

Léčba nádorů skupiny Ewingova sarkomu dospělých – atypická kazuistika 53letého pacienta

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová¹, MUDr. Jíří Tomášek¹, MUDr. Štěpán Tuček¹,
MUDr. Pavel Janíček², MUDr. Jaromír Černý²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² I. ortopedická klinika FN u sv. Anny v Brně

Nádory skupiny Ewingova sarkomu/PNET jsou velmi agresivní primární kostní sarkomy, nejčastěji se vyskytující u dětí a adolescentů mezi 4. – 15. rokem věku. Devadesát procent pacientů je mladších 20 let, nad 40 let věku se vyskytují zřídka. Prognóza je špatná s 5letým přežitím 55 – 70 % u lokalizované formy onemocnění, u metastatické formy nepřevyšuje 20 %. Léčba by měla být vedena na základě rozhodnutí zkušeného multioborového týmu. Uvádíme kuriózní kazuistiku 53letého pacienta.

Klíčová slova: Ewingův sarkom/PNET, multimodální léčba, přežití.

Therapy for Ewing's Family of Tumours in adults – a case report of 53 years old patient

Ewing's sarcoma, a highly malignant primary bone tumour, is most frequently observed in children and adolescents, aged 4 – 15 years. 90 % of patients are younger than 20 years. Ewing's sarcomas are rare in patients over the age of 40 years. Prognosis is poor, with 5-year overall survival of 55 % to 70 % in localized and not exceeding 20 % in primarily metastatic disease.

Patients with primary bone cancers should be evaluated by a multidisciplinary team with demonstrated expertise in the management of such patients. We introduce you a curious case report of 53 years old patient.

Key words: Ewing sarcoma/PNET, multimodal therapy, survival.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (2): 108–110

Úvod

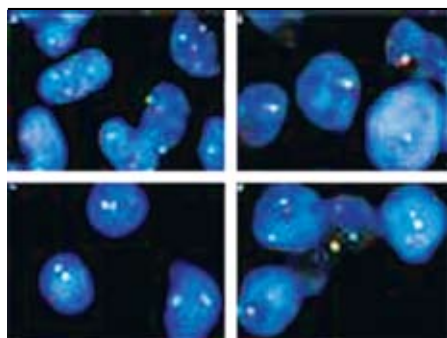
Ewingův sarkom/PNET je typickým kostním nádorem u dětí a adolescentů (4 – 15 let) s incidencí 3/mil./rok. Devadesát procent pacientů je mladších 20 let. Nad 40 let věku je jeho výskyt považován za raritní.

Jde o nádor neurogenního původu, který zpravidla postihuje kost, může však vyrůstat i z měkkých tkání (mimokostní výskyt až 24 %) (1). Nádor vzniká zpravidla v dřevěné dutině, na rozdíl od osteosarkomu postihuje méně často dlouhé kosti horní i dolní končetiny, častěji vzniká v pánní a osovém skeletu (1, 2). Nádor má vysokou biologickou aktivitu, záhy metastazuje hematogenně především do plic (38 %), kostí (31 %), kostní dřeně (11 %), vzácně CNS. Metastazování lymfatickou cestou je méně časté. Až 30 % pacientů má metastázy již v době stanovení diagnózy. Časté je i přímé prorůstání do okolních tkání především při lokalizaci v oblasti plochých kostí a hrudní stěny. Je vysoce chemo- a radiosenzitivní.

Diagnostika

Morfologicky je nádor tvořený malými, kulatými, modrými buňkami. Nálezem zcela specifickým je translokace mezi chromozomem 11 a 22 (t(11;22,q24,q12) – až v 85 %, vzácněji translokace mezi chromozomem 21 a 22 či jinými (7/22, 17/22). Pozitivita při použití RT-PCR se pohybuje kolem 95 %. Translokace vede k juxtapozici genů EWS na chro-

Obrázek 1. Pozitivní EWS/FLI1 (t(11;22)(q24;q12) translokace (FISH metodou).



mozomu 22 a genu FLI-1 na chromozomu 11, s produkcí chimerického proteinu s transkripčními vlastnostmi (obrázek 1) (1).

Léčba

V 60. a 70. letech minulého století, kdy léčba zajišťovala lokální kontrolu nádoru při použití radioterapie anebo operace, činilo 5leté přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním 22 % (1). Přidání systémové léčby cytostatiky vedlo k výraznému zlepšení výsledků léčby, u lokalizovaného onemocnění přežívá až 70 % dětí do 15 let a přes 50 % adolescentů a mladých dospělých do 29 let (1, 2). S narůstajícím věkem jsou výsledky léčby výrazně méně příznivé (obrázek 2).

Prognóza pacientů s primárně metastatickým postižením je signifikantně horší s 5letým

přežitím do 30 % u pacientů pouze s plicním postižením, v méně než 10 % se 5 let dožívají pacienti s postižením kostí nebo kostní dřeně (3). Navíc až 20 % pacientů s původně lokalizovaným onemocněním má mikrometastázy v kostní dřeni detekovatelné při použití RT-PCR (4). Tito pacienti dosahují 2letého přežití bez známek onemocnění pouze v 53 % oproti 80 % pacientů s negativním RT-PCR vyšetřením kostní dřeně (4).

Léčba primárně metastatického nebo relabujícího onemocnění je obtížná, převážná většina nemocných s metastatickým onemocněním na svoji chorobu umírá. Konvenční léčba může navodit remisi onemocnění, nezajistí však prevenci relapsu onemocnění u primárně metastatických nemocných. Klinicky nedetekovatelná minimální reziduální choroba vede k relapsu onemocnění v mediánu 1 – 2 let od ukončení léčby.

Od roku 2000 je léčba lokalizovaného i metastatického Ewingova sarkomu/PNET v Evropě vedena dle protokolu EURO-E.W.I.N.G. 99, protokol je určen pacientům do 50 let věku. Po indukční chemoterapii VIDE (vinkristin, ifosfamid, adriamycin, etoposid) následuje stratifikace léčby dle prognostických faktorů a léčba lokální. Jde o preferenci léčby chirurgické před ozářením. Následuje léčba konzolidační (chemoterapie, +/- radioterapie, +/- high-dose chemoterapie). Definitivní výsledky nebyly dosud publikovány, dle některých předběžných analýz jsou např.

výsledky léčby dospělých pacientů nad 30 let věku srovnatelné s výsledky léčby u dětí či adolescentů, pokud jsou vedeny dle stejných léčebných protokolů s ohledem na toleranci léčby a komorbiditu (5, 6). Z tohoto protokolu vychází recentní verze EWING 2008.

Kazuistika

V kontextu s výše uvedeným si dovoluujeme uvést kazuistiku 53letého pacienta (není nejstarším v našem souboru), u kterého byl počátkem roku 2003 diagnostikován rozsáhlý Ewingův sarkom femuru, lokalizované onemocnění, cytogeneticky s pozitivitou translokace t11/22, bez průkazu systémové diseminace. Pacient byl ve velmi dobrém celkovém stavu, zcela bez interkurencí. Léčba byla s jeho souhlasem započata v souladu s protokolem EURO-E.W.I.N.G.99.

Po 3 sériích indukční chemoterapie režimem VIDE (vinkristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) s vyjma hematologické toxicity gr III, jinak dobrou tolerancí léčby, došlo ke klinické progresi, potvrzené CT/MR/UZ vyšetřením. Vzhledem k velikosti a nadále lokalizovanému onemocnění byla pacientovi po projednání Komise pro muskuloskeletální tumory nabídnuta vysoká amputace končetiny, pacient ji však zásadně odmítl, profesně řidič z povolání.

Pacient souhlasil v dané chvíli pouze s ozařováním primárního nádoru, které bylo reálně započato do jednoho týdne od rozhodnutí pacienta a v jehož závěru při dávce kolem 50 Gy došlo k další klinické i rentgenologické lokální progresi.

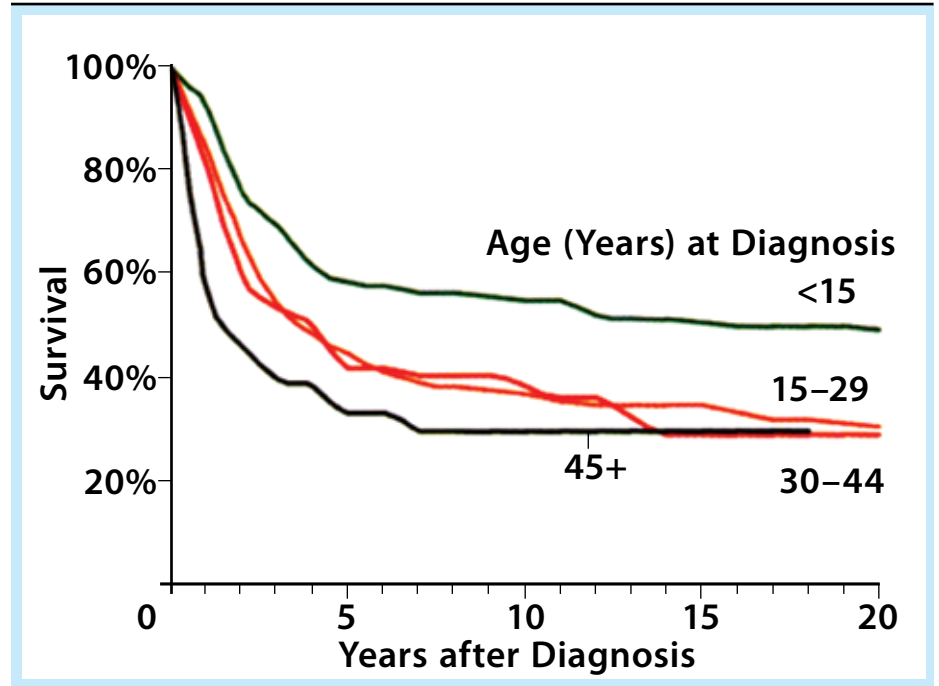
V této chvíli pacient souhlasil s původně navrhovanou vysokou amputací, resp. exartikulací končetiny. Histopatologické vyšetření resekátu potvrdilo nízkou odezvu na podanou léčbu, bylo zaznamenáno pouze 50 % nekrózy. Pacientovi byla dále navržena léčba systémovou chemoterapií v souladu s protokolem, kterou odmítl. Závěrem souhlasil s podáním perorální nízkodávkované chemoterapie etoposidem v dávce 35 mg/m²/den po dobu 12 měsíců, kterou velmi dobře toleroval a po celou dobu léčby trvala kompletní remise onemocnění. Po ukončení nízkodávkované chemoterapie byl dále standardně sledován.

Nyní, v únoru 2011 pacient žije 8 let od doby stanovení diagnózy nadále bez známek onemocnění, s velmi dobrou kvalitou života, vrátil se do zaměstnání.

Diskuze

Předkládanou kazuistiku našeho, pro tuto diagnózu „staršího“ pacienta, u něhož jsme jako u jediného v našem souboru zaznamenali

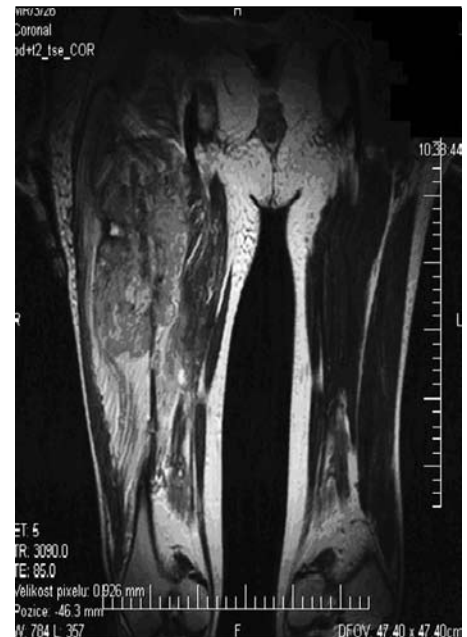
Obrázek 2. Přežití pacientů s Ewingovým sarkomem v závislosti na věku, USA 1975 – 2000 (1, 2). (Publikováno Bleyer WA, Barr RD: Cancer in Adolescents and Young Adults, Bone cancer. Springer – Verlag 2007. 211)



v průběhu léčby dle daného protokolu progresi onemocnění, považujeme za „výjimku potvrzující pravidlo“. Roční metronomická nízkodávkovaná léčba etoposidem však mohla mít žádoucí antiangiogenní potenciál. Mezinárodně publikované výsledky léčby ES/PNET jednoznačně ukazují, že s narůstajícím věkem odpověď na léčbu klesá.

Není doposud jasné, zda jsou léčebné výsledky u jednotlivých věkových skupin způsobené rozdíly v biologii nádoru, rozdíly v metabolismu dětí a dospělých včetně celkového stavu a možných komorbidit před stanovením diagnózy, rozdíly v dávkování léků nebo léčebné péči (možná rozdílná kritéria toxicity a jejich vlivu na pokračování léčby v centrech dětské a dospělé onkologie). Například analýza 975 pacientů ve věku mezi 8 a 47 lety ukázala, že pacienti nad 15 let věku měli signifikantně častěji lokalizaci primárního nádoru v oblasti pánve a objem nádoru větší, tedy méně příznivé formy onemocnění. Jejich 5leté přežití bez známek onemocnění bylo 52 % ve srovnání s 63 % u pacientů mladších 15 let. Ve studii COG dosáhli mladí dospělí nad 18 let věku 5letého přežití pouze ve 44 % a přidání kombinace ifosfamidu s etoposidem nezlepšilo přežití ve skupině pacientů nad 15 let věku (7). Analýzou výsledků léčby 1 426 pacientů bylo navíc zjištěno, že adolescenti léčení mimo pracoviště dětské onkologie mají výsledky léčby horší (8). Výsledkem snahy byla extrapolace pediatrických léčebných protokolů také na skupinu adolescentů a mla-

Obrázek 3. Nádor v době stanovení diagnózy – MR.



dých dospělých či ještě starších pacientů, která vyústila ve vznik recentně užívaných protokolů, které jsou určeny pacientům do 50 let věku, případně starším s ohledem na komorbiditu.

Závěr

Nádory skupiny ES/PNET patří mezi nádory vysoce agresivní, spojené s výraznou mortalitou a morbiditou. Samozřejmostí je centralizace léčby těchto nádorů, zázemí multidisciplinárního týmu a agresivní přístup v používané multimodální léčbě. Pokračuje hledání nových léčebných

stratégií. Onkologie dospelého veku se snaží priblížiť terapeutickým výsledkům mladší vekové kategorie adaptací jejich léčebných postupů.

Citace:

1. Bleyer WA, Barr RD. Cancer in Adolescents and Young Adults, Bone cancer. Springer – Verlag 2007; 203-215.
2. Bleyer WA, O'Leary M, Barr R, Ries (eds). Cancer epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, including SEER Incidence and Survival, 1975-2000. National Cancer Institute, 2006, NIH Pub. No 06-5767, Bethesda MD, www.seer.cancer.gov/publications.
3. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide

– a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 2004; 22: 2873-2876.

4. Schleiermacher G, Peter M, Berlin O, et al. Increased risk of systemic relaps associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing sarcoma tumor. J Clin Oncol 2003; 21: 85-91.
5. Pieper S, Ranft A, Braun-Munzinger G, Jurgens H, Paulussen M, Dorosen U. Ewing's tumor over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G.99. Onkologie 2008, Dec; 657-63.
6. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Miller Cl. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 2007; 133(1): 1-11.
7. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarco-

ma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003; 348: 694-701.

8. Paulussen M, Ahrens S, Juergens HF. Cure rates in Ewing tumor patient aged over 15 years are better in pediatric oncology units. Results of GPOH CESS/EICESS studies. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 816 (abstrakt 3279).

Další citace u autora.

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová

*Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, Brno
dadamkova@mou.cz*
