

Extraoseální Ewingův sarkom, primární postižení děložního čípku – kazuistika

Extraosseus Ewing's Sarcoma, Primary Affection of Uterine Cervix – Case Report

Bílek O.¹, Holánek M.¹, Zvaríková M.¹, Fabian P.², Robešová B.³, Procházková M.⁴, Adámková Krákorová D.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Oddělení klinické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Ewingův sarkom bývá nejčastěji diagnostikován u adolescentů a mladých dospělých s vrcholem incidence kolem 15. roku věku. Vychází nejčastěji ze skeletu dlouhých kostí a hrudní stěny. Vzácné je primární extraoseální postižení. Tvoří 11–24 % z celkové incidence, výskyt stoupá s věkem. **Popis případu:** Předkládáme kazuistiku 57leté pacientky s lokálně pokročilým tumorem děložního čípku klinického stadia IIB. Na základě histologického a molekulárně-genetického vyšetření s nálezem přestavby *EWS-ERG* byl diagnostikován Ewingův sarkom. CT trupu dále odhalilo patologickou pánevní lymfadenopatii a vícečetná plicní ložiska oboustranně, scintigrafie skeletu neprokázala kostní postižení. Pacientka absolvovala dvoufázovou intenzivní chemoterapii režimy VIDE (vinkristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) a VAI (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid). V rámci druhé fáze proběhla konkomitantní radioterapie pánve. Bylo dosaženo kompletní remise onemocnění podle PET/CT. V rámci konsolidace byla léčba doplněna velkoobjemovým ozářením plic. **Závěr:** Primární Ewingův sarkom děložního čípku je extrémně vzácné onemocnění. Dosud bylo zaznamenáno pouze 12 případů s průměrným věkem v době diagnózy 35 let, na rozdíl od naší kazuistiky bez iniciálního průkazu vzdálených metastáz. Léčba byla vedena podle protokolu Ewing 2008 navrženého pro primárně kostní formu Ewingova sarkomu. Aktuálně je pacientka 18 měsíců po ukončení léčby bez známek onemocnění, dlouhodobé sledování je nezbytné.

Klíčová slova

Ewingův sarkom – děložní čípek – cytogenetika – *EWS-ERG* – chemoterapie – radioterapie

Summary

Background: Ewing's sarcoma is usually diagnosed in adolescents and young adults, peak of incidence is around 15 years of age. Primary localization is mostly in the skeleton of long bones and chest wall. Primary extraosseous involvement rarely occurs, incidence increases with age. **Case:** We present a case report of a 57-year-old patient with locally advanced tumors of the cervix, clinical stage IIB. Due to histological and molecular genetic examination revealing *EWS-ERG* fusion gene, Ewing's sarcoma was diagnosed. CT revealed pathological pelvic lymphadenopathy and multiple pulmonary bilateral metastases, scintigraphy did not prove any affection of skeleton. The patient underwent a two-stage intensive chemotherapy regimens VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide) and VAI (vincristine, actinomycin D, ifosfamide). During the second phase, concomitant radiotherapy of pelvis was applied. According to PET/CT, complete remission was achieved. Whole-lung irradiation was applied in consolidation of the result. **Conclusion:** Primary Ewing's sarcoma of the cervix is an extremely rare disease. To our knowledge, only 12 cases was presented until this time. The average age at time of diagnosis was 35 years. Unlike the previous reports, we initially diagnosed distant metastases. The treatment was led according to the protocol Ewing 2008 designed for primary skeletal Ewing's sarcoma. Currently, 18 months after the therapy, the patient is without signs of disease. However, long-term follow-up is necessary.

Key words

Ewing's sarcoma – uterine cervix – cytogenetics – *EWS-ERG* – chemotherapy – radiotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Ondřej Bílek
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bilek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2015

Přijato/Accepted: 25. 7. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015284>

Úvod

Nádory rodiny Ewingova sarkomu (ES) mají předpokládaný původ v mezenchymální buňce [1]. Bývají diagnostikovány zejména u adolescentů a mladých dospělých, incidence dosahuje vrcholu kolem 15. roku věku, poté rychle klesá, nad věkovou hranicí 40 let se vyskytuje

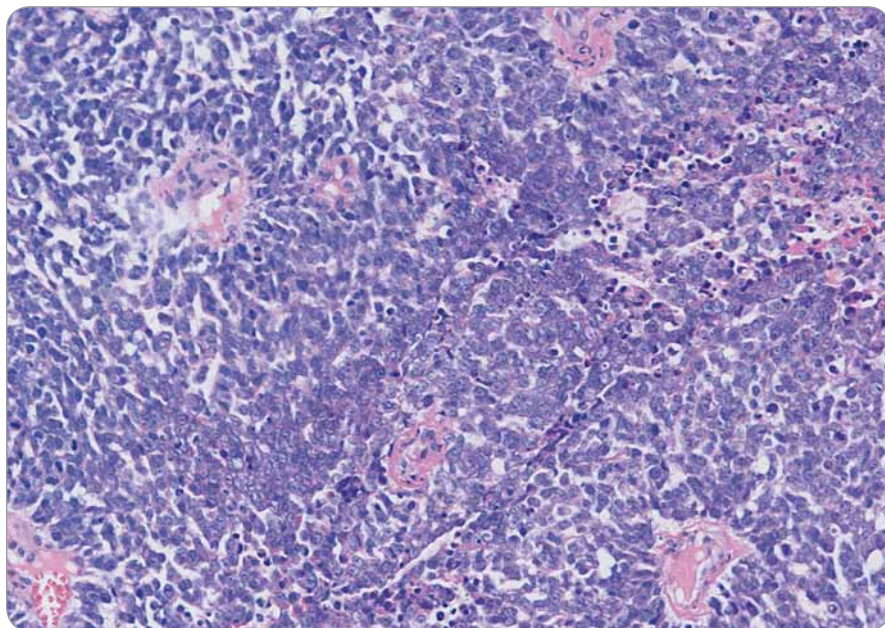
zřídka [2]. Vychází nejčastěji ze skeletu, zejména z dlouhých kostí a hrudní stěny. Metastazuje hematogenně, nejčastěji do plic, kostí a kostní dřeně. Vzácně bývá diagnostikován primární extraoseální Ewingův sarkom (EES), tvoří 11–24 % z celkové incidence ES, výskyt stoupá s věkem [2]. V literatuře se nejčastěji po-

pisuje postižení ledvin, Zöllner et al evidují 152 případů [3], dále např. plic [4], žaludku [5], jater [6], urologických [7] či gynekologických orgánů.

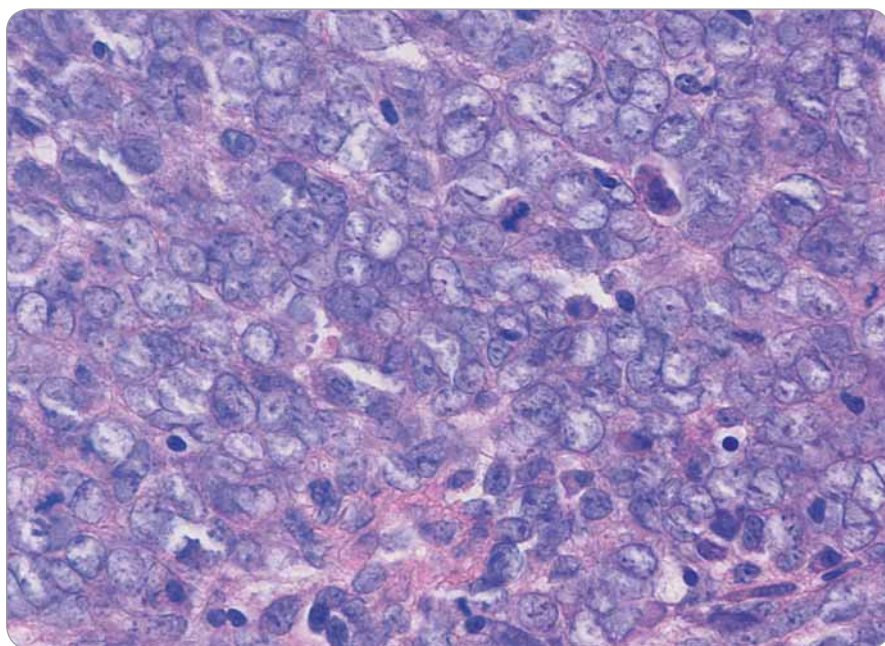
Popis případu

Pacientka (57 let) vyšetřovaná pro bolesti v hypogastriu a gynekologické krvácení byla v září 2012 odeslána na naše pracoviště s histologickým nálezem níže diferencovaného spinocelulárního karcinomu děložního čípku, místy neuroendokrinního až malobuněčného vzhledu. Klinicky byl popsán exofytický, bohatě vaskularizovaný tumor hrdla děložního infiltrující parametria, stadium IIB. Z nádorových markerů jsme zjistili elevaci CA-125, HE4 a NSE, ostatní laboratorní nálezy byly bez pozoruhodností, s normální hodnotou laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy. Opakované histologické vyšetření prokázalo high-grade kulatobuněčný sarkom s vysokou mitotickou aktivitou, imunohistochemicky byl pozitivní vimentin, CD99 a EMA, naopak negativní cytokeratin, desmin, protein S100, Melan A, HMB-45, chromogranin, NSE a CD56 (obr. 1, 2). Na základě molekulárně-genetického vyšetření s nálezem přestavby *EWS-ERG*, $t(21;22)$ byl dvěma nezávislými patologiemi potvrzen Ewingův sarkom. CT trupu odhalilo zvětšenou dělohu na podkladě tumoru, patologickou pánevní lymfadenopatii do velikosti 30 mm (obr. 3) a vícečetná plicní ložiska do 13 mm oboustranně. Scintigrafie skeletu neprokázala kostní postižení.

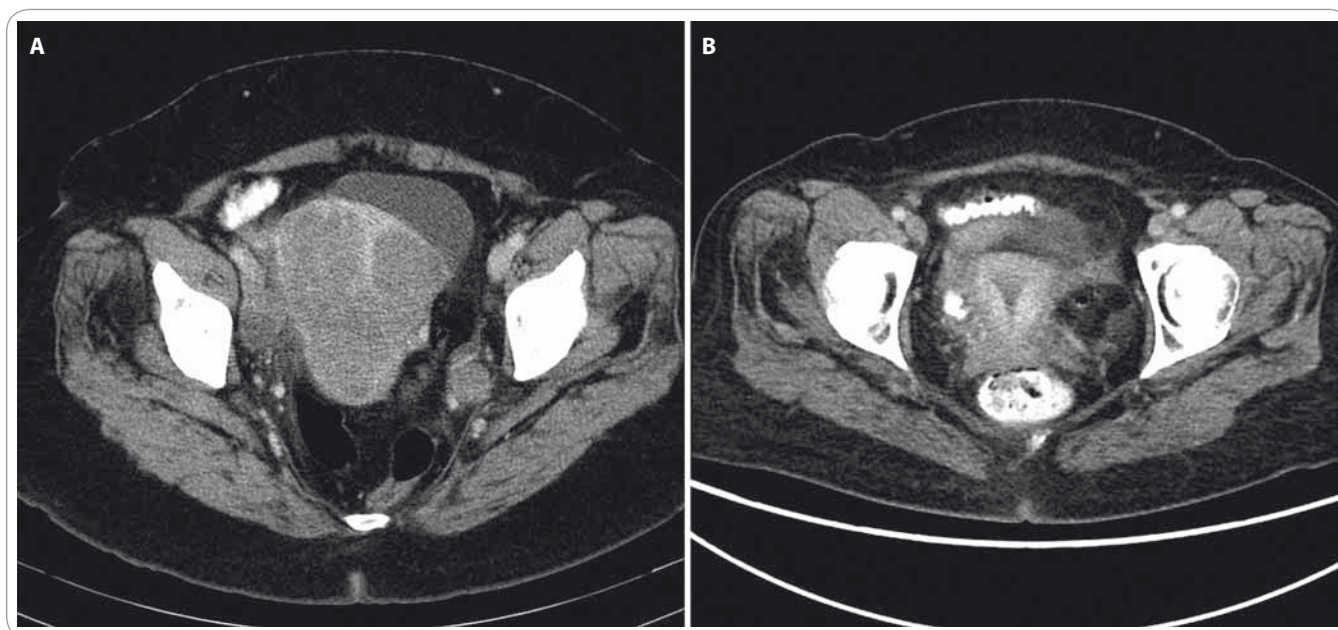
Na základě závěru multioborové komise byla se souhlasem pacientky zahájena systémová chemoterapie podle protokolu Ewing 2008, první fáze v režimu VIDE 6x (vinkristin 1,50 mg/m² den 1, ifosfamid 3 000,00 mg/m² den 1–3, etoposid 150,00 mg/m² den 1–3, doxorubicin 20,00 mg/m², mesna 3 000,00 mg/m²). Vzhledem k protražované hematologické toxicitě G3–G4, slizniční toxicitě a celkově špatné toleranci ze strany pacientky bylo nutné od třetího cyklu chemoterapie redukovat dávky cytostatik až o 25 %. Po šesti cyklech chemoterapie bylo dosaženo výrazné regrese onemocnění podle CT, vyšetření PET nezaznamenalo metabolickou aktivitu. Operační resekce primárního tumoru



Obr. 1. Histologický obraz Ewingova sarkomu děložního čípku, barvení hematoxylin-eosin, původní zvětšení 200x. Solidní růst uniformních malých buněk, je patrná tvorba pseudorozet v perikapilární lokalizaci.



Obr. 2. Histologický obraz Ewingova sarkomu děložního čípku, barvení hematoxylin-eosin, původní zvětšení 600x. Uniformní buňky se sporou až nepatrnou plazmou, jemným chromatinem a chybějícími či drobnými nukleoly, přítomny mitotické figury.



Obr. 3. Srovnání CT vyšetření ze září 2012 (A) a z prosince 2013 (B).

Obraz kompletní regrese tumoru děložního čípku a pánevní lymfadenopatie po léčbě.

nebyla indikována vzhledem k přetrvávajícímu postižení parametrií. Následovala konsolidační chemoterapie v režimu VAI 8× (vinkristin 1,50 mg/m² den 1, aktinomycin D 0,75 mg/m² den 1–2, ifosfamid 3 000,00 mg/m² den 1–2, mesna 3 000,00 mg/m² den 1–2). Druhý a třetí cyklus chemoterapie byl podán v kombinaci s radioterapií, standardně bez aktinomycinu, aplikována byla zevní radioterapie na oblast pánve v dávce 45 Gy a brachyterapie v celkové dávce 30 Gy. Jako konsolidace klinické remise potvrzené na základě PET/CT (obr. 3) bylo na samotný závěr provedeno velkoobjemové ozáření plic v dávce 15 Gy. Aktuálně je pacientka 18 měsíců po ukončení léčby bez známek onemocnění, riziko relapsu je však stále považováno za vysoké.

Diskuze

Ewingův sarkom je histologicky agresivní, nízce diferencovaný nádor tvořený malými kulatými buňkami. Tento histologický obraz může sdílet např. s intraabdominálním desmoplastickým tumorem, rhabdomyosarkomem, lymfoblastickým lymfomem, s dalšími nádory dětského věku jako např. neuroblastomem, dále s malobuněčným karcinomem či melanomem [8]. Imuno-

histochemický fenotyp může zahrnovat expresi EMA, NSE, CD99, Bcl-2, CD117, p53, S100, charakteristická je přítomnost vimentinu [9]. V případě naší pacientky dominovala difúzní membránová pozitivita CD99. Jedná se o transmembránový protein typu mucinu s extracelulární doménou obsahující 100 aminokyselin, transmembránová doména zahrnuje 25 a cytoplazmatická 35 aminokyselin. Zastává úlohu adhezní molekuly při transendoteliální migraci leukocytů, dále zprostředkovává TCR/CD3 dependentní aktivaci T lymfocytů a reguluje transport MHC třídy I z Golgiho komplexu na membránu [11]. Jeho downregulace je významná u Hodgkinových a Reed-Sternbergových buněk [12]. Přítomnost tohoto proteinu je pro ES typická, nikoli však dostatečně specifická k samostatnému diagnostickému využití. Ukázalo se, že má zásadní význam pro onkogenní fenotyp ES blokadou diferenciací prostřednictvím ovlivnění intracelulárních signálních drah, zejména RAS/MAPK zvýšením fosforylace kinázy ERK 1,2. Tyto údaje naznačují nové možnosti terapeutického přístupu s cílem modulace diferenciací nádorových buněk [10]. Prognostický vliv exprese jednotlivých imunohistochemických znaků nebyl prokázán [9].

ES je spojen se specifickými translokacemi vznikajícími fúzí genu *EWS* s geny rodiny *ETS* (E26 transformation-specific), v 85 % s genem *FLI1* [13]. V případě naší pacientky byla diagnostikována přestavba *EWS-ERG*, t(21;22)(q22;q12) vyskytující se v 10 % případů ES, jiné aberace jsou vzácné [14]. Vzhledem k málo specifickému histologickému obrazu ES je molekulárně-biologické vyšetření z hlediska diferenciální diagnostiky zcela zásadní. Standardně se provádí z nativní nádorové tkáně a kostní dřeně, v tomto případě se podařilo přestavbu *EWS-ERG* jednoznačně prokázat z formalínem fixované nádorové tkáně zalité do parafínu metodou RT-PCR a přímým sekvenováním. Byl zvažován i možný prognostický význam typu chromozomální aberace, podle studie dle De Alavy et al se jevila přítomnost translokace *EWS-FLI1* u pacientů s lokalizovaným onemocněním v korelaci se signifikantním prodloužením celkového přežití (overall survival – OS) [15]. Ve světle pozdějších prací reflektujících efekt intenzivních terapeutických postupů se však tento faktor ukázal být méně významný [16,17].

Z prognostických faktorů ES dominuje především přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz a jejich lokalizace. Plicní postižení je spojeno s delším OS

ve srovnání s metastatickým postižením jiných orgánů. V případě operace je zásadní radikalita výkonu a histopatologické procento nekroz po indukční chemoterapii. Prognóza se zhoršuje s věkem pacienta, dále je uváděn vliv objemu primárního tumoru (> 200 cm³). Méně významná je hladina laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy před zahájením léčby [14]. Prognostické faktory EES jsou podobné, rovněž je nejvýznamnější rozsah onemocnění, déle přežívají pacienti se subkutánní lokalizací tumoru [18,19].

Léčba EES se odvíjí od primární lokalizace tumoru, podle současných doporučení by měla vycházet z léčebných protokolů oseálního ES. V 80. a 90. letech 20. století se využívaly postupy protokolů RMS-88 a RMS-96 navržené pro léčbu rhabdomyosarkomu [20,21]. Chemoterapii z těchto režimů použili v léčbě ES děložního čípku Tsao et al [31], Farzaneh et al [35] a Li et al [36]. V jiných dříve popsáných případech byly použity různé varianty kombinované chemoterapie, zpravidla v adjuvantním podání, protože žádná z dříve popsáných pacientek neměla v době stanovení diagnózy vzdálené metastázy [26–36]. Naši pacientku jsme léčili chemoterapií a radioterapií podle protokolu Euro EWING 99, resp. aktualizovanou verzí Ewing 2008. Sestává z indukční kombinované chemoterapie VIDE (vinkristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) následované lokální léčbou s preferencí chirurgické, je-li možná. Na základě stratifikace pacientů podle rizikových faktorů pokračuje konsolidační chemoterapií v režimu VAI nebo VAC (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid nebo cyklofosfamid) [22], v indikovaných případech doplněné radioterapií. U vysoce rizikových pacientů s negativními prognostickými faktory je možná vysokodávková chemoterapie s následnou transplantací periferních hemopoetických kmenových buněk (PBSC).

Závěr

EES gynekologických orgánů je extrémně vzácný. Bylo popsáno primární postižení ovarií [23], těla děložního [24] či vulvy [25]. V anglicky psané literatuře bylo v letech 1987–2015 zaznamenáno 12 případů primárního postižení dě-

ložní čípku [26–36] s průměrným věkem pacientek v době diagnózy 35 let. V našem případě bylo onemocnění zjištěno ve věku 57 let, což se odrazilo na horší toleranci intenzivní chemoterapie. Léčba byla založena na multidisciplinární spolupráci v rámci protokolu Ewing 2008. Pacientka je 18 měsíců po ukončení léčby bez známek onemocnění, dlouhodobé sledování je nezbytné.

Literatura

- Lin PP, Wang Y, Lozano G. Mesenchymal stem cells and the origin of Ewing's sarcoma. *Sarcoma* 2011; 276463. doi: 10.1155/2011/276463.
- Bleyer WA, Barr RD. Cancer in adolescents and young adults, bone cancer. New York: Springer-Verlag 2007: 203–215.
- Zöllner, S, Dirksen U, Jürgens H et al. Renal Ewing tumors. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2455–2461. doi: 10.1093/annonc/mdt215.
- Hwang, SK, Kim DK, Park SI. Primary Ewing's sarcoma of the lung. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47(1): 47–50.
- Kim HS, Kim S, Min YD et al. Ewing's sarcoma of the stomach; rare case of Ewing's sarcoma and suggestion of new treatment strategy. *J Gastric Cancer* 2012; 12(4): 258–261. doi: 10.5230/jgc.2012.12.4.258.
- Ozaki Y, Miura Y, Koganemaru S et al. Ewing sarcoma of the liver with multilocular cystic mass formation: a case report. *BMC Cancer* 2015; 15(1): 16. doi: 10.1186/s12885-015-1017-3.
- Sharma P, Bakshi H, Chheda Y et al. Primary Ewing's sarcoma of penis – a rare case report. *Indian J Surg Oncol* 2011; 2(4): 332–333. doi: 10.1007/s13193-011-0112-4.
- Hayes-Jordan A, Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(4): 385–389. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283477aab.
- Kavalar R, Pohar Marinšek Z, Jereb B et al. Prognostic value of immunohistochemistry in the Ewing's sarcoma family of tumors. *Med Sci Monit* 2009; 15(8): CR442–CR452.
- Rocchi A, Manara MC, Scianora M et al. CD99 inhibits neural differentiation of human Ewing sarcoma cells and thereby contributes to oncogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120(3): 668–680. doi: 10.1172/JCI36667.
- Kim SH, Choi EY, Shin YK et al. Generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype through downregulation of CD99 (Mic2). *Blood* 1998; 92(11): 4287–4295.
- Hahn JH, Kim MK, Choi EY et al. CD99 (MIC2) regulates the LFA-1/ICAM-1-mediated adhesion of lymphocytes, and its gene encodes both positive and negative regulators of cellular adhesion. *J Immunol* 1997; 159(5): 2250–2258.
- Procházková P, Vícha A, Kodet R et al. Nádory ze skupiny Ewingova sarkomu – molekulární biologie a genetika. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 205–208.
- Bajčiová V, Štěrba J, Tomášek J et al. Nádory adolescentů a mladých dospělých. Praha: Grada 2011: 108–114.
- De Alava, E, Kawai A, Healey JH et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1248–1255.
- Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL et al. Impact of EWS-ETS P53 type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor:

- prospective results from the cooperative Euro-E.W.I. N.G. 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 1982–1988. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3585.
- Van Doorninck JA, Ji L, Schaub B et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1989–1994. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5845.
 - Orr WS, Denbo JW, Billups C et al. Analysis of prognostic factors in extrasosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Oncol* 2012; 19(12): 3816–3822. doi: 10.1245/s10434-012-2458-4.
 - 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.
 - Thacker MM, Temple HT, Scully SP. Current treatment for Ewing's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(2): 319–331.
 - Spiller M, Bisogno G, Ferrari A et al. Prognostic factors in localized extrasosseous Ewing family tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(10): A-PD.024, 434.
 - 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.
 - Hou MM, Xi MR, Yang KX. A rare case of extrasosseous Ewing sarcoma primarily arising in the ovary. *Chin Med J* 2013; 126(23): 4597.
 - Park JY, Lee S, Kang HJ et al. Primary Ewing's sarcoma – primitive neuroectodermal tumor of the uterus: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2007; 106(2): 427–432.
 - Farley J, O'Boyle JD, Heaton J et al. Extrasosseous Ewing sarcoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5 Pt 2): 832–834.
 - Russin VL, Valente PT, Hanjani P. Psammoma bodies in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1987; 31(6): 791–795.
 - Sato S, Yajima A, Kimura N et al. Peripheral neuroepithelioma (peripheral primitive neuroectodermal tumor) of the uterine cervix. *Tohoku J Exp Med* 1996; 180(2): 187–195.
 - Horn LC, Fischer U, Bilek K. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix uteri. A case report. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142(3–4): 227–230.
 - Cenacchi G, Pasquinelli G, Montanaro L et al. Primary endocervical extrasosseous Ewing's sarcoma/PNET. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17(1): 83–88.
 - Pauwels P, Ambros P, Hattinger C et al. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the cervix. *Virchows Arch* 2000; 436(1): 68–73.
 - Tsao AS, Roth LM, Sandler A et al. Cervical primitive neuroectodermal tumor. *Gynecol Oncol* 2001; 83(1): 138–142.
 - Malpica A, Moran CA. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(5): 281–287.
 - Goda JS, Nirah B, Mayur K. Primitive neuroectodermal tumour of the cervix: a rare entity. *Internet J Radiol* 2007; 6: 3.
 - Snijders-Keilholz A, Ewing P, Seynaeve C et al. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix uteri: a case report – changing concepts in therapy. *Gynecol Oncol* 2005; 98(3): 516–519.
 - Farzaneh F, Rezvani H, Boroujeni PT et al. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 489.
 - Li B, Ouyang L, Han X et al. Primary primitive neuroectodermal tumor of the cervix. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 707–711. doi: 10.2147/OTT.S45889.