

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U NÁDORŮ ZE SKUPINY EWINGŮV SARKOM/PERIFERNÍ NEUROEPITHELIÁLNÍ TUMOR (ES/PNET) U DĚTÍ A MLADISTVÝCH.

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGIES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EWING'S SARCOMA/PNET.

KRUSEOVÁ J.¹, SUMERAUER D.¹, STEJSKALOVÁ E.¹, KODET R.², MRÁČEK J.³, MATĚJOVSKÝ Z.⁴ ML., SCHOVANEC J.³, MALINOVÁ B.⁵, RYGL M.⁶, NEKOLNÁ M.¹, DRAHOKOUPILOVÁ E.¹, KABIČKOVÁ E.¹, MALÍŠ J.¹, KOUTECKÝ J.¹, ŠMELHAUS V.¹

¹ KLINIKA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE 2.LF UK A FNM, PRAHA

² ÚSTAV PATOLOGICKÉ ANATOMIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY 2.LF UK A FNM, PRAHA

³ ORTOPEDICKÁ KLINIKA 2.LF UK A FNM, PRAHA

⁴ ORTOPEDICKÁ KLINIKA 1.LF UK A IPVZ FN BULOVKÁ, PRAHA

⁵ RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODD. FNM, PRAHA

⁶ KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE 2.LF UK A FNM, PRAHA

Souhrn

V práci hodnotíme léčebné výsledky u pacientů s nádory skupiny Ewingova sarkomu. **Metodika:** V období let 1997-2003 jsme s touto diagnózou přijali 56 pacientů (28 chlapců a 28 dívek). Průměrný věk byl 12,8 let (2-23 let). Lokalizované onemocnění mělo 39 pacientů (70 %) a generalizované onemocnění 17 pacientů (30%). Používali jsme diagnosticko léčebné protokoly POG 9354/CCG7942 u 34 pacientů a EURO-Ewing 99 u 22 pacientů. Megachemoterapii jsme indikovali u 31 pacientů. **Výsledky:** U 44 pacientů jsme dosáhli kompletní remise nebo velmi dobré parciální odpovědi. Relaps onemocnění jsme prokázali u 14 pacientů. Zemřelo 21 pacientů (5x progresse onemocnění, 13x relaps, 3x toxické úmrtí). Celkové 5-leté EFS bylo 56% (lokalizované onemocnění 5-leté EFS 68% a generalizované onemocnění 5-leté EFS 26%). Medián sledování byl 2,5 roku (1-7 roku). Pacienti léčení protokolem POG 9354/CCG7942 měli celkové 5-leté EFS 51% s mediánem sledování 4,1 roku a protokolem EURO-Ewing 99 3-leté EFS 72% s mediánem sledování 1,9 roku. Pro vyhodnocení pozdních relapsů je nutná delší doba sledování. **Závěr:** Léčebné výsledky u lokalizovaného onemocnění, a to i u inoperabilních nádorů, jsou velmi dobré. Prognóza pacientů s generalizovaným onemocněním (zejména mimoplicní metastázy) zůstává i přes intenzivní léčbu nepříznivá a je potřeba najít nové léčebné postupy.

Klíčová slova: Ewingův sarkom/PNET, děti a adolescenti, diagnostika, léčba, výsledky

Summary

We evaluate the therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma tumours. **Methods:** In 1997 through 2003 we admitted 56 patients (28 girls and 28 boys) with this diagnosis. Their average age was 12.8 years (2-23). Localised disease was diagnosed in thirty nine patients (70%) while 17 patients (30%) had metastatic disease. We used protocols POG 9354/CCG7942 for 34 patients and EURO-Ewing 99 for 22 patients, respectively. Megachemotherapy was given in 31 patients. **Results:** Forty four patients achieved either complete remission or very good partial response. Fourteen suffered relapses. Twenty one patients died – 5 progressed, 13 relapsed and 3 died due to treatment related toxicity. The five year EFS was 56% (68% for the localised and 26% for the metastatic disease) with the median follow up of 2,5 years (1-7 years). Patients treated with POG 9354/CCG7942 had a 5 year EFS 51% with a median follow up of 4,1 years. The EURO Ewing 99 group had a 3 year EFS of 72% with a median follow up of 1,9 years. **Conclusion:** The results of treatment of localised and even inoperable tumours were very good. The prognosis for patients with metastatic disease (especially extra-pulmonary metastases) remains very poor in spite of intensive treatment. For these patients we need to find new methods of treatment.

Key words: Ewing sarcoma/PNET, treatment, children and adolescents, diagnostic, treatment, results

Úvod

Nádory ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepiteliální nádor (ES/PNET) tvoří 4,4% všech nádorů dětského a adolescentního věku (1). Tento nádor poprvé popsal v roce 1921

James Ewing jako difúzní endoteliom kosti (2). Nyní je původ ES/PNET odvozován z cholinergních postgangliových buněk parasympatiku (3), připouští se i jeho možný vznik na podkladě blokády diferenciací pluripotentní kmenové stromální

buňky (4). Nádory ES/PNET jsou charakterizovány nenáhodnými chromozomálními přestavbami zahrnujícími gen EWS na 22. chromozómu (22q12) a geny ets rodiny transkripčních faktorů (FLI 1, ERG, FEV, ETV1, E1AF). Přepisem chimerických fúzních genů vznikají proteiny s funkcí aberantního transkripčního faktoru, odpovědného za maligní transformaci buňky. Průkaz uvedených specifických translokací, z nichž nejčastější je t(11,22)(q24,q12) prokazovaná ve více než 85% nálezích, potvrzuje příslušnost nádoru k rodině ES/PNET. Fúzní transkript EWS/ets je důležitý nejen pro diagnózu ES/PNET v odebrané nádorové tkáni, ale umožňuje navíc detekci minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni, krvi, autologních štěpích periferních kmenových hematopoetických buněk (PBSC), případně jiném biologickém materiálu (5,6). V rámci molekulárně biologické diagnostiky ES/PNET se také klade důraz na průkaz různých chromozomálních aberací, které by mohly hrát roli v predikci biologického chování nádorů skupiny ES/PNET.

ES/PNET nejčastěji postihuje dolní končetiny (45%), dále axiální skelet (33%) a horní končetiny (13%) (7,8). Jedná se o systémové onemocnění, které se rychle šíří převážně hematogenní cestou. Kolem 25% nemocných má v době stanovení diagnózy zjištělné metastázy. Zavedením multimodální léčby, kombinující intenzivní chemoterapii s lokální léčbou (operací s nebo bez zařazení radioterapie), se významně zlepšila prognóza pacientů s touto diagnózou (9,10,11). Optimální postup je biopsie, neoadjuvantní léčba (chemoterapie), definitivní operace a adjuvantní léčba (chemoterapie event. radioterapie). Mezi základní užívaná cytostatika patří vinkristin, adriamycin, aktinomycin D, cyklofosfamid, ifosfamid a etoposid. Uvedená cytostatika i megachemoterapie byly součástí protokolů POG 9354/CCG7942 a EURO-Ewing 99, které jsme používali u pacientů léčených na našem pracovišti. V práci uvádíme docílené výsledky a souhrn cytogenetických nálezů a translokací stanovených metodou RT PCR.

Pacienti a metody

V období let 1997-2003 jsme přijali na Klinikou dětské hematologie a onkologie 56 pacientů (28 chlapců a 28 dívek) s diagnózou ES/PNET. Charakteristika sledovaných pacientů je uvedena v **tabulce 1**. Lokalizaci primárního postižení a metastáz ukazuje **obrázek 1 a 2**. ES/PNET jsme diagnostikovali jako primární nádorové onemocnění u 55 pacientů, pouze jedna pacientka byla 16 let před stanovením diagnózy ES/PNET léčena pro astrocytom grade II v oblasti zadní jámy lebni (ES/PNET vznikl mimo ozařovanou oblast).

Tabulka 1: Charakteristika sledovaných pacientů.

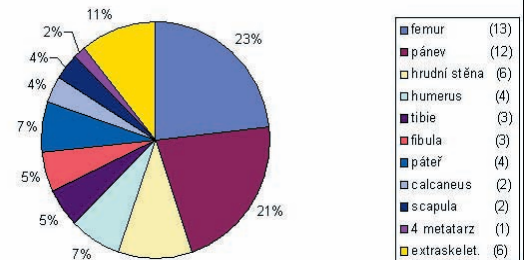
Pohlaví:	mužské	28 (50%)
	ženské	28 (50%)
Věk:	> 10 let	32 (57%)
	< 10 let	24 (43%)
Lokalizace:	končetiny	28 (50%)
	axiální skelet	22 (39%)
	jiné	6 (11%)
Rozsah postižení:	lokalizované	39 (70%)
	generalizované	17 (30%)

Histopatologické vyšetření jsme doplnili kromě klasického mikroskopického hodnocení imunohistochemickým průkazem exprese p-glykoproteinu 30/32 MIC2 monoklonální protilátkou Hb 71 a panelem imunohistochemických markerů neuronální diferenciace: NSE, vimentin, S-100 protein, Leu-7. Od roku 1999 jsme zavedli i cytogenetické vyšetření a metodu uhnězděné reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce („nested“ RT-PCR) k detekci fúzních genů EWS/FLI1 a EWS/ERG. Pro cytogenetická vyšetření jsme nádorovou tkáň odebírali za sterilních podmínek do tkáňové kultury RPMI 1640 (Gibco). K vyšetření RT PCR jsme používali nativní

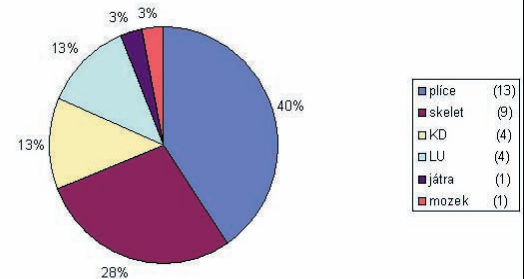
zmrazenou tkáň, uchovanou při (-80 °C), která umožňuje izolaci kvalitní RNA a dále kostní dřev odebranou do EDTA.

Ve sledovaném souboru pacientů porovnávané léčebné výsledky dosažené protokoly POG 9354/CCG7942 a EURO-Ewing 99. Srovnání dávek cytostatik a určení rizikových skupin uvádí **tabulka 2**. Zařazení lokální léčby - operace a radioterapie se řídilo pravidly jednotlivých léčebných protokolů. Při radioterapii jsme používali lineární urychlovač s energií záření X4-6MV.

Obrázek 1: Lokalizace primárního nádoru.



Obrázek 2: Lokalizace metastáz v době stanovení diagnózy.



Tabulka 2: Srovnání používaných protokolů.

POG 9354/CCG7942 dávky cyto/cykly	Rizikové skupiny
VCr1,5mg/m ² ,Doxo75mg/m ² ,Vp 500mg/m ² , CYC 2,4 g/ m ² ,IFO 9 g/m ²	LR (nízké riziko) :operabilní nd bez meta
CYC 4,2 g/ m ² ,IFO 12 g/m ² +viz výše	IMR(střední riziko):inoperabilní nd bez meta
IFO 15 g/ m ² + AHSCT	HR (vysoké riziko): vstupně metastázy
EURO-Ewing 99 dávky cyto/cykly	Rizikové skupiny
6 cyklů VIDE – všechny rizikové skupiny	
VCr1,5mg/m ² ,Doxo60mg/m ² ,Vp450mg/m ² , Ifo9g/m ²	
DáleVAI nebo VAC(VCr1,5mg/m ² + AMD1,5mg/m ² , (CYC 2,1 g/m ² nebo IFO 6 g/m ²)	R1loc- objem tu <200 ml, 0 meta
VIDE + VAI 8x nebo megachemoterapie	R2 loc- objem tu > 200 ml a R2 pulm – plicní meta
možnost experiment. léčby- jinak viz výše	R3 vstupně jiné než plicní meta

VCR-vinkristin, Doxo-doxorubicin, Vp-etoposid, Cyc-cyklofosfamid, Ifo-ifosfamid, AMD-aktinomycin D, AHSCT- autologní transplantace kmenových buněk

Protokol POG 9354/CCG7942

V letech 1997 – 2000 jsme tímto protokolem léčili 34 pacientů – 19 chlapců a 15 dívek. Průměrný věk byl 11 let (2-22 let). Měli jsme 11 pacientů s onemocněním nízkého rizika (LR), 11 pacientů středního rizika (IMR) a 12 pacientů vysokého rizika (HR). Jen plicní metastázy mělo 5 pacientů. U 21 pacientů jsme indikovali megachemoterapii s převodem autologních progenitorových buněk.

Radioterapie - protokol POG 9354/CCG7942 doporučoval dávku 45 Gy s frakční dávkou 1,8 Gy, při reziduálním nálezu po chemoterapii a operaci či u inoperabilních nádorů s dozářením do celkové dávky 54,8 Gy.

Protokol EURO-Ewing 99

V letech 2001-2003 jsme tímto protokolem léčili 22 pacientů – 9 chlapců a 13 dívek. Průměrný věk pacientů byl 12,8 let (6-23 let). Zařazení do rizikové skupiny: R1 loc.- 12 pacientů, R2 loc.- 4 pacienti, R2 pulm.- 2 pacienti, R3-4 pacienti. U 10 pacientů jsme indikovali megachemoterapii s převodem autologních progenitorových buněk.

Radioterapie – protokol EURO-Ewing 99 používal dva režimy: buď hyperfrakcionovaný s dvěma frakcemi za den po 1,6 Gy v odstupu minimálně 6 hodin do celkové dávky 44,8 Gy, s pauzou 7-10 dní po podání poloviny celkové dávky, s dozářením eventuální reziduální choroby do 54,4 Gy a režim konzolidačního ozáření po ukončení chemoterapie, kdy se aplikovala dávka 45 Gy klasickou frakcionací po 1,8 Gy 1x denně.

Tabulka 3: Megachemoterapie 1997-2003

Indukční režimy	21x POG9354/CCG7942, 10x EURO-Ewing 99
Lokalizace primárního onemocnění	11x pánev, 6x femur, 5x hrudní stěna, 2x páteř 2x tibia, 1x fibula, 2x humerus, 1x lopatka, 1x retrop.
Metastatické onemocnění	14 x (jen plicí 6x)
Stav onemocnění před AHST	CR 12x, VGPR 17x, PR 2x
Přípravné režimy	21x Carbo 1000mg/m ² , Eto 640mg/m ² , Me 210mg/m ² 10x Busu 600mg/m ² , Me 140mg/m ²

Carbo – karboplatina, Vp- etoposid, Me – melfalan, Busu-busulfan

Součástí obou léčebných protokolů byla i megachemoterapie s převodem autologních progenitorových buněk (AHST). Souhrnné údaje o megachemoterapii uvádíme v **tabulce 3**. Indikovali jsme ji u pacientů, kteří měli metastatické postižení, inoperabilní nádory, nádory s objemem >200ml a dále při nálezu > 10% vitálních buněk při histopatologickém vyšetření nádorové tkáně po neoadjuvantní chemoterapii.

Výsledky:

Molekulárně biologické techniky:

Cytogenetické vyšetření nádorové tkáně se podařilo u 17 pacientů. V **tabulce 4** uvádíme přehled pacientů, v jejichž nádo-rech byly prokázány nenáhodné chromozomální přídatné změny. Na **obrázku 3 a 4** jsou uvedeny ilustrační karyotypy – ES/PNET lopatky a ES/PNET hrudní stěny.

Tabulka 4: Cytogenetické nálezy

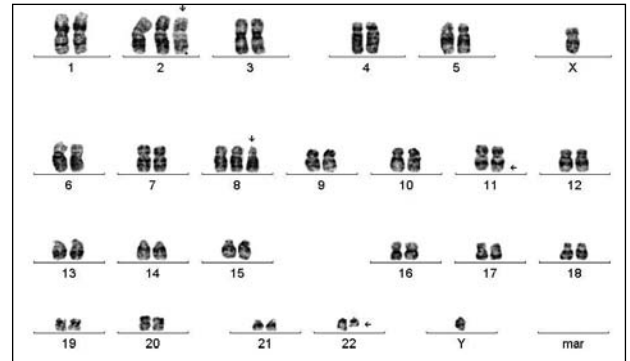
Primární nádor	Cytogenetický nálezh	Stav onemocnění
Lopatka l.dx. - lokaliz.onem.	bez translokace, +2,+8,+12,+21	CR
Pánev l.sin. - lokaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+8	CR
Hrudní stěna - lokaliz. onem.	Bez translokace,+5,+5,+6,-9,+20,+21,-22,+2xMarker	CR
Hrudní stěna – lokaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+2,+8	CR
Hrudní stěna – lokaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+8,+21	žije s PD
Kost stydká – generaliz.onem.	T(11,22)(q24,q12),+12	Exitus
Lopatka l.sin. - generaliz.onem	47,XY,der(16)t(1,16)x2 PCR t(21,22)	Exitus

RT –PCR:

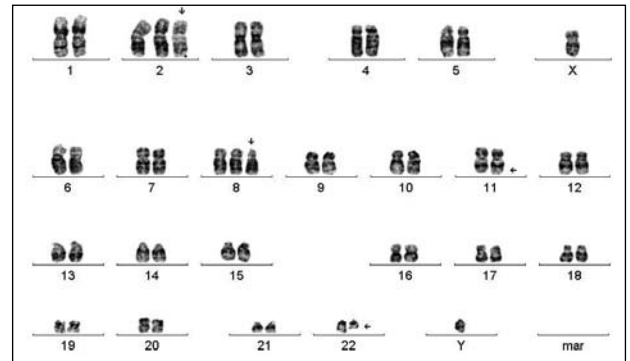
Vyšetřili jsme nádorovou tkáň od 38 pacientů získanou v době stanovení diagnózy nebo při relapsu onemocnění. Celkem 31x jsme prokázali fúzní transkript EWS/FLI1, a tedy translokaci t(11;22) a 4x EWS/ERG, t(21;22). Infiltraci kostní dřevě v době stanovení diagnózy metodou RT-PCR jsme vyšetřili u 43 pacientů. Přítomnost nádorových buněk v kostní dřevě jsme prokázali u 7 pacientů ze 32 vyšetřených (22%) s lokalizovaným onemocněním (včetně dvou pacientů s postižením regionálních lymfatických uzlin) a u 6 pacientů z 11 vyšetře-

ných (54%) se vzdálenými metastázami. Ve skupině, u které jsme infiltraci kostní dřevě neprokázali, přežívá bez známek onemocnění (EFS) 73% pacientů, ve skupině s pozitivním nálezem 52,8% (p=0,25, NS, log rank).

Obrázek 3: Ilustrační karyotyp ES/PNET lopatky.



Obrázek 4: Ilustrační karyotyp ES/PNET hrudní stěny.



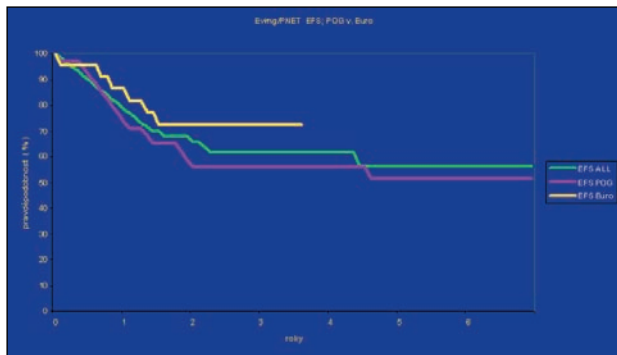
Léčebné výsledky

Lokální kontrola primárního nádoru: operaci jsme v primární léčbě indikovali u 38 pacientů a radioterapii u 26 pacientů. Skelet: resekce byla možná u 29 pacientů. Osm z nich jsme dále zajistili radioterapii. V této skupině 20 pacientů žije v kompletní remisi a 9 pacientů zemřelo. Tři pacienti měli lokální relaps. Amputace byla nutná u tří pacientů, kteří žijí v kompletní remisi onemocnění. Čtrnáct pacientů s inoperabilními nádory jsme léčili pouze radioterapií. Lokální relaps jsme v této skupině neprokázali. Extraskeletální lokalizace: u pěti pacientů jsme nádor odstranili makroskopicky radikálně a u jedné pacientky pouze subtotálně. Čtyři pacienty jsme zajistili radioterapií. Lokální relaps neměl žádný pacient a všichni žijí v kompletní remisi onemocnění.

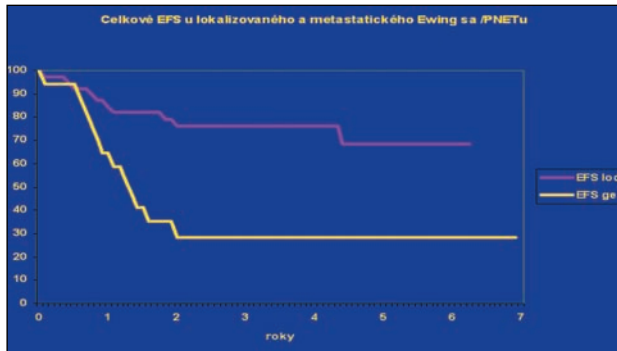
Srovnání léčebných odpovědí protokolu POG 9354/CCG 7942 a EURO-Ewing 99 uvádíme v **tabulce 5**. Celkové 5leté EFS pacientů s ES/PNET bylo 56% s mediánem sledování 2,5 roku (1-7 roků). Pacienti léčení protokolem POG 9354/CCG7942 měli 5-leté EFS 51% s mediánem sledování 4,1 roku a protokolem EURO-Ewing 99 3leté EFS 72% s mediánem sledování 1,9 roku – **graf 1**. Srovnání celkových léčebných výsledků u lokalizovaných a generalizovaných onemocnění uvádíme v **grafu 2**. U pacientů s lokalizovaným onemocněním (n=39) bylo celkové 5leté EFS 68%. U generalizovaných onemocnění (n=17) jsme dosáhli 5leté EFS 26%.

Relaps onemocnění jsme prokázali u 14 pacientů v rozmezí 6-49 měsíců od dosažení první remise. U jedenácti pacientů jsme indikovali léčbu druhé volby a u 3 pacientů pro rozsáhlou generalizaci procesu pouze léčbu symptomatickou. Třináct pacientů zemřelo a jednoho pacienta v současné době léčíme.

Graf 1: Srovnání celkového EFS protokolů EURO-Ewing a POG 9354/CCG 7942.



Graf 2: Srovnání celkového EFS u lokalizovaného a generalizovaného onemocnění.



Tabulka 5: Srovnání léčebných výsledků.

Protokol	POG 9354/CCG7942	EURO-Ewing 99
Počet pacientů	34 pacientů	22 pacientů
Progrese na léčbě	3 (2HR, 1IMR)	2 (1x R3, 1x R2 loc.)
Dosažení 1CR, VGPR	29 (8HR, 9IMR, 11LR)	20 (12xR1loc, 3xR2loc, 1xR2pulm)
Toxické úmrtí	3 (1HR, 2IMR)	0
Relaps	10 (5HR, 2IMR, 3LR)	4 (1x R2 pulm., 3xR3)
Toxické úmrtí	3 (2IMR, 1HR)	0
Žije v CR	18	16
Žije celkem	19	16
Exitus	15	6

- u pánevních lokalizací a meta postižení skeletu (zobrazovací metody obtížně definují CR v této lokalizaci)
- toxické úmrtí: 1x multiorganové selhání, 1x G negativní seps, 1x venookluzivní nemoc jater

Diskuse

Jedním ze základních předpokladů optimální léčby pacientů s ES/PNET je přesná diagnostika (12,13,14), pro kterou je nezbytný kvalitní odběr a zpracování nádorové tkáně (15,16). V centru pozornosti jsou především sekundární chromozomální změny, které mohou být markerem agresivního biologického chování nádoru. V současnosti se sleduje především souvislost trizomie chromozómu 8,12, nebalancované translokace (1,16) a delece 1p s rizikem nepříznivého průběhu onemocnění. Ačkoli se původně předpokládalo, že všechny tyto změny jsou obrazem proliferačně zvýhodněných buněk, a tedy se objevují při progresi nádoru, novější studie ukázaly, že trizomie 8 se častěji vyskytuje u pacientů s příznivým průběhem onemocnění (17). Trizomie 12 bývá spojena s komplexně změněným karyotypem a v současnosti se považuje za indikátor negativní prognózy, hlavně u pacientů s lokalizovaným onemocněním (18). V práci Kullendorffa a spol. měli pacienti s nadbytečným 1q chromozómem a s celkovým počtem chromozómů nad 50 infaustní prognózu (13). Ve většině zveřej-

něných studií se uvádí, že nebalancovaná translokace der(16)t(1;16) se vyskytuje u pacientů s metastázami nebo s časným relapsem onemocnění (16). Tato chromozomální změna není specifická pro Ewingův sarkom, s největší pravděpodobností se jedná o obecně platný marker nádorové progresy (13). V našem souboru byl nalezen nebalancované translokace (1;16) a delece 1p a trizomie 12 spojen s velmi nepříznivým průběhem onemocnění. Naopak všichni pacienti s trizomií 8 žijí v kompletní remisi onemocnění. Potud naše výsledky potvrzují publikované údaje. Abychom tyto chromozomální aberace mohli využít v léčebné strategii, je nutný velký počet vyšetřených pacientů. Bohužel i v naší republice se stále nedaří u všech pacientů tato cytogenetická vyšetření provést. Pozdě dodaný materiál odebraný na jiných pracovištích nelze již cytogeneticky zpracovat.

Druhou metodu, kterou rutinně provádíme na našem pracovišti je stanovení translokací EWS/ETS metodou RT-PCR. V sledovaném souboru jsme nepotvrdili prognostický význam minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni v době stanovení diagnózy. U této skupiny pacientů jsme se zaměřili i na průkaz MRN ve štěpech periferních kmenových hematopoetických buněk (PBPC). U pacientů s lokalizovaným onemocněním jsme vyšetřili celkem 40 vzorků PBPC od 23 pacientů. U pacientů s generalizovaným onemocněním jsme vyšetřili 18 vzorků PBPC od 10 pacientů. Pozorovali jsme nesignifikantní trend k častější kontaminaci štěpů u pacientů s primárně generalizovaným onemocněním ($p=0,06$, NS, t-test). Prokázaná kontaminace štěpů PBPC byla nicméně spojena se signifikantně horším přežitím u těchto pacientů (71,5% vs. 25,0%, $p=0,047$, log rank) (nepublikovaná data). Příčinou je pravděpodobně velká nádorová masa v době stanovení diagnózy a rezistence nádoru k použité léčbě. Cílem našeho pracoviště, shodným s cílem ostatních mezinárodních center, je získat co největší počet validních molekulárně biologických vyšetření, která by v budoucnu mohla ovlivnit léčebnou strategii u pacientů s diagnózou ES/PNET.

Další důležitý faktor v léčbě ES/PNET je lokální kontrola primárního nádoru (19,20). Autoři ze St.Jude Children's Research Hospital publikovali u svého souboru pacientů incidenci lokálního relapsu 10,8% za dobu 8 let. V naší skupině jsme lokální relaps prokázali u 8% pacientů. U operačních výkonů je snadou provést širokou resekci s minimálními funkčními následky. Nicméně i méně agresivní postup, vhodně kombinovaný s radioterapií, má své opodstatnění. Operace nesmí být natolik složitá, aby si vyžádala příliš velký odklad zahájení pooperační chemoterapie. Zde je třeba zejména zdůraznit vysoké riziko infekce při rozsáhlých rekonstrukcích. Významnou roli v lokální kontrole hraje radioterapie (21,22). V našem souboru jsme indikovali radioterapii podle doporučení používaných protokolů, s výjimkou pěti pacientů s postižením hrudní stěny. Tito pacienti byli vždy ozáření a pouze jeden z nich měl 8 měsíců po ukončené léčbě plicní relaps. Studie CESS 86 potvrdila, že radioterapie hrudní stěny je spojena s menším počtem systémových (především plicních) a kombinovaných relapsů (23).

Díky výše uvedeným postupům jsme u lokalizovaného onemocnění dosáhli velmi dobrých léčebných výsledků 5-leté EFS 68%, což odpovídá zkušenostem zahraničních pracovišť s 5-letým EFS 60-75% (24, 25).

Zvláštní skupinou je extraskeletální ES/PNET. Vzhledem k obecně malému počtu pacientů (i v jiných centrech) není otázka optimální léčby uzavřena. V současných protokolech je doporučena stejná léčba jako u ES/PNET postižující skelet. Stejný postup jsme volili i u našich pacientů. Z práce Ahmada a spol. vyplývá, že nejdůležitějším prognostickým faktorem u této skupiny je chirurgická léčba a věk pacientů – EFS pro pacienty < 16 let 77% vs. > 16 let 27% (26). Pět pacientů v naší skupině bylo mladších 13 let a jeden starší než 18 let. Jedna pacientka po neradikálním výkonu a s plicními metastázami podstoupila transplantaci. Ostatní pacienty z této skupiny

ny jsme léčili konvenční terapií. Všichni žijí v kompletní remisi onemocnění. Čtyři z šesti pacientů s extraskeletálním ES/PNET byli pro podezření na nenádorovou afekci operováni na jiných pracovištích.

Prognóza pacientů s primárně metastatickým ES/PNET je stále nepříznivá, 2-leté EFS < 30% (27). Námi dosažené výsledky, s výjimkou pacientů s plicními metastázami, byly stejně neuspokojivé - 5-leté EFS 26%. To potvrzuje i metaanalýza Pinkertona a kol. (28), která porovnávala léčebné strategie u metastatických ES/PNET, kde lepší přežití měli pouze pacienti s plicními metastázami - 5-leté EFS 40%. Studie CESS a EICESS prokázaly lepší přežití pacientů s plicními metastázami, kteří absolvovali radioterapii plic, 5-leté EFS 42% vs. 5-leté EFS 22%, u nichž radioterapie plic indikována nebyla. Tyto studie však neporovnávaly benefit radioterapie plic a konvenční léčby proti vysokodávkované myeloablativní léčbě bez radioterapie plic. U našich pacientů jsme při plicním metastatickém postižení zatím indikovali jen megachemoterapii, ale sledovaný počet pacientů je malý. Právě randomizovaná studie EURO-Ewing 99 má přinést odpověď, zda konvenční terapie s ozářením plic bude mít stejný efekt jako megachemoterapie. Léčebné možnosti pro pacienty s generalizací onemocnění (mimoplicní lokalizace) jsou omezené. Jedná se o skupinu s nejhorší prognózou (29). Metaanalýza EICESS studií pro primární multifokální ES/PNET s použitím různých transplantačních režimů měly 5-leté EFS 0-21% (27), což byly obdobné výsledky jako u studií, bez použití megachemoterapie - 5-leté EFS 5-19% (30). U našich pacientů s generalizovaným onemocněním jsme 14x zařadili megachemoterapii - deset z transplantovaných pacientů mělo systémový nebo kombinovaný relaps. V kompletní remisi žijí tři pacienti s plicním postižením a jedna pacientka, která měla metastatické postižení skeletu a kostní dřevě (4 letá dívka, doba sledování 5 let). Vzhledem k tomu, že na základě dosavadních zkušeností není jasné jak zlepšit prognózu této skupiny pacientů, je možné tyto nemocné ihned řadit do experimentálních studií.

I přes nejlepší standardní terapii má přibližně třetina pacientů s lokalizovaným onemocněním relaps nebo neodpoví na léčbu první volby. Selhání chemoterapie první volby je vždy známkou velmi špatné prognózy (19,23). Terapie druhé volby je většinou neefektivní (31,32,33). Ve studiích fáze I a II se zkoušela celá řada cytostatik karboplatina (19), cyklofosfamid a hycamtin (34), perorální etoposid (35). Pacienti zařazení do těchto studií většinou dosáhli jen částečné odpovědi nebo pro-

dloužení intervalu do další progresse onemocnění. U našich nemocných jsme v terapii druhé volby volili stejně kombinace cytostatik. Léčebné zkušenosti však byly stejně neuspokojivé. Práce Shankara a spol. hodnotila 64 pacientů s relapsy, kteří byli v rámci salvage terapie léčení standardní chemoterapií, aktinoterapií i megachemoterapií. Léčebné výsledky, nezávisle na léčebné strategii, byly špatné, lepší OS měli pacienti s relapsem > 2 roky od dosažení remise - OS 25% vs. 8% (P < 0.001) (32). Studie St.Jude Children's Research Hospital u 71 pacientů s relapsem také potvrdila, že lepší je prognóza pacientů, kteří relabují více než 2 roky od dosažení remise - relaps > 2 roky - 5 leté PFS 34,9% +/- 8,5% vs. relaps < 2 roky PFS 5,0% +/- 2,8% (31). Relaps onemocnění > 2 roky od dosažení remise (49 měsíců) jsme prokázali pouze u jednoho pacienta, kterého v současnosti léčíme chemoterapií druhé volby.

Závěr

U lokalizovaných forem, včetně inoperabilních nádorů, dosahujeme velmi dobré léčebné výsledky. Problémem jsou generalizovaná onemocnění (mimoplicní lokalizace), u kterých i přes maximální intenzifikaci léčby zůstává prognóza velmi špatná. Stejně infaustní prognózu měly relapsy onemocnění. Megachemoterapie byla v našem souboru efektivní pouze u lokalizovaných onemocnění a plicních metastáz. V tomto období jsme však neměli kontrolní skupinu pacientů léčených pouze konvenční terapií. Protokol EURO-Ewing 99 je v současné době standardním evropským protokolem pro pacienty s touto diagnózou. Jedním z jeho cílů je randomizace mezi konvenční chemoterapií v kombinaci s radioterapií a megachemoterapií. Pacienti léčení na naší klinice jsou poslední dva roky také randomizováni v rámci tohoto protokolu. Potřebujeme delší časový odstup, abychom se mohli vyjádřit k přínosu megachemoterapie u některých skupin pacientů a k eventuálnímu riziku vzniku pozdních relapsů. Je nutný vznik dalších studií pro pacienty s generalizovanou formou onemocnění. Cytogenetické a molekulární metody doplňují základní histopatologické vyšetření nádorové tkáně. Mají význam nejen diagnostický, ale i prognostický. K jejich využití je nutné získat nádorovou tkáň zpracovanou a odebranou podle zásad moderní patologie. Operace všech pacientů s ES/PNET se mají provádět ve specializovaných centrech.

Práce byla podpořena grantem
VZ MZO 00064203

Literatura

1. Koutecký J a kol.: Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Karolinum, Praha, 1997.
2. Ewing J.: Diffuse endothelioma of bone. Proc. N.Y. Pathol Soc, 1921, 21: 17-24.
3. Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology, editors, JB Lippincott-Raven Co, Philadelphia, 2002.
4. Torchia EC, Jaishankar S, Baker SJ: Ewing tumor fusion proteins block the differentiation of pluripotent marrow stromal cells. Cancer research, 2003, 63: 3464-3468.
5. de Alava E, Kawai A, Healey JH et al.: EWS-FLI 1 fusion transcription structure is an independent determinant of prognosis in Ewing_s sarcoma. J Clin Oncol, 1998,4: 1248-1255.
6. Dagher R, Pham A, Sorbara L et al.: Molecular Confirmation of Ewing Sarcoma. J Pediatr Hematol Oncol, 2001, 23: 221-224.
7. Burchill S A : Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. J Clin Pathol, 2003, 56: 96-102.
8. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C et al.: Complications in long term survivors of Ewing sarcoma. Cancer, 2003, 98: 2637-2692.
9. Krasin JM, Galindo CR, Davidoff AM et al.: Efficacy of combined surgery and Irradiation for localized Ewing_s sarcoma family of tumors. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43: 229-236.
10. Hawkins D, Felgenhauer J, Park J et al.: Peripheral Blood Stem Cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. Cancer, 2002, 15: 1354-1364.
11. Nagarajan R, Neglia J, Clohisy D et al.: Limb salvage and amputation in

- Survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: What are the long-term implications? J Clin Oncol 2002,20: 4493-4501.
12. West DC: Ewing sarcoma family of tumors. Current opinion in oncology,2000,12: 323-329.
13. Kullendorff C M, Mertens F, Donner M et al.: Cytogenetics aberrations in Ewing sarcoma: are secondary changes associated with clinical outcome? Med Ped Oncol, 1999, 32: 79-83.
14. Aykut U, Uren A, Wolf V, Yu-Feng S et al.: Wnt/Frizzled Signaling in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer, 2004, 43: 243-249.
15. Kodet R, Mrhalová M, Krsková L a kol.: Život patologa mezi molekulami - výstroj a výzbroj pro přežití. Klinická Onkologie, 2004, 17 : 3-8.
16. Amiel A, Ohali A, Fejgin M et al.: Molecular cytogenetic parameters in Ewing sarcoma. Cancer genetics and Cytogenetics 2003, 140: 107-112.
17. Zielenska M, Zhang M Z, Kwan N et al.: Acquisition of Secondary structural chromosomal changes in pediatric Ewing sarcoma is a probable prognostic factor for tumor response and clinical outcome. Cancer, 2001, 91: 2156-2164.
18. Hattinger CM, Potschger U, Tarkkanen Metal.: Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing tumours. Br J Cancer, 2002, 86: 1763-1769.
19. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al.: Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the institutio ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol, 2000, 18: 4-11.
20. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al.: Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25: 118-124.

21. Zogopoulos G, Teskey L, Sung L et al.: Ewing Sarcoma: favourable results with combined modality therapy and conservative use of radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 43: 35-39.
22. Merchant TE, Kuschner BH, Sheldon JM et al.: Effect of low dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing sarcoma. *Med Ped Oncol*, 1999, 33: 65-70.
23. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al.: Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 3044-3052.
24. Jenkin D R, Al-Fawaz I, Al-Shabanah M et al.: Localised Ewing sarcoma/PNET of Bone-prognostic factors and international data comparison. *Med Ped Oncol*, 2002,39: 586-593.
25. Schuck A, Ahrens S, Konarzewska A et al.: Hemithorax irradiation for Ewing tumors of the chest wall. *Int. J.Radiation Oncology Biol Phys*, 2002, 54: 830-838.
26. Ahmad R, Mayol B, Davis M et al.: Extraskelatal Ewing's Sarcoma. *Cancer* 1999, 85: 728-731.
27. Burdach S, Bahlburg A, Laws H J: High dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: Results of Two cosecutive regimens assessing the role of total – body irradiation. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21: 3072-3078.
28. Pinkerton C R, Bataillard A, Guillo S et al.: Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer*, 2001, 34: 1338-1344.
29. Burdach S, Jurgens H: High –dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Heamatol*, 2002, 94: 561 – 569.
30. Cotteril S J, Ahrens S, Paulussen M 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, 18: 3108-3114.
31. Rodrigues Galindo C, Billups C A , Kun L E et al.: Survival after recurrence of Ewing's tumors: The St. Jude Children's Research Hospital experience, 1979- 1999. *Cancer*, 2002, 94: 561-569.
32. Shankar AG, Ashley S, Craft AW et al.: Outcome after relapse in an unselected Cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol.*, 2003,40:141-147.
33. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al.: Local and systemic control in Ewing's sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and /or surgery. *The Journal of bone and joint surgery (Br)*, 2003,1: 107-114.
34. Saylor R L, Stine K C, Sullivan J et al.: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3463-3469.
35. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I et al.: Oral etoposide for recurrent/progressive sarcomas of childhood. *Pediatric Blood and Cancer*, 2003, 42: 320-324.

Došlo: září 2006
Přijato: 26. 11. .2006