafüüs (33-35%), harvem metafüüs (5-15%).
- ▶ Selgroolüli haarav kasvaja lähtub tavaliselt (70% juhtudest) lüli posterioorsetest osadest.
- ▶ Enam tuumoreid selgroo liikuvast osast on leitud lumbaallülides (53%), seejärel torakaallülides (22%).
- ▶ RÖ-ü/v-l (KT-l) visualiseerub kui halvasti piiritletav destruktiivne **intramedullaarne** lesioon, mis tihti levinud kas fokaalse kortikaalse destruktsiooni kaudu või mööda Haversi kanaleid ja neurovaskulaarseid teid ilma suuremat kortikaalset destruktsiooni põhjustamata luud ümbritsevasse pehmesse koesse. Pehmekoeline mass on KT-l lihasele sarnase tihedusega.
- ▶ Harva (~4%) võib esineda (sub)periostaalne ES, kus esineb kortikaalne destruktsioon, ent luuüdi haaratust mitte.
- ▶ Tavaline on ka periosti reaktsiooni esinemine – kas siis lamellaarne (nn sibulakoor), spikulaarne või Codman'i kolmnurga näol.
- ▶ Lisaks võib esineda sklerootilisi muutuseid, mis tekivad reaktiivsest luu moodustumisest. Seda tüüpi muutuseid esineb rohkem lamedates luudes, käe- ja jalalaba luudes ning roietes.

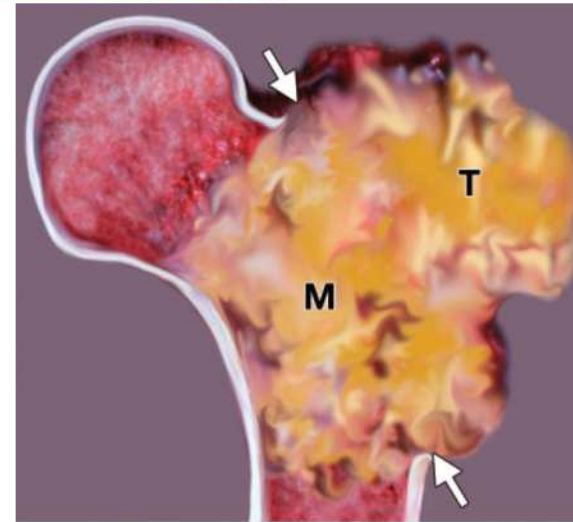
Luukoe Ewing'i sarkoom

- ▶ MRT-l tuumor enamasti T1-s ümbritseva lihaskoe suhtes isointensiivse, suhteliselt homogeense signaaliga. Esineb luuüdi asendumine tuumorimassiga ja luukorteksi destruktsioon.
- ▶ T2-s suhteliselt homogeense hüpo- või isointensiivse signaaliga, võib esineda ka heterogeense ja hüperintensiivse signaaliintensiivsusega tuumoreid.
- ▶ Kõrge ja ebahühtlane signaaliintensiivsus tuleb tõenäoliselt tuumorisestest nekroosi- ja/või hemorraagiaaladest. Esineb enam suuremamahulistel tuumoritel.
- ▶ Kontrastainega seeriatel tihtipeale kas difuusne või perifeerne nodulaarne kontrasteerumismuster.
- ▶ Kuigi kliiniliselt võib esineda põletikuline reaktsioon ja paistetuse, siis tavaliselt tuumori ümber turset enne ravi MRT uuringul ei täheldata, ja juhtudel kui tuumori tõttu on tekkinud patoloogiline murd.

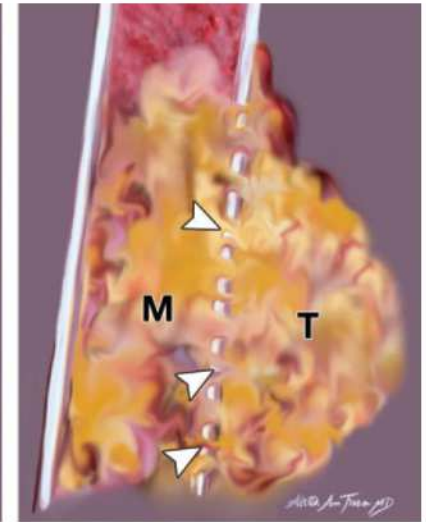
Näiteid periosti reaktsioonidest



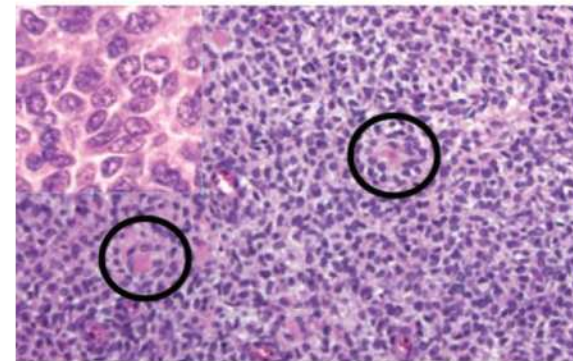
Periosti reaktsioonid, erinevad korteksi haaratuse variandid



a.



b.



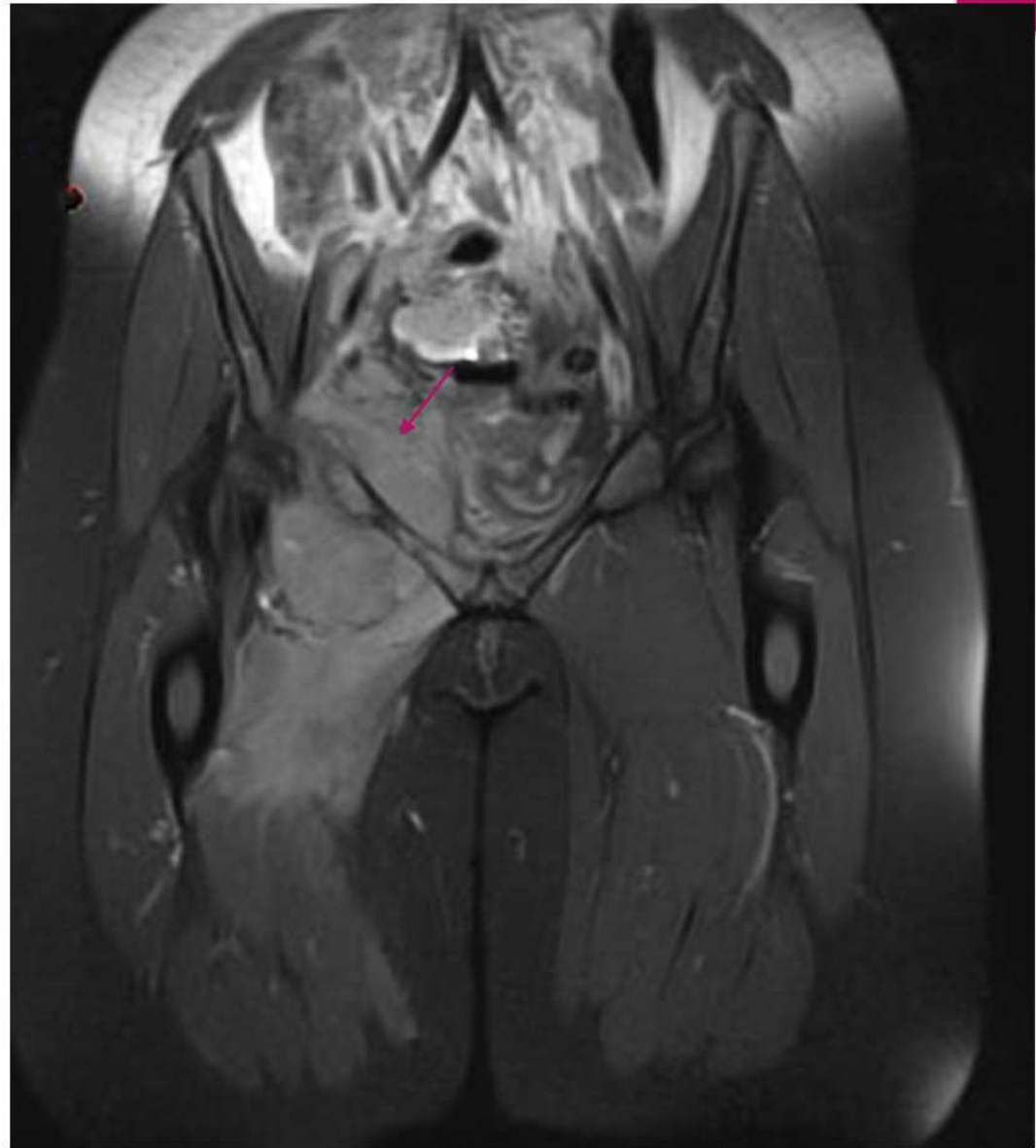
c.

Luukoe Ewing'i sarkoom RÖ-l ja KT-l



Case courtesy of Dr Mahmoud Yacout Alabd, Radiopaedia.org, rID: 41035

Ewing'i sarkoomi väheväljendunud leid RÖ-l ja ulatusliku pehme koe komponendiga vaste MRT-s (PD, k/a-ga).



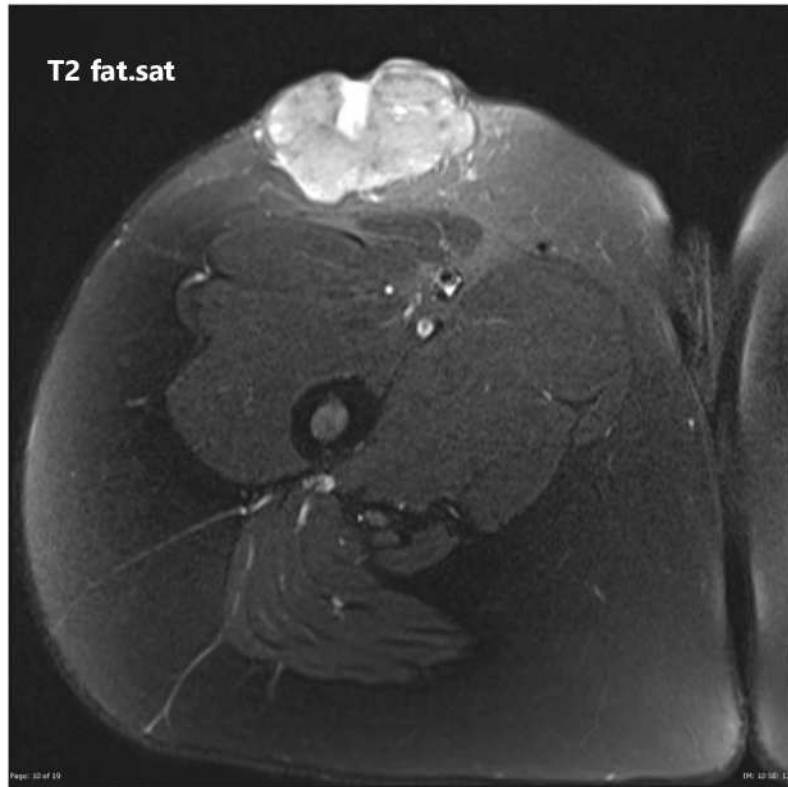
Ekstraskeletaalne pehme koe Ewing'i sarkoom ja (või ehk) pPNET.

- ▶ Kliiniliselt on tegemist kiiresti kasvava pehmekoelise massiga, mis võib esineda pindmises (8%) või sügavas (92%) pehmes koes. Vastavalt asukohale võivad esineda erinevad sümptomid kergest valust kuni neuroloogilise defitsiidini.
- ▶ Esineb oluliselt harvemini kui luukoe ES.
- ▶ Pehme koe ES levimus moodustab ~15-20% luukoe ES levimusest.
- ▶ Erinevused võrreldes luukoe ES'ga: ei esine soolist eelistatust, pts-de vanus diagnoosimisel on 5-10 aastat kõrgem ning tuumorid esinevad rohkem kehatüve pk-s kui jäsemetes.
- ▶ Enamlevinud tuumori asukohtadeks on paravertebraalregioon (32%), alajäseme pk (26%), rindkere pk (18%), retroperitoneaalruum (11%) ja vaagna pk (11%).
- ▶ 85% juhtudest diagnoositakse vanusevahemikus 20 kuud kuni 30 aastat, mediaanvanus dgn-sel on 20 a.

Ekstraskeletaalne pehme koe Ewing'i sarkoom ja pPNET.

- ▶ RÖ-s võib leid puududa, võimalik korteksi haaratus periosti reaktsiooniga, pehmekeeline lisavari ja/või kaltsifikatsioonid.
- ▶ KT-s on tegemist mittespetsiifilise lihaskoele sarnase tihedusega pehmekeelise massiga, mis võib kasvades invaseerida luukorteksit, ent luuüdi haaratust ei tohiks esineda. Koldes võib esineda hemorraagiale või nekroosile iseloomulikke hüpodensiivseid alasid. Kuni 25% juhtudest võib esineda kaltsifikatsioone tuumorimassis.
- ▶ UH-s võib näha samuti hüpoehhogeense lisamassi sees anehhogeenseid alasid, mis vastavad hemorraagiale/nekroosile, samuti on lisamass enamasti hüpervaskulariseeritud.
- ▶ MRT-s leid samuti mittespetsiifiline, pehmekeeline tuumorimass tavaliselt T1-s heterogeense lihaskoele sarnase signaaliintensiivsusega, mis T2-s on keskmise kuni kõrge signaaliintensiivsusega.
- ▶ Võivad esineda hemorraagilised alad, mis on kõrge signaaliga kõikides sekventsides ja nekrootilised alad, mis on T1-s hüpointensiivsed ja T2-s hüperintensiivsed. Võimalikud hüperintensiivse signaaliga vedelikunivood T2-s.
- ▶ Nähtavale võivad tulla ka kõikides sekventsides hüpointensiivsed siugjad vaskulaarsed struktuurid, mis viitavad tuumorimassi hüpervaskulariseeritusele.
- ▶ Esineb aktiivne kontrasteerumine nii KT-s kui MRT-s.

Pehme koe ES



Case courtesy of Dr Jeremy Jones, Radiopaedia.org, rID: 22051

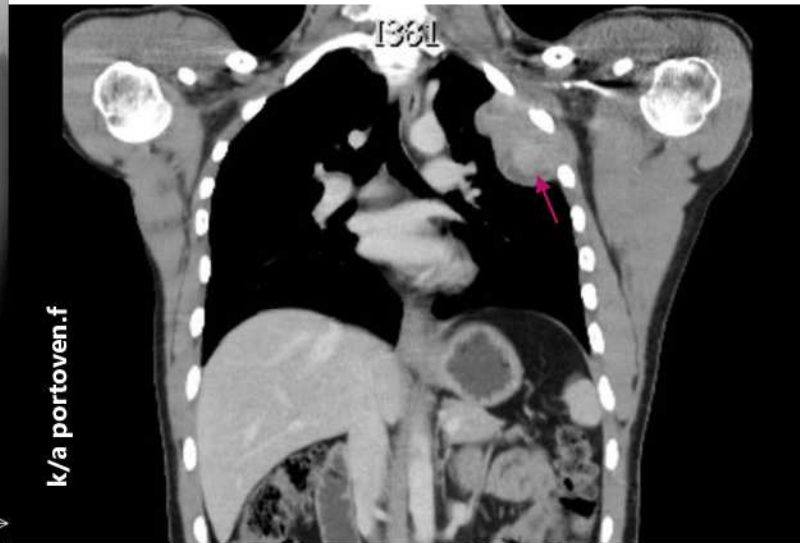
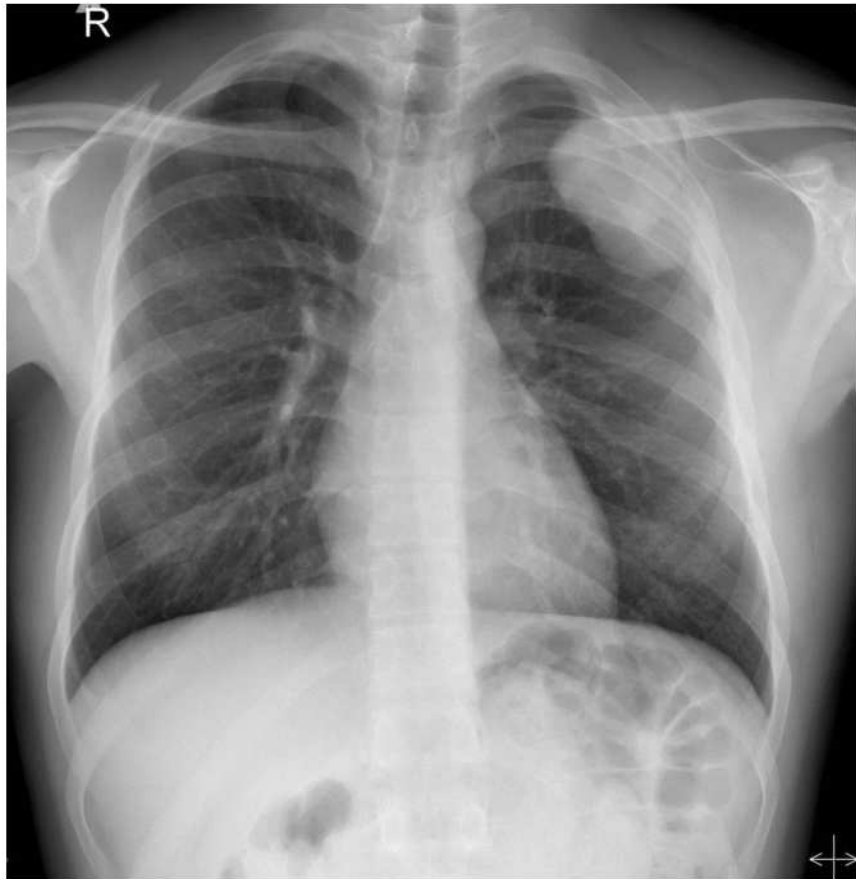
Askini tuumor e. torakopulmonaarregiooni pPNET

- ▶ Moodustab primaarsetest rindkereseina tuumoritest 10-15%.
- ▶ Esineb eelkõige lastel ja teismelistel, noorematel täiskasvanutel. Vanusevahemik diagnoosimisel oli Askini töögrupi uurimustöös 4 kuud kuni 20 aastat. Keskmine vanus diagnoosimisel 14,5 a, mediaanvanus 11 a.
- ▶ Erinevalt luukoe ES'ist esineb rindkereseina paikmega tuumoreid rohkem naissoo hulgas (75% juhtudest).
- ▶ Avaldub tavaliselt pleuraalse lähtega suuremõõtmelise tuumorina koos pleuraefusiooniga. Võimalik on ka külgneva luukoe (roided, lülikehad) destruktsioon (roiete haaratus 63%) ja kopsuparenhüümi haaratus (25%). Võivad esineda sama poole hilaarne ja mediastinaalne lümfadenopaatia, pneumotooraks, kopsu kollaps.
- ▶ Võib esineda tuumori otsene levik rindkereseina muskulatuurile, mediastiinumisse, spinaalkanali suunas.

Askini tuumor e. torakopulmonaarregiooni pPNET

- ▶ KT-s heterogeense tihedusega, võib esineda tsüstilist degeneratsiooni, nekroosi, hemorraagiaid. Luudestruktsioon paremini hinnatav KT-s.
- ▶ MRT-l heterogeense, T1-s keskmise signaaliintensiivsusega, T2-s kõrge signaaliintensiivsusega. Nii T1- ja T2 sekventsisis hüperintensiivse signaaliga alad vastavad nekrootilistele ja hemorraagilistele aladele. Levik pehmes koes paremini hinnatav MRT-s.
- ▶ Aktiivne, enamasti heterogeenne kontrasteerumine nii KT-s kui MRT-s.
- ▶ UH-s võib samuti näha hüpoehhogeenset tuumorit anehhogeensete aladega (tsüstid, nekroos) ja lisaks hüpervaskularisatsiooni Doppleriga.

Askini tuumor



ESPT-e ravi

- ▶ Pärast diagnoosi kinnitamist biopsiaga alustatakse **neoadjuvantse keemiaraviga**, mille eesmärgiks on elimineerida mikrometastaasid ja vähendada primaarse tuumori (ja makrometastaaside, kui neid esineb) suurust ja parandada seeläbi järgneva lokaalse ravi tulemust.
 - ▶ Kasutatakse vinkristiini, doksorubitsiini ja tsüklofosfamidi vahelduvalt ifosfamidi ja etoposiidiga.
- ▶ Järgneb tavaliselt **tuumorijäägi** (võimalusel ka metastaaside jäägi) **kirurgiline reseksioon**, et vältida kemoterapiaale resistentsete rakkude tõttu kasvaja hilisemat taasteket. Samuti on seeläbi histoloogiliselt võimalik hinnata kemoterapia efekti tuumorile – kui suures osas on tegemist nekrootilise koega.
- ▶ Kiiritusravi rakendatakse tihti tuumoritel, mis ei reageerinud keemiaravile, mis ei ole hästi resetseeritavad (haaravad elutähtsaid struktuure), kui funktsionaalne tulemus ei ole patsiendile aktsepteeritav ning juhtudel, kui resektaadi piirjooned on olnud positiivsed.
- ▶ Enamasti rakendatakse ka adjuvantset keemiaravi.

ESPT-e ravi

- ▶ Resektsiooni eesmärk on tuumorivabad e negatiivsed piirjooned (luukoes vähemalt 1 cm) resektaadil, soovituslikult 2-5 cm tuumorikoest, pehmes koes vähemalt 0,5 cm rasv- või lihaskude.
- ▶ On näidatud, et jäseme amputatsioonil ei ole elulemuse osas eeliseid võrreldes jäset säilitavate operatsioonidega, seega alati kui võimalik, kasutatakse erinevaid tehnikaid (rotatsioonplastika, osaline proteseerimine, transplantatsioon, eemaldamine-kehaväline radioterapia-reimplantatsioon jms), et jäse ja eelkõige selle funktsioon säilitada.
- ▶ Amputatsioon on vajalik, kui tuumor on väga suur, haarates jäseme funktsioneerimiseks elutähtsaid struktuure, ei ole reageerinud keemiaravile, asub hüppeliigese-labajala pk-s või on seotud komplitseeritud/dislotseerunud patoloogilise murruga.
- ▶ Kiiritusraviga kaasnevad komplikatsioonid (63%-l juhtudest, eriti ebaküpse luustiku puhul): hilisem jäsemete erinev pikkus, liigese kontraktuur, lihaste atroofia, patoloogiline murd, hilisem lokaalne retsidiiv või uue kiirgus-indutseeritud sarkoomi teke aastaid hiljem.

Elulemus

- ▶ Tänapäevaste ravirežiimide rakendamisel on lokaalse haiguse **5 a elulemus** tõusnud 65%-lt **82%**-ni. Metastaatilise (diagnoosimise hetkel) haiguse korral on 5a elulemus tõusnud 25% -lt 39%-ni.
- ▶ 10 aasta elulemus on haiguse lokaalse leviku korral 63% ja metastaatilise leviku korral 32%.
- ▶ Eraldi on välja toodud halvem prognoos Askini tuumorite puhul – 2 ja 6 a elulemused vastavalt 38% ja 14%.
- ▶ Kemoterapiajärgses kirurgilises resektaadis oleva elujõuliste kasvajakude hulk mõjutab samuti elulemust:
 - ▶ <5% eluvõimelist kasvajakudet – sündmustevaba 5 aasta elulemus 75%;
 - ▶ 5-30% eluvõimelist kasvajakudet – vastav elulemus 48%;
 - ▶ >30% eluvõimelist kasvajakudet – vastav elulemus 20%;
- ▶ Ainult kopsu/pleura metastaaside korral on elulemus parem kui luuüdi/luu või luuüdi/luu ja kopsu/pleurametastaaside kombinatsiooni korral. Kopsumetastaaside korral on tulemus parem, kui lisaks kemoterapiale rakendatakse kogu kopsude kiiritusravi, isegi siis, kui silmaga nähtavad metastaasid on kemoterapia toimeel kadunud.

Retsidiveerumine

- ▶ 85-90% retsidiividest tekib 5 a jooksul pärast diagnoosi.
- ▶ Esineb ka tugev korrelatsioon posttiivsete resektsioonijoonte ja lokaalse retsidiivi tekke vahel.
- ▶ Primaarselt progresseeruva haiguse või ka retsidiivi korral on prognoos halb – elulemus <10%.
- ▶ Lokaalse retsidiivi ravivõtteks on kirurgiline resektsioon või vajadusel jäseme amputatsioon. Palliatiivset efekti võib anda luukollete RT. Kopsu mts-de korral näidustatud kogu kopsu radiatsioon. Võib proovida nn teise rea kemoterapeutikume.
- ▶ Sekundaarse maliigsuse tekkerisk on ES patsientidel samuti tõusnud:
 - ▶ 1-2%-l ellujäänutest tekib äge müeloidne leukeemia või müelodüsplastiline sündroom (põhjuseks arvatakse olevat kemoterapia);
 - ▶ 20 a kumulatiivne risk sekundaarse luusarkoomi tekkeks on 20% (põhjuseks arvatakse olevat radioterapia);

Ravivastuse hindamine radioloogilistel uuringutel

- ▶ Primaarse kolde positiivset ravivastust RÖ-l (ja ka KT-l) näitab periostaalse reaktsiooni küpsemine, korteksi terviklikkuse taastumine, luutrabeekulite karestumine, luu sklerosis ja progresseeruv mineralisatsioon. KT-l lisaks pehmekoelise komponendi suuruse vähenemine.
- ▶ FDG-PET/KT uuringul näitab positiivset ravivastust SUV_{max} vähenemine (30%-line vähenemine näitab head ravivastust kemoteraapiale [$>90\%$ nekroosi], näitas Franziuse töögrupp).
- ▶ FDG-PET/KT ka hea uuring lokaalse retsidiivi ja metastaaside tekke hindamiseks, sensitiivsus 96% ja spetsiifilisus 81%.
- ▶ MRT-s: pehmekoelise komponendi mõõtmete vähenemine, T2-signaaliintensiivsuse langus tuumoris, samas luuüdi signaali tõus. Suurenenud nekroosi ja hemorraagiate alad.

Haigusjuht

Kasutatud kirjandus:

- ▶ <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.333135005>
- ▶ <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=20118326>
- ▶ www.radiopaedia.org ja vastavasisulised otsingud sealt (Ewing sarcoma, Extraskeletal Ewing sarcoma, Ewing sarcoma [chest wall])