

Rodzina mięsaków Ewinga/PNET

(prymitywne nowotwory neuroektodermalne)

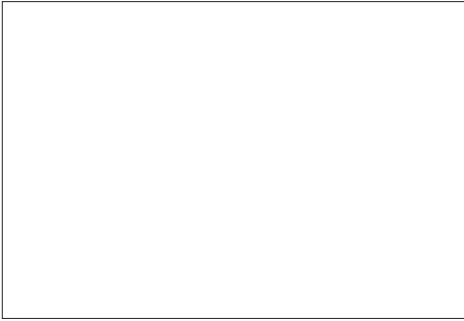
Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

W 1918 roku Arthur Purdy Stout opisał guz nerwu łokciowego zbudowany z niezróżnicowanych okrągłych komórek (round cells) tworzących rozetki. Trzy lata później Ewing opisał podobnie wyglądający guz w kości promieniowej u 14-letniej dziewczynki. Przez następne dekady trwała dyskusja nad kierunkiem różnicowania tych guzów. W 1975 roku Angervall i Enzinger opisali pierwszy przypadek guza Ewinga w tkankach miękkich, a Seemayer opisał podobny guz niezwiązany ani z obwodowym ani z autonomicznym układem nerwowym i nazwał go peripheral neuroectodermal tumor (PNET). Następnie Jaffe opisał pierwszy przypadek PNET w kości, a Askin w 1979 roku opisał malignant small-cell tumor of the thoracopulmonary region (guz Askina), który morfologicznie jest identyczny z PNET, ale posiada specyficzny obraz kliniczny. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazywały już od wielu lat, że Ewing's sarcoma jest patogenetycznie powiązany z PNET. Dopiero odkrycie jednakowej dla obu guzów translokacji $t(11;22)(q24;q12)$ przyniosło dowód na to, że tworzą one jedną rodzinę [1].

Ewing's sarcoma/PNET rozwijają się u nastolatków i ludzi młodych. Większość pacjentów jest poniżej 30 roku życia. Pozakostny guz Ewinga najczęściej występuje przykręgosłupowo, a PNET w kończynach, gdzie najczęstszą pojedynczą lokalizacją jest górna część uda. Klinicznie są to głęboko położone i szybko rosnące guzy.

Guz Ewinga zbudowany jest z małych, okrągłych prymitywnych mezenchymalnych komórek z centralnie położonym jądrem i słabo zaznaczonym rąbkim cytoplazmy. Chromatyna jądrowa jest drobnoziarnista i zawiera jedno do trzech dobrze widocznych małych jąder (ryc. 1). Te niezróżnicowane komórki tworzą lite, gęsto upakowane pola. W utkaniu guza Ewinga można spotkać pojedyncze struktury rozetowe. Najczęściej spotykanym typem są rozety utworzone z obwodowo ułożonych komórek, których cytoplazma tworzy centralnie skierowane wypustki. Rozety te są identyczne do rozetek spotykanych w neuroblastoma [2]. Martwica występuje bardzo często i może przybierać postać od małych ognisk do rozległych, nieregularnych pól. Często spotyka się również apoptozę. Rozległa apoptoza dotycząca całych sznurów i grup komórek może sprawiać wrażenie dwufazowej budowy guza. Obraz histologiczny PNET jest bardzo podobny do guza Ewinga. Cechą różniącą te nowotwory jest stopień różnicowania nerwowego.



Rycina 1. Obraz histologiczny guza Ewinga. Monotonne utkanie mięsaka zbudowanego z drobnych komórek o skąpej cytoplazmie. Wstawka: Rozетка utworzona z obwodowo ułożonych komórek i centralnie skierowanych wypustek cytoplazmatycznych.

Rodzina guzów Ewinga/PNET prezentuje całe spektrum różnicowania nerwowego. Na jednym jego końcu znajduje się guz Ewinga, który nie wykazuje żadnych cech różnicowania. Po drugiej stronie znajduje się PNET z oczywistymi mikroskopowymi, immunohistochemicznymi i ultrastrukturalnymi cechami różnicowania nerwowego. Generalnie przyjmuje się, że rozpoznanie PNET opiera się na wykazaniu dwóch oczywistych cech różnicowania nerwowego [2-5].

Markery różnicowania nerwowego to enolaza swoista dla neronu (neuron-specific enolasa, NSE), Leu7, HK-1, neurofilamenty, chromogranina i S-100. Najbardziej przekonującym sposobem identyfikacji PNET jest wykazanie w mikroskopii elektronowej ziaren neurosekrecyjnych (neurosecretory granules) i cytoplazmatycznych wypustek aksonalnych.

W 90% przypadków guzy Ewinga/PNET wykazują immunohistochemiczną ekspresję MIC2 i wimentyny.

Translokacja t(11;22)(q24;q12) jest wykrywana w blisko 90% tych guzów. W małym odsetku przypadków wykrywa się translokacje alternatywne [6-9]. Translokacja między chromosomami 11 i 22 powoduje powstanie chimerycznego genu, w którym domena wiążąca DNA pochodząca z genu *FLI1* znajduje się pod kontrolą promotora genu *EWS* [1,10,11].

Piśmiennictwo

1. May WA, Gishizky ML, Lessnick SL i wsp. Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993; 90: 5752-5756.
2. Ushigome S, Shimoda T, Nikaido T i wsp. Primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue. With reference to histologic differentiation in primary or metastatic foci. *Acta Pathol Jpn*, 1992; 42: 483-493.
3. Weissferdt A, Neuling K, English M i wsp. Peripheral primitive neuroectodermal tumor with postchemotherapy neuroblastoma-like differentiation. *Pediatr Dev Pathol*, 2006; 9: 229-233.
4. Collini P, Mezzelani A, Modena P i wsp. Evidence of neural differentiation in a case of post-therapy primitive neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma of bone. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27: 1161-1166.
5. Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM i wsp. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol*, 1999; 30: 911-918.
6. Stephenson CF, Bridge JA, Sandberg AA. Cytogenetic and pathologic aspects of Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Hum Pathol*, 1992; 23: 1270-1277.
7. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D i wsp. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet*, 1984; 12: 21-25.
8. Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F i wsp. Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet*, 1988; 32: 229-238.
9. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T i wsp. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *N Engl J Med*, 1984; 311: 584-585.
10. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000; 123: 1-26.
11. Delattre O, Zucman J, Plougastel B i wsp. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature*, 1992; 359: 162-165.

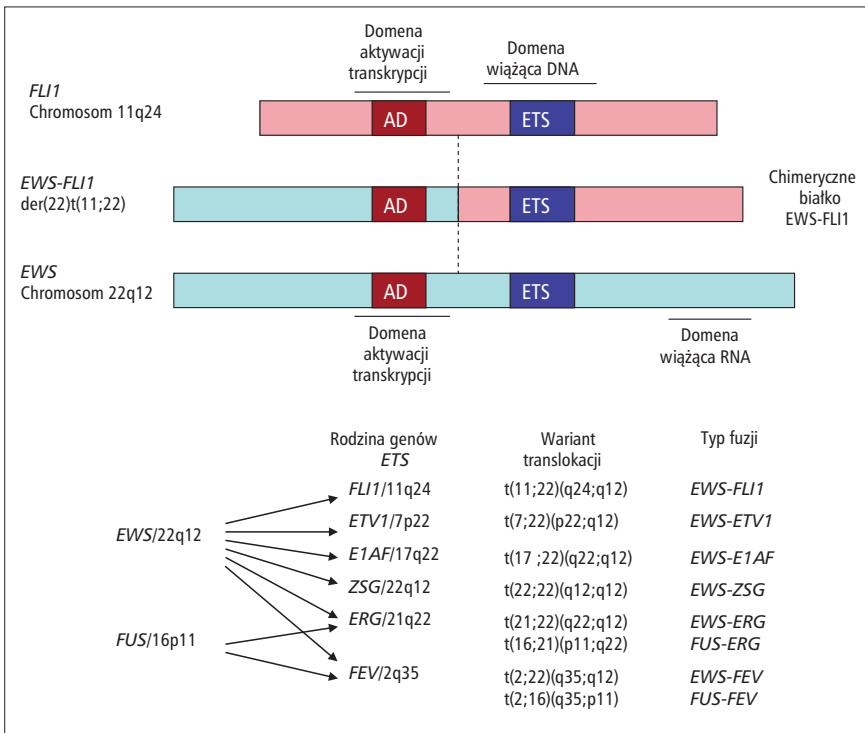
Biologia molekularna

Maria Dębiec-Rychter

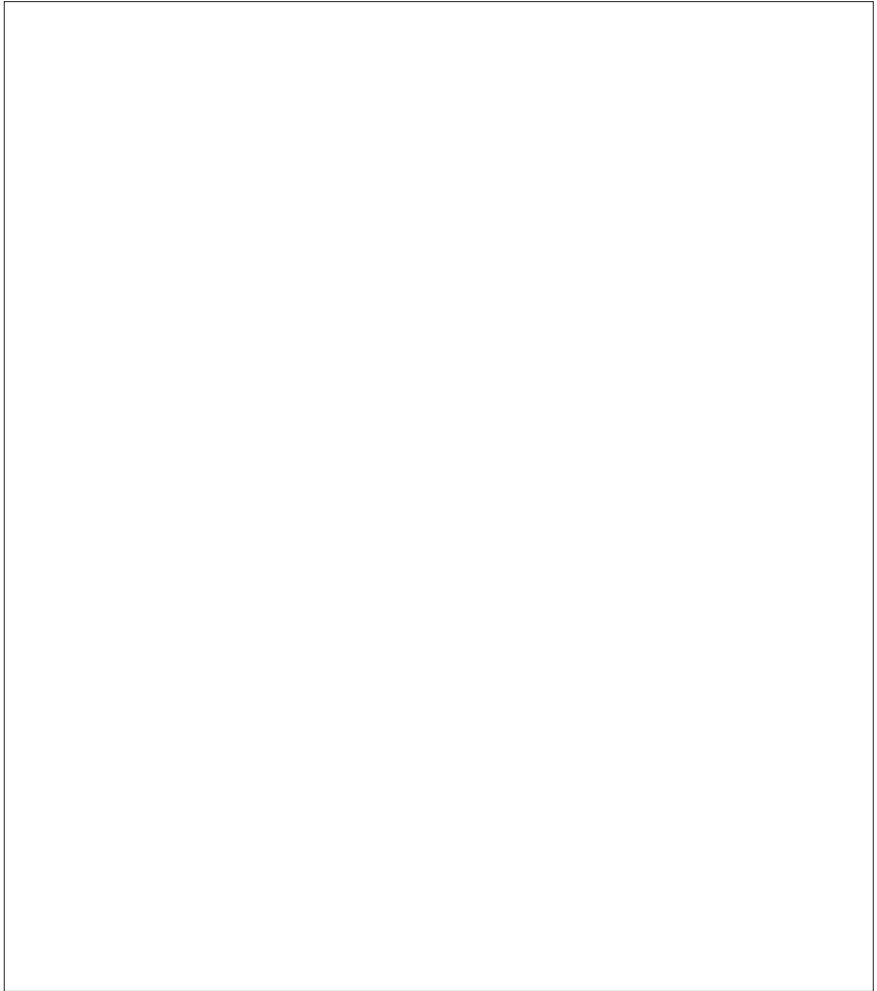
Cytogenetyka i genetyka molekularna

Rodzina guzów Ewinga, czyli niskozróżnicowanych guzów o nieznannej jeszcze histogenezie, charakteryzuje się swoistymi translokacjami wzajemnymi, w których najczęściej zaangażowany jest zmapowany na chromosomie 22 gen *EWS* [1].

W 80-85% mięsaków Ewinga występuje translokacja $t(11;22)(q24;q12)$, w której następnie gen *EWS* łączy się z położonym na chromosomie 11 genem *FLI1* [2], należącym do rodziny czynników transkrypcyjnych *ETS*. W konsekwencji, translokacja doprowadza do powstania onkogenego genu i białka fuzyjnego *EWS-FLI1*. W około 10-15% przypadków mięsak Ewinga jest wynikiem powstania translokacji wariantowej $t(21;22)(q22;q12)$, która doprowadza do fuzji genu *EWS* z genem *ERG* (również należącym do rodziny genów *ETS*, a zlokalizowanym w rejonie chromosomu 21q22) [3]. Znane są rzadkie warianty translokacji, w których gen *EWS* ulega fuzji z innymi genami, członkami rodziny czynników transkrypcyjnych *ETS*, takimi jak *ETV1*, *E1A*, *FEV* i *ZSG* [2]. Ponadto, opisane są również warianty angażujące gen *FUS*, zamiast *EWS*, w translokacje $t(16;21)(p11;q22)$ lub $t(2;16)(q35;p11)$, tworzą-



Rycina 2. Znane translokacje chromosomowe w rodzinie guzów Ewinga



Rycina 3. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) przy użyciu sond flankujących gen *EWS*, wykonana na preparatach histologicznych guza. Rozszczepione sygnały koloru zielonego i czerwonego wskazują na rearanżacje (translokacje) genu *EWS*

ce fuzje *FUS* z genem *ERG* i *FEV* [4,5]. Gen *FUS* zmapowany jest w obrębie chromosomu 16p11 i należy do rodziny genów kodujących białka wiążące RNA (RNA binding protein family), do której należy również gen *EWS*. Tym samym, we wszystkich opisanych do tej pory mięśniakach z rodziny guzów Ewinga dochodzi do ekspresji onkogennych form białek fuzyjnych *EWS/ETS* lub *FUS/ETS* (ryc. 2). Chimeryczne białka fuzyjne *EWS/ETS* lub *FUS/ETS* działają jako nieprawidłowe czynniki transkrypcyjne, które wiążąc się z domenami transkrypcyjnymi genów docelowych *ETS* modyfikują w sposób zasadniczy ich ekspresję i funkcję [6,7].

Występowanie swoistych translokacji w guzach rodziny Ewinga ma znaczenie diagnostyczne i prognostyczne. Szczególnie przydatny w diagnostyce różnicowej jest test fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) na obecność rearanżacji genu *EWS*

lub *FUS*, przy użyciu komercyjnie dostępnych sond molekularnych. Diagnostyka ta może być wykonywana na materiale guza rutynowo zabezpieczanego do badania histopatologicznego w postaci tkanki utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (ryc. 3).

Piśmiennictwo

1. West DC. Ewing sarcoma family of tumours. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 323–329.
2. Xia SJ, Barr FG. Chromosome translocations in sarcomas and the emergence of oncogenic transcription factors. *Eur J Cancer* 2005; 41:2513–2527
3. Bennicelli JL, Barr FG. Chromosomal translocations and sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2002; 14:412-9.
4. Shing DC, McMullan DJ, Roberts P, et al. FUS/ERG gene fusions in Ewing's tumours. *Cancer Res* 2003; 63: 4568–4576.
5. O'Sullivan MJO, Ng TL, Nielsen T, Hayes M, Sorensen P, Horsman D. Novel Ewing sarcoma translocation identified in case lacking EWS gene rearrangement. *Proceedings 12th Annual CTOS Meeting, Venice, November 2-4, 2006*, p.10-11.
6. Hu-Lieskovan S, Zhang J, Wu L, Shimada H, Schofield DE, Triche TJ. EWS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors. *Cancer Res*. 2005; 65:4633-44.
7. Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2462–2478

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Tomasz Świtaj, Marcin Zdziennicki

Częstość występowania nowotworów tej grupy jest oceniana na 1 do 3 przypadków na milion mieszkańców w ciągu roku (dane dla półkuli zachodniej). Wśród chorych zauważono nieznaczną przewagę płci męskiej (1,4:1). Najczęściej chorują dzieci w drugiej dekadzie życia (mediana wieku zachorowania około 15 lat), chociaż 20-30% przypadków występuje u chorych w pierwszej dekadzie. Zachorowania w trzeciej dekadzie są rzadkie, a w wieku późniejszym sporadyczne. Mięsaaki z rodziny mięsaków Ewinga (EFST, Ewing sarcoma family tumors) zwykle rozwijają się w kośćcu, ale około 15 % przypadków powstaje pierwotnie w tkankach miękkich. Nowotwór rozwija się najczęściej u przedstawicieli rasy białej; wśród przedstawicieli innych grup etnicznych jest rzadko rozpoznawany.

Nowotwór przyjmuje postać szybko rosnącego guza, naciekającego kość lub zlokalizowanego w tkankach miękkich. Wykrywany jest często przypadkowo w trakcie diagnostyki bólów obejmujących podbrzusze, okolice lędźwiową, ścianę klatki piersiowej lub sąsiedztwo dużych stawów. Jednak bóle towarzyszą rozwojowi guza jedynie w około 30% przypadków, kiedy dochodzi do naciekania pni nerwowych. Czasami, przy zajęciu korzeni nerwów rdzeniowych lub samego rdzenia, może dochodzić do zaburzeń czucia lub niedowładów.

O rozpoznaniu decyduje wynik badania histopatologicznego materiału pobranego w trakcie biopsji. Niejednokrotnie celem postawienia rozpoznania i odróżnienia

nowotworu od innych nowotworów drobnokomórkowych (tj. chłoniaka, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, drobnokomórkowego wariantu kostniakomięsaka, postaci mezenchymalnej chrząstankomięsaka, hemangiopericytoma, raka drobnokomórkowego) niezbędne jest wykonanie, poza barwieniami immunohistochemicznymi, badań genetycznych w kierunku jednej z charakterystycznych dla tych guzów translokacji (patrz wyżej). Radiologiczne badania dodatkowe (RTG kości, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) znajdują zastosowanie przy planowaniu biopsji oraz późniejszego leczenia. Przy ocenie zaawansowania choroby oraz odpowiedzi na leczenie wykorzystuje się również scyntyografię kości i badanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT).

Czynniki rokownicze w przypadku mięsaka Ewinga/PNET są zwykle ujmowane w dwóch grupach: czynniki sprzed leczenia i reakcja na leczenie. W pierwszej grupie wymienia się:

- lokalizację - kończynowa rokuje lepiej niż guzy rozwijające się w obrębie tułowia
- wiek – chorzy młodsi (<10 roku życia) rokują lepiej niż pozostali
- płeć – żeńska rokuje lepiej
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy – wyższa rokuje gorzej ze względu na częstsze występowanie przerzutów oraz większe rozmiary guza
- wielkość ogniska pierwotnego ponad > 200 ml rokuje gorzej
- obecność przerzutów przy rozpoznaniu rokuje gorzej niż ich brak, przerzuty ograniczone do płuc rokują lepiej niż występujące w lokalizacjach pozapłucnych

Głównym czynnikiem rokowniczym ocenianym w trakcie leczenia jest odpowiedź na chemioterapię. Chorzy, u których wystąpiła pełna lub niemal pełna remisja po przedoperacyjnej chemioterapii mają zdecydowanie lepsze rokowanie.

Wysoka złośliwość nowotworów tej grupy przejawia się zarówno skłonnością do wznów miejscowych, jak i szybkiego tworzenia przerzutów drogą krwiopochodną (najczęściej przerzuty do płuc, następnie do kości i szpiku kostnego). U 40% chorych z przerzutami do płuc stwierdza się mikroprzerzuty w szpiku kostnym w badaniu PCR, u chorych z przerzutami do kości mikroprzerzuty w szpiku kostnym wykrywa się u ponad 90% pacjentów. Przerzuty do węzłów chłonnych, wątroby, opon mózgowych czy mózgu stwierdza się rzadziej, głównie u chorych w schyłkowej fazie choroby nowotworowej. Leczenie mięsaków drobnokomórkowych jest agresywne. Składa się na nie wielolekowa chemioterapia połączona z leczeniem miejscowym, tj. radykalną resekcją i/lub radioterapią. Przeżycia chorych leczonych intensywnie w ośrodkach specjalistycznych są lepsze w porównaniu z regionalnymi ośrodkami onkologicznymi. Pięcioletnie przeżycie wolne od choroby w populacji dziecięcej sięga 75% u chorych z chorobą zlokalizowaną i 25% u chorych z przerzutami.

Leczenie

Postać zlokalizowana

U chorych z postacią zlokalizowaną, u których w badaniach wyjściowych nie stwierdza się ognisk przerzutowych, konieczne zastosowanie jest leczenia skojarzonego: chemioterapia indukcyjna + zabieg operacyjny +/- radioterapia lub chemioradioterapia, a następnie chemioterapia uzupełniająca.

W każdym przypadku leczenie rozpoczyna się od chemioterapii indukcyjnej trwającej zazwyczaj 12-18 tygodni. Jedynym wyjątkiem są sytuacje zagrożenia życia wymagające pilnej interwencji chirurgicznej lub radioterapii, np. kompresja rdzenia

kręgowego przez guz wewnątrzkanałowy czy tamponada osierdzia spowodowana przez wysięk nowotworowy. W tych sytuacjach po odbarczeniu konieczne jest pilne wdrożenie chemioterapii.

Chemioterapia

Przed wprowadzeniem chemioterapii 5-letnie przeżycie wynosiło poniżej 10%. Pierwszymi lekami, dla których wykazano statystycznie istotną poprawę długości przeżycia były winkrystyna, daktynomycyna i cyklofosfamid (VAC). W toku dalszych badań wykazano, że wyniki leczenia schematem VAC mogą być poprawione po dołączeniu doksorubicyny (VACD) – wzrost przeżycia wolnego od nawrotu z 24 do 60%. Ponadto stwierdzono istotny korzystny wpływ na długość przeżycia chorych po zastosowaniu agresywnego początkowego leczenia cytoredukcyjnego z zastosowaniem leków alkilujących (cyklofosfamid w dawce ponad 1,4 g/m²). Dołączenie ifosfamidu i etopozydu do standardowego leczenia u chorych bez przerzutów wydłuża okres wolny od nawrotu i przeżycie całkowite. Ponadto stwierdza się synergizm wzajemnego połączenia ifosfamidu z etopozydem. Stąd podstawę leczenia chorych na nowotwory z rodziny mięsaków Ewinga stanowią obecnie programy zawierające doksorubicynę, winkrystynę, cyklofosfamid, ifosfamid i etopozyd (tab. 1). Chemioterapia prowadzona jest zwykle łącznie 48 tygodni. Dzięki zwiększeniu dawek i częstości ich podawania uzyskano poprawę wyników leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanymi zmianami (guzy >100 ml i zlokalizowane w miednicy).

Tabela 1. Podstawowe programy chemioterapii stosowane w leczeniu ESFT

Program	Dawki leków (cykle leczenia co 14-21 dni, w zależności od programu)
IE	IFO 1,6-1,8 g/m ² , dnia 1-5, ETO 100 mg/m ² , dnia 1-5, mesna
VIDE	VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, IFO 2 g/m ² , dnia 1-3, mesna DOX 20 mg/m ² , dnia 1-3, ETO 150 mg/m ² , dnia 1-3
VAI	VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, ACT 0,75 mg/m ² , dnia 1-2, IFO 2 g/m ² , dnia 1-2, mesna,
VCA	VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, CPM 1500 mg/m ² , dzień 1, ACT 0,75 mg/m ² , dnia 1-2
CA	CPM 150 mg/m ² , dnia 1-7, DOX 35 mg/m ² c.i., dzień 8
VCD	VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, CPM 1200 mg/m ² , dzień 1, DOX 75 mg/m ² , dzień 1, lub VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, CPM 600 mg/m ² , dnia 1-2, DOX 37,5 mg/m ² , dnia 1-2
VACA (VACD)	VCR 1,5 mg/m ² , CPM 1,2 g/m ² , dzień 1 DOX 30 mg/m ² , dnia 1-2 naprzemiennie z ACT 0,5 mg/m ² , dnia 1-3
VAIA (VAID)	VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, IFO 2 g/m ² , dnia 1-3, mesna DOX 30 mg/m ² , dnia 1-2 naprzemiennie z ACT 0,5 mg/m ² , dnia 1-3
EVAIA (EVAID)	ETO 150 mg/m ² , dnia 1-3, VCR 1,5 mg, dzień 1, IFO 2 g/m ² , dnia 1-3, mesna DOX 30 mg/m ² , dnia 1-2 naprzemiennie z ACT 0,5 mg/m ² , dnia 1-3
VID (VAI)	VCR 1,5 mg/m ² , dzień 1, DOX 30 mg/m ² , dnia 1-2, IFO 1 g/m ² , dnia 1-5, mesna
PID (PAI)	DDP 90 mg/m ² , dzień 1, DOX 30 mg/m ² , dzień 1, IFO 1g/m ² , dnia 1-5, mesna

Radykalne leczenie miejscowe

Początkowo kontrolę ogniska pierwotnego osiągnano za pomocą radioterapii, ale biorąc pod uwagę odległe powikłania, takie jak ryzyko wtórnego nowotworu i zaburzenia wzrostu kości podjęto próby leczenia operacyjnego. Wzrost roli leczenia operacyjnego wiąże się również z zastosowaniem chemioterapii indukcyjnej, która u wielu chorych umożliwia przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego. Błędem jest rozpoczynanie leczenia mięsaka drobnokomórkowego typu ESFT od zabiegu operacyjnego, gdyż często doprowadza to do szybkiej wielogniskowej wznowy. W postaci zlokalizowanej prawie u 20% chorych stwierdza się mikroprzerzuty w szpiku kostnym (w badaniu PCR), co dodatkowo potwierdza konieczność rozpoczęcia leczenia od chemioterapii.

W postaciach zlokalizowanych leczenie operacyjne powinno być podejmowane zawsze, o ile ognisko pierwotne nowotworu może być usunięte radykalnie (najczęściej lokalizacje kończynowe, ściana klatki piersiowej, powłoki jamy brzusznej). Wskazane jest podejmowanie próby leczenia oszczędzającego kończyny. Chemioterapia przedoperacyjna, prowadząca do zniszczenia mikroprzerzutów i zmniejszenia masy ogniska pierwotnego, w wielu wypadkach ułatwia przeprowadzenie oszczędzającego i radykalnego zabiegu operacyjnego. W niektórych sytuacjach konieczne może być również zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej w celu umożliwienia leczenia oszczędzającego.

W postępowaniu oszczędzającym wykorzystuje się różne metody leczenia – endoprotezy onkologiczne, autologiczne i alogeniczne przeszczepy kości.

Amputację przeprowadza się w wypadku zmian uniemożliwiających wykonanie operacji oszczędzającej kończynę oraz w których operacja oszczędzająca nie zapewnia funkcjonalności operowanej kończyny (zajęcie kości podudzia lub stopy). Przeprowadzenie leczenia operacyjnego pozwala na stosowanie mniejszych sumarycznych dawek radioterapii, co wiąże się z mniejszym ryzykiem nowotworu wtórnego. Pozwala również na ocenę odpowiedzi na chemioterapię w badaniu histopatologicznym. Martwica po chemioterapii jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych.

Do tej pory nie przeprowadzono badania randomizowanego III fazy, które porównywałoby leczenie radykalne radioterapią z radykalnym zabiegiem operacyjnym. Wyniki niektórych badań wskazujące na wyższość leczenia operacyjnego nad radioterapią mogą być niemiernodajne, gdyż w grupie leczonej zachowawczo znajdowali się chorzy z bardziej zaawansowanymi, nieoperacyjnymi postaciami ESFT. W przypadku rozległych zmian nowotworowych niemożliwych do zoperowania – nacieki miednicy, przestrzeni zaotrzewnowej lub kręgosłupa – preferowana jest radioterapia jako leczenie miejscowe.

Dawki stosowane w leczeniu wahają się w granicach 45-60 Gy i zapewniają kontrolę miejscową ogniska pierwotnego u 53-86% chorych. Dawki frakcyjne wynoszą 150-200 cGy. W niektórych ośrodkach stosowane jest również hiperfrakcjonowanie 120-150 cGy, 2 x na dobę. W zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i miejscowego zaawansowania procesu nowotworowego napromienianie odbywa się techniką dwuwymiarową, trójwymiarową lub IMRT. Dostępne dane wskazują, że kontrola miejscowa koreluje z wysokością dawki promieniowania. W leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym stosuje się dawki do 45 Gy. W leczeniu radykalnym dawki do 60 Gy. W przypadku mięsaków kości poniżej 8 cm wielkości odchodzi się od radioterapii na całą kość, z której wychodzi nowotwór, napromieniając ognisko pierwotne z marginesem 2-5 cm. W badaniach klinicznych nie udowodniono, aby na-

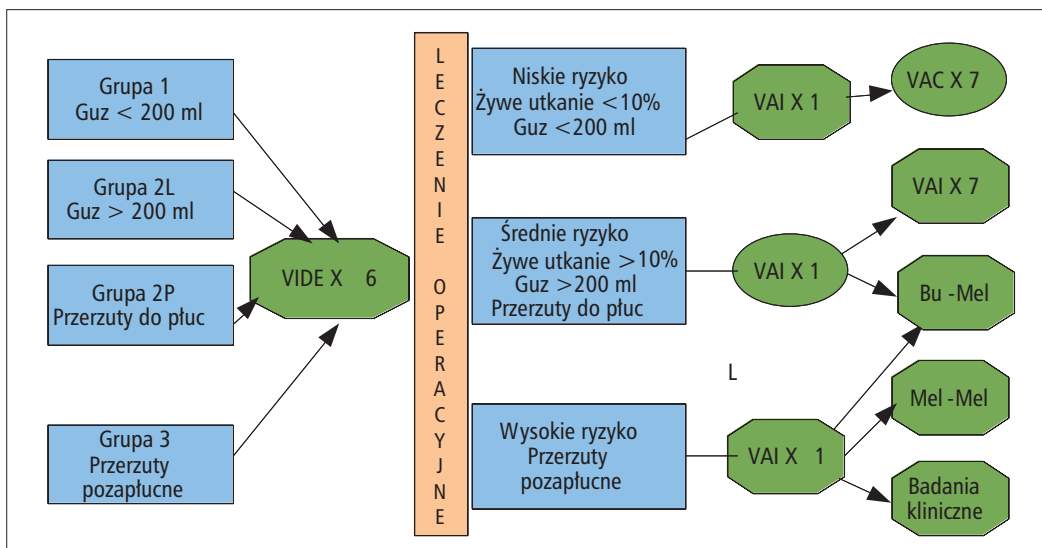
promienianie całej kości wiązało się z poprawą kontroli miejscowej, podobnie nie wykazano istotnej przewagi stosowania dawek powyżej 60 Gy na długość przeżycia chorych w porównaniu z dawkami standardowymi. W trakcie radioterapii, szczególnie na duże obszary kostne (mięsak Ewinga miednicy), trudno jest prowadzić jednocześnie intensywną chemioterapię, dlatego konieczne jest jej przerwanie na czas radioterapii. Aby skrócić czas radioterapii, a tym samym przerwę w leczeniu systemowym w niektórych programach leczenia stosuje się hiperfrakcjonowanie. W wypadku mniejszych pól napromieniania dalszą poprawę kontroli miejscowej do 58-93% może zapewnić dołączenie chemioterapii (programy zawierające winkrystynę i aktynomycynę). Istotne jest sprawne przeprowadzenie leczenia miejscowego i szybki powrót do leczenia systemowego szczególnie u chorych, u których operowano lub napromieniano duże zmiany nowotworowe.

Postać rozsiana (w momencie rozpoczęcia leczenia w dostępnych badaniach stwierdza się ogniska przerzutowe w narządach wewnętrznych)

Rokowanie chorych z przerzutami mięsaka drobnokomórkowego ESFT, a szczególnie o lokalizacji pozapłucnej, pozostaje bardzo poważne zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. W przypadku osób poniżej 25 r. ż. optymalnym postępowaniem wydaje się udział chorego w programach badawczych leczenia mięsaków ESFT opracowanych w ośrodkach europejskich lub amerykańskich (np. EURO-EWING-99). Są to programy, które u chorych wysokiego ryzyka po indukcyjnej chemioterapii i leczeniu miejscowym zakładają przeprowadzenie terapii mieloablacyjnej z przeszczepieniem komórek macierzystych. U chorych starszych powyżej 25 r. ż. ze zmniejszoną wydolnością szpiku kostnego udział w takich protokołach jest kontrowersyjny z uwagi na znaczną toksyczność leczenia. U tych chorych, a także jeśli udział w protokole badawczym nie jest możliwy, podstawą leczenia pozostaje program chemioterapii zawierający: doksorubicynę, winkrystynę, cyklofosfamid, aktynomycynę D. Dostępne badania potwierdziły istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego po dołączeniu etopozydu do standardowego leczenia VACD u chorych z przerzutami. Korzyści z dołączenia ifosfamidu do powyższego leczenia nie zostały potwierdzone w badaniach randomizowanych, lecz większość protokołów leczenia nowotworów z rodziny ESFT uwzględnia ten lek. Po leczeniu indukcyjnym trwającym ok. 12-16 tygodni przeprowadza się leczenie miejscowe. W większości przypadków będzie to radioterapia, gdyż rozpoznanie postaci rozsianej mięsaka Ewinga wiąże się często ze znacznym miejscowym zaawansowaniem procesu nowotworowego, uniemożliwiającym radykalne leczenie operacyjne. Jeżeli możliwe jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego i/lub przerzutów do płuc, to należy rozważyć taką możliwość. Nieradykalny zabieg operacyjny w połączeniu z radioterapią uzupełniającą nie wykazuje przewagi nad leczeniem samą radioterapią. W wielu ośrodkach w trakcie radioterapii prowadzona jest jednocześnie chemioterapia, która kontynuowana jest zwykle do 12 miesięcy. U chorych z nieoperacyjnymi ogniskami przerzutowymi w płucach, po chemioterapii, warto rozważyć możliwość radioterapii na obszar całych płuc, gdyż z dostępnych danych wynika, iż wpływa to na wydłużenie okresu wolnego od wznowy i na przeżycie całkowite. W napromienianiu płuc stosowane są dawki w zakresie 15-18 Gy. Szacuje się, że przeżycie 8-letnie chorych z izolowanymi przerzutami do płuc sięga 30%; w przypadku stwierdzenia przerzutów w innych narządach wynosi średnio 15%.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki leczenia skojarzonego mięsaków typu ESFT w większych ośrodkach amerykańskich i europejskich. Na podstawie tych wielo-

Tabela 2. Wyniki leczenia skojarzonego mięsaków z rodziny ESFT (głównie młodsze populacje chorych).			
Badanie (okres)	Schemat leczenia	Liczba chorych	5-letni okres wolny od choroby
IESS (Intergroup Ewing Sarcoma Study)			
IESS-I (1973–1978)	VAC vs VAC + radioterapia na obszar płuc vs VACD	342	24 vs 44 vs 60%
IESS-II (1978–1982)	VACD-wysoka dawka vs VACD – średnia dawka	214	68 vs 48%
POG-CCG (Pediatric Oncology Group–Children’s Cancer Group)			
POG-CCG (1988–1993)	VACD vs VACD + IE	398	54 vs 69%
POG-CCG (1995–1998)	VCD + IE 48 tyg. vs VCD + IE 30 tyg.	492	75 (3-letni) vs 76% (3-letni)
MSKCC (Memorial Sloan-Kattering Cancer Center)			
T2 (1970–1978)	VACD	20	75%
P6 (1990–1995)	VCD+IE	36	77% (2-letni)
P6 (1991–2001)	VCD+IE	68	postać zlokalizowana – 81% (4-letni) choroba z przerzutami – 12% (4-letni)
Badania St. Jude Children’s Research Hospital			
ES-79 (1978–1986)	VACD	52	ognisko pierwotne <8 cm – 82% (3-letni) ognisko pierwotne ≥ 8 cm – 64% (3-letni)
ES-87 (1987–1991)	IE	26	U 96% odpowiedzi na leczenie
EW-92 (1992–1996)	VCD-IE × 3	34	78% (3-letni)
ROI (Rizzoli Orthopaedic Institute), Włochy			
REN-3 (1991–1997)	VDC + VIA + IE	157	71%
SFOP (French Society of Paediatric Oncology), Francja			
EW-88 (1988–1991)	VD + VD/VA	141	58%
SSG (Scandinavian Sarcoma Group)			
SSG IX (1990–1999)	VID + PID	88	58% (przeżycie bez przerzutów)
UKCCSG/MRC (United Kingdom Children’s Cancer Study Group/Medical Research Council)			
ET-1 (1978–1986)	VACD	120	41% w lokalizacji na kończynach 52%, w osiowej 38%, w obrębie miednicy 13%
ET-2 (1987–1993)	VAID	201	62% w lokalizacji na kończynach 73%, w osiowej 55%, w obrębie miednicy 41%
Badania grupy CESS (Cooperative Ewing Sarcoma Studies)			
CESS-81 (1981–1985)	VACD	93	<100 ml, 80%, ≥ 100 ml, 31% (3-letni) żywe utkanie < 10%, 79%, żywe utkanie > 10%, 31%
CESS-86 (1986–1991)	<100 ml : VACD	301	52% (10-letni)
	100 ml : VAID		51% (10-letni)
Badanie EICESS (European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies) (CESS + UKCCSG)			
EICESS-92 (1992–1999)	VAID vs VACD (małe ryzyko)	155	68 vs 61%
	VAID vs EVAID (chorzy wysokiego ryzyka)	326	51 vs 61%



Rycina 4. Schemat programu EURO-EWING-99

ośrodkowych badań obejmujących liczne grupy chorych opracowano przedstawione powyżej zasady leczenia tego typu nowotworów. Badania te pozwoliły również na określenie wymienianych we wstępie czynników rokowniczych. Biorąc pod uwagę m.in. lokalizację i wielkość ogniska pierwotnego, wiek oraz obecność i lokalizację przerzutów klasyfikuje się chorych do grup ryzyka. Obecnie badania zmierzają ku dostosowaniu intensywności leczenia do grupy ryzyka. U chorych wysokiego ryzyka podejmuje się próby intensyfikacji leczenia tj.:

- zwiększenie dawek cytostatyków z użyciem czynników wzrostu
- zwiększenie częstotliwości podawania leczenia
- dołączenie dodatkowych leków (np. topotekan)
- chemioterapię mieloablacyjną z przeszczepieniem komórek macierzystych hematopoezy

Przykładem programu terapeutycznego uwzględniającego czynniki rokownicze przy planowaniu leczenia jest program EURO-EWING-99, który realizowany jest w ośrodkach europejskich (ryc. 4). Analogiczne programy opracowane zostały również w ośrodkach amerykańskich. Być może próby intensyfikacji leczenia z zastosowaniem przeszczepów komórek macierzystych stosowane u chorych wysokiego ryzyka, w ramach tych programów, przyniosą poprawę długości przeżycia całkowitego.

Dla porównania w tabeli 3 przedstawiono wyniki leczenia dorosłych. Są one gorsze w porównaniu z wynikami leczenia w młodszych grupach wiekowych (tab. 2). Spowodowane jest to większym zawiązaniem miejscowym procesu nowotworowego w chwili rozpoznania, częstszym wykrywaniem choroby w fazie przerzutowej, częstszym występowaniem ogniska pierwotnego w miednicy oraz gorszą odpowiedzią na przedoperacyjną chemioterapię u chorych dorosłych. Nie zostało jednoznacznie potwierdzone, czy wiek chorego jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym. Porównanie wyników leczenia dorosłych w ośrodkach pediatrycznych z wynikami ich leczenia poza tymi ośrodkami wypadło na korzyść

Tabela 3. Wyniki leczenia mięsaków z rodziny ESFT w populacji chorych > 16 r. ż.

Badanie	Liczba chorych w badaniu [chorzy bez przerzutów]	Mediana wieku	Przeżycie		Chemioterapia
			Cała grupa chorych	Choroba zlokalizowana	
Sinkovics i wsp.	34 [19]	21	DFS: 50% (2.5 roku)	DFS: 58.3% (2.5 roku)	VACD
Baldini i wsp.	37 [26]	26	OS: 37% (5 lat)	OS: 49% (5 lat)	VCD, VAC, VACD, IE
Martin i wsp.	59 [46]	27	OS: 60% (5 lat)	OS 60%: (5 lat)	Programy z DOX i IFO
Verrill i wsp.	59 [42]	24	OS: 38% (5 lat) PFS: 27% (5 lat)	OS: 52% (5 lat) PFS: 35% (5 lat)	?
Fizazi i wsp.	182 [129]	21,5	OS: 41% (5 lat) PFS: 32% (5 lat)	OS: 54% (5 lat) PFS: 43% (5 lat)	?

ośrodków pediatrycznych. Wydaje się, że może to być związane z intensywniejszymi schematami leczenia i ścisłą współpracą zespołów wielospecjalistycznych w tych ośrodkach.

Leczenie nawrotów mięsaków z rodziny ESFT

Nawrót mięsaka drobnokomórkowego może mieć formę wznowy miejscowej i/lub rozsiewu do płuc, kości lub rzadziej innych narządów po zakończeniu leczenia lub w jego trakcie. Im później nastąpi nawrót mięsaka, tym lepsze jest rokowanie. Gorzej rokuje pojawienie się zarówno wznowy miejscowej, jak i przerzutów odległych. Szczególnie niekorzystnie rokuje wystąpienie progresji choroby w trakcie leczenia pierwszego rzutu. Ze względu na niewielką skuteczność leczenia II rzutu związaną z wykształcaniem się wielolekowej oporności komórek nowotworowych należy rozważyć możliwość wzięcia udziału przez chorego w badaniu klinicznym nowych leków, o mechanizmie działania odmiennym od standardowych cytostatyków. W ostatnich latach zachęcające wyniki uzyskano stosując inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitory szlaku m-TOR i przeciwciała monoklonalne blokujące szlak IGFR. W wypadku niedostępności badań klinicznych należy podjąć próbę chemioterapii II rzutu.

Badania prowadzone w latach 80. ubiegłego wieku w grupie chorych z nawrotem po leczeniu standardowymi lekami (VCR, DACT, DOX, CPM) pokazały wydłużenie przeżycia i okresu wolnego od wznowy po zastosowaniu kombinacji ifosfamidu i etopozydu. Jeśli w I rzucie leczenia wykorzystano ifosfamid i etopozyd do rozważenia w II rzucie pozostaje program oparty na pochodnych platyny lub kamptotecyny (tab. 4). U chorych z izolowanym nawrotem obejmującym jedynie tkankę płucną przeprowadzenie resekcji przerzutów i/lub radioterapii na obszar płuc może wpłynąć korzystnie na długość przeżycia.

Powikłania po leczeniu

Ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych w tkankach poddanych radioterapii waha się w granicach 5-10% w ciągu 20 lat od leczenia. Ryzyko zależy od zastosowanej dawki i jest istotne przy dawkach ok. 60 Gy. Przy dawkach poniżej 48 Gy ryzyko jest zni-

Tabela 4. Schematy leczenia stosowane w nawrotowym mięsaku typu ESFT

Program	Dawki leków
TopoCTX	Topotekan 0,75 mg/m ² dnia 1-5 CTX 250 mg/m ² dnia 1-5, cykle co 21 dni Filgrastim 5 µg/kg począwszy od dnia 7, do uzyskania ANC > 1500/µl
Irynotekan/temozolomid	Irynotekan 10 mg/m ² , dnia 1-5, 8-12 Temozolomid 100 mg/m ² dnia 1-5, cykle co 28 dni
AP	DOX 50 mg/m ² wlew 48 h, DDP 30 mg/m ² , dnia 1-3, cykle co 21 dni
PE	DDP 30 mg/m ² , dnia 1-3, ETO 150 mg/m ² , dnia 1-3
IE	IFO 1,6-1,8 g/m ² , dnia 1-5, ETO 100 mg/m ² , dnia 1-5, mesna
ICE	IFO 1,8 g/m ² , dnia 1-5, karboplatyna 400 mg/m ² , dnia 1-2, ETO 100 mg/m ² , dnia 1-5, konieczne leczenie wspomagające czynnikami wzrostu granulocytów i płytek krwi, cykle co 21 dni

kome. Ryzyko wtórnych nowotworów hematologicznych po chemioterapii szacowane jest na 3-8%. Ostra białaczka limfatyczna i zespoły mielodysplastyczne występują u 1-2% osób leczonych z powodu mięsaka Ewinga. Częstość jest większa u chorych leczonych programami zawierającymi wysokie dawki etopozydu i leków alkilujących. Do innych istotnych powikłań należy uszkodzenie nerek, serca i tkanki płucnej po chemioterapii i radioterapii. Ponadto stwierdza się również zaburzenia wzrostu kości po radioterapii, złamania patologiczne i niepłodność.

Podsumowanie

W Polsce mięsaki drobnokomórkowe typu ESFT u młodych dorosłych są wykrywane późno. Do leczenia trafiają pacjenci najczęściej z chorobą uogólnioną lub ze wznową ogniska pierwotnego po nieradykalnym zabiegu operacyjnym. Ze względu na to, że leczenie nowotworów typu ESFT jest złożone i wymaga udziału zespołu wielospacjalistycznego, wskazane jest, aby chorzy z podejrzeniem tego typu nowotworu nie byli poddawani leczeniu operacyjnemu w ośrodkach rejonowych, lecz kierowani w trybie pilnym do referencyjnych ośrodków onkologicznych, gdzie przeprowadzone będzie leczenie skojarzone.

Po zakończonym leczeniu konieczne jest okresowe badanie pacjentów. Większość nawrotów ESFT występuje w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia dlatego obserwacja po leczeniu powinna być prowadzona w odstępach 2-3 miesiące w tym okresie. Dalsze badania kontrolne zaleca się powtarzać co pół roku do 5 lat. Ze względu na pojawianie się późnych nawrotów po ponad 15 latach oraz występowanie późnych powikłań po leczeniu po upływie pięciu lat od zakończenia leczenia zaleca się prowadzić obserwację chorego przynajmniej raz w roku.

Piśmiennictwo

1. Baldini E.H., Demetri G.D., Fletcher C.D.M., Foran J., Marcus K.C., Singel S. Adults with Ewing sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor. Adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999; 230 (1): 79-86

2. Bernstein M., Kovar H., Paulussen M., Lor Randall R., Schuck A., Teot L.A., Juergens H. Ewing`s Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist* 2006; 11:503-519
3. Weiss SW, Goldblum JR. Ewing`s Sarcoma/PNET tumor family and related lesions. W: Enzinger and Weiss`s Soft Tissue Tumors. (red Weiss SW) St. Louis, The C.V. Mosby Company 2008: 945-982
4. Martin R.C.G., Brennan M.F. Adult Soft Tissue Ewing Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumors. *Arch Surg*, 2003; 138: 281-285
5. Raney RB, Asmar L, Newton WA Jr i wsp. Ewing`s sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol* 15 (2): 574-82, 1997.
6. Riggi N., Stamenkovic I. The Biology of Ewing Sarcoma. *Cancer Letters* 2007; 254: 1-10
7. Rodriguez-Gallindo C., Liu T., Krasin M.J., Wu J., Billups C.A., Daw N.C., Spunt S.L., Rao B.N., Santana V.M., Navid F. Analysis of Prognostic Factors in Ewing Sarcoma Family of Tumors. *Cancer* 2007; 110 (2): 375-384
8. Sinkovics JG, Plager C, Ayala AG i wsp. Ewing sarcoma: its course and treatment in 50 adult patients. *Oncology*. 1980;37(2):114-9.
9. Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD i wsp. Adults with Ewing`s sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999;230:79-86
10. Verrill MW, Judson IR, Harmer CL i wsp. Ewing`s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing`s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2611-21.
11. Martin RC 2nd, Brennan MF. Adult soft tissue Ewing sarcoma or primitive neuroectodermal tumors: predictors of survival? *Arch Surg* 2003;138:281-285.
12. Fizazi K, Dohollou N, Blay JY i wsp. Ewing`s family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3736-3743.
13. Saylor RL, Stine KC, Sullivan J, Cyclophosphamide Plus Topotecan in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *J Clin Oncol*, Vol 19, No 15 (August 1), 2001: pp 3463-3469
14. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS i wsp. Irinotecan and temoolomide for Ewing sarcoma: The Memorial Sloan-Kattering experience. *Pediatr Blood Cancer*, 27 Jul 2009.
15. Paulussen M., Bielack S., Jurgens H., Casali PG. Ewing`s sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 (Suppl 4): iv140-iv142, 2009
16. Rodriguez-Galindo C., Spunt SL., Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol*, 2003; 40: 276-287.
17. Scurr M., Judson I. How to treat the Ewing`s family of sarcomas in adult patients. *The Oncologist*, 2006; 11: 65-72.
18. La TH, Meyers PA, Wexler LH i wsp. Radiation therapy for Ewing`s sarcoma: results from Memorial Sloan-Kattering in the modern era. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 64(2): 544-550.
19. Burdach S, Jurgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit. Rev. Oncol/Hematol*, 2002; 41: 169-189.
20. Marina NM, Pappo AS, Parham DM i wsp. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing`s family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors: A feasibility study at St. Jude Children`s Research Hospital. *J Clin Oncol*, 17:180-190, 1999.
21. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ i wsp. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing`s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348:694-701, 2003.
22. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R i wsp. Longterm event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing`s family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 21:3423-3430, 2003.
23. Paulussen M, Craft AW, Lewis I i wsp. Results of the EICESS-92 Study: Two randomized trials of Ewing`s sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*, 2008; 26 (27): 4385-4393.
24. Granowetter L, Womer R, Devidas M i wsp. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children`s Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (15): 2536-2541.