

A Ewing-sarcomás betegek tünetmentes túlélési esélyeinek értékelése a Gyermekonkológiai Szekció eredményei alapján

Babosa Mária,¹ Garami Miklós,¹ Hauser Péter,¹ Schuler Dezső,¹
Szendrői Miklós²

Semmelweis Egyetem ¹II.sz. Gyermekgyógyászati Klinika
²Orthopédiai Klinika, Budapest

A Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport Tumorregiszterében 12 év során rögzített 65 Ewing-sarcomás beteg adatait – prognosztikai szempontok szerint – elemeztük. Célunk a túlélés vizsgálata volt. Ahol a rendelkezésünkre álló adatszám megengedte, következtetéseinket statisztikai vizsgálatokkal is megerősítettük. *Eredmények:* Anyagunkban a panaszok megjelenésétől a diagnózis felállításáig eltelt időtartam szélsőértékei: 2–16 hónap. A tünetmentes túlélés a metasztázissal nem rendelkezőknél Kaplan–Meier módszerével 0,39, míg a pulmonalis vagy más (primer) áttétekkel diagnosztizált betegeknél 0,24. *Következtetések:* Az eredmények az irodalmi túlélési adatok határértékei alatt maradnak, bár a különbség nem szignifikáns. A rosszabb eredmények döntő oka a későn felismert, metasztázissal diagnosztizált betegek viszonylagosan magas aránya. *Magyar Onkológia 44:261–264, 2000*

Correlation between different prognostic factors and the overall survival of Ewing's sarcoma patients has been investigated. In this study data have been selected from the databank of Hungarian Pediatric Oncologist Section (1988-1999) (n=65). Whenever it was possible statistical analysis has been performed. *Results:* In our patients time interval from the primary symptoms to the diagnosis was 2-16 months. The average event-free survival in patients suffering from Ewing's sarcoma without metastasis is 0.39. Meanwhile, this value in patients with pulmonary or other metastasis is 0.24 (Kaplan-Meier analysis). *Conclusion:* Our results show a moderate difference between the Hungarian and the international event-free survival. Late detection is one of the answers of this discrepancy. *Babosa M, Garami M, Hauser P, Schuler D, Szendrői M. Survival of Ewing's sarcoma patients in Hungary. Hungarian Oncology 44:261–264, 2000*



Bevezetés

A második leggyakoribb gyermekkori csonttumor, a Ewing-sarcomát, James Ewing írta le 1921-ben (11). A Ewing-tumor pontos eredetét és megjelenési formáit sokáig vitatták (9, 10, 14), de okát ma már elsősorban kromoszóma-eltérésekkel iyekezznek magyarázni. A molekuláris biológiai

elváltozások többsége a gyermekkori tumorokban fordul elő. Ez arra utal, hogy az abnormális „klón” már a születés előtt jelen lehet a szervezetben.

Valószínű, hogy mind a Ewing-sarcoma (ES), mind a periferiális neuroectodermális tumor (PNET) gyermekkorban és a serdülőkorban egyaránt egy kóros, az EWS, illetve egy az ETS családba tartozó gén transzlokációjának eredményeként jön létre.

Az esetek 90-95%-ában EWS-FL1 fúziós gén fordul elő. Az EWS-ERG kapcsolódás a betegek 5-10%-ánál igazolható. Nagyon ritkán kerül fúzióba az EWS az ETS családba tartozó három másik – ETW1, E1AF, FEV – génnel, mely csak sporadikus esetekben nyert bizonyítást.

Közlésre érkezett: 2000. szeptember 4.
Elfogadva: 2000. november 20.

Levelezési cím: Dr. Babosa Mária,
Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Kklinika,
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9. Tel: 215-1380

Kurzrok (15) szerint az egyes citogenetikai- és molekuláris genetikai eltérések gyakorisága Ewing-sarcomában az 1. táblázat szerint alakul.

A betegség túlélési valószínűségét, tünetmentes túlélését (EFS) tekintve – a viszonylag alacsony esetszám és az adatok eltérő statisztikai feldolgozási módszere miatt – a szakirodalmi információk használhatósága korlátozott, az összehasonlíthatóság erősen beszűkült. Egyes munkák szerint a három éves EFS 72% (17), az 5 éves túlélés (OS) 61%, a tünetmentes túlélés (EFS) 54% (3).

Magyarországon 1988-1999-ig az össztúlélés (OS) 43% volt (Magyar Gyermekorvos Társaság

Gyermekonkológiai Szekciójának Tumorregisztere, 2000).

Beteg és módszer

A Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport Tumorregiszterében 12 év során rögzített betegek (n=65) adatait dolgoztuk fel.

Célunk és kérdésünk a prognosztikai faktorok és a tünetmentes túlélés (EFS) kapcsolata, illetve a hazai terápiás eredmények felmérése volt. A prognosztikai faktorok a következők: a tumor elhelyezkedése, mérete, a műtéti eltávolítás teljesége, valamint az indukív kemoterápia után – irodalmi ajánlás szerint – a műtét során kivett tumorszövetben előforduló nekrozis mértéke (5). A betegekre vonatkozó adatainkat több csoportba gyűjtöttük. Ahol a rendelkezésünkre álló betegszám megengedte, következtetéseinket statisztikai vizsgálatokkal (Student's t-próba) is megerősítettük.

Eredmények

A lokalizáció 47%-os végtágérintettséget igazolt, bár néhány esetben a scapulából, sacrumból, illetve más helyről kiinduló köresekkel is találkoztunk (16%). A felső és az alsó végtagi manifesztáció gyakorisága közötti különbség szignifikáns. A kórkép 54%-ban bizonyult operálhatónak, de még a végtágok estében is magas (20%) a betegség kiterjedt formája (2.a. táblázat).

A betegség leggyakrabban a 0–12 éves korosztályt érinti (2.b. táblázat). Adataink szerint a 14. életév feletti fele már a betegség késői, disszeminált formájában kerül felismerésre.

Az első tünetek megjelenésétől a diagnózisig eltelt idő 9/65 esetben 12 hónapnál hosszabb volt, 29/65 betegnél már az első felvételkor metasztázisokat igazoltunk (3. táblázat).

A túlélést a Kaplan-Meier-módszerrel szemléltettük és a magyarországi adatokat (1.a. ábra) összevetettük a németországi elemzés értékeivel (1.b. ábra). A statisztikai hipotézis-vizsgálatok szerint a két túlélési adatbázis között nincs szignifikáns különbség (p=0,5). Igazoltuk, hogy a metasztázissal diagnózisra kerülő betegeink (29/65) magas aránya mellett a tíz éves túlélési esélyük – a külföldi adatokhoz hasonlóan – alacsonyabb.

Az indukív terápia hatékonyságát vizsgálva csak 41/65 betegnél figyelhető meg regresszió, ugyanakkor 17/65 gyermeknél már a kezelés első harmadában a kemoterápia ellenére a tumor növekedése észlelhető (4. táblázat). E betegek 40%-ának már felvételkor áttétei voltak, és panaszai fél évet meghaladóan kezdődtek.

Az alkalmazott tíz különböző fajta terápia közül számszerű következtetést csak az EICESS (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study) 90-92 protokollal (2. ábra) kezelték (51/65) eredményeiről lehet levonni.

A terápiás választ tekintve a kezelés befejezésekor: CR (Complete Remission): 16/65, PD (Progressive Disease): 21/65 (4. táblázat). A reci-

1. táblázat.

A Ewing-sarcoma/perifériális neuroectodermális tumor (ES/PNET) jellegzetes genetikai markerei

Transzlokáció	Fúziós gén	Prevalencia
t(11,22)(q24, q12)	EWS-FLI1	95%
t(21,22)(q22, q12)	EWS-ERG	5%
t(7,22)(q22, q12)	EWS-ETV1	1%
t(17,22)(q12, q12)	EWS-E1AF	1%
t(2,22)(q33, q12)	EWS-FEV	1%

2.a. táblázat. A tumor lokalizációjának szerepe Ewing-sarcomás betegeknél

Lokalizáció		Betegek		
		(n)	%	%
Végtág (felső vtg: 5, alsó vtg: 26)	Resecabilis	18	27	47
	Disszeminált	13	20	
Törzs (borda, clavicula, scapula, vertebra)	Resecabilis	6	9	16
	Disszeminált	5	7	
Medence	Resecabilis	12	18	37
	Disszeminált	11	19	
Összesen (n)		65	100	

2.b. táblázat. A Ewing-sarcomás betegek megoszlása nem és életkor szerint

	Betegszám (n)	Átlagéletkor (év)
Leány	30	10,8
Fiú	35	11,4

3. táblázat. A diagnózisig eltelt idő és a metasztázisok szerepe Ewing-sarcomás betegeknél

Diagnózisig eltelt idő (hó)	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	...	12	(n)	(%)
Lokalizált	14	16	1	2	0	1	0	0	0	0		2	36	
Disszeminált (metasztázis: +)	5	6	2	1	0	2	1	0	3	2		7	29	37!
Összesen (n)	19	22	3	3	0	3	1	0	3	2		9	65	

dívák száma a különböző kezelések ellenére magas (48/65 beteg) (5. táblázat).

Megbeszélés

A lokalizáció hasznosan alkalmazható prognosztikai jel. A végtagérintettség az irodalmi adatokkal megegyezően jó prognózist jelent. Kedvező a tapasztalatok szerint a malignitás disztális megjelenése is (8, 16, 28). A medencét vagy az alsó végtagot érintő kórfolyamat e betegségben általában később kerül felismerésre, a gyermekek lábfájdalmát igen gyakran növekedési fájdalomnak tulajdonítják (13).

Az első panaszok jelentkezése és a diagnózis meghatározása között eltelt idő egyértelműen befolyásolja a prognózist. A rosszabb prognosztikai csoportba tartozik természetesen az a beteg, aki már a diagnóziskor áttétekkel rendelkezik (p=0,01) (12, 17, 26). E kérdésben az irodalom elég változó adatokkal szolgál, de általában 15-30%-os intervallumban mozognak különböző statisztikák szerint (13, 22, 28). A diagnózis felállításáig eltelt idő szélsőértékei: 2 hét-16 hónap (3. táblázat). Igen biztató, hogy 41 beteg az első panaszok kezdetétől számított 1 hónavnál rövidebb idő alatt került megfelelő ellátó intézetbe, bár ennek hiteltőségét megkérdőjelezi, hogy már ekkor is több betegnek áttétei voltak. A túlélés 12 hónapon túli anamnézissel rendelkező (9/65) beteg gyermeknél reménytelen (13).

Áttétek jelenléte meghatározó mutató a beteg túlélési esélyeit illetően (12, 17, 20). Az idézett irodalmi hivatkozások szerint metasztázisok nélkül diagnosztizált betegek tünetmentes 10 éves túlélése Németországban nem sokkal több, mint 50% (saját eredményünk: közel 40%).

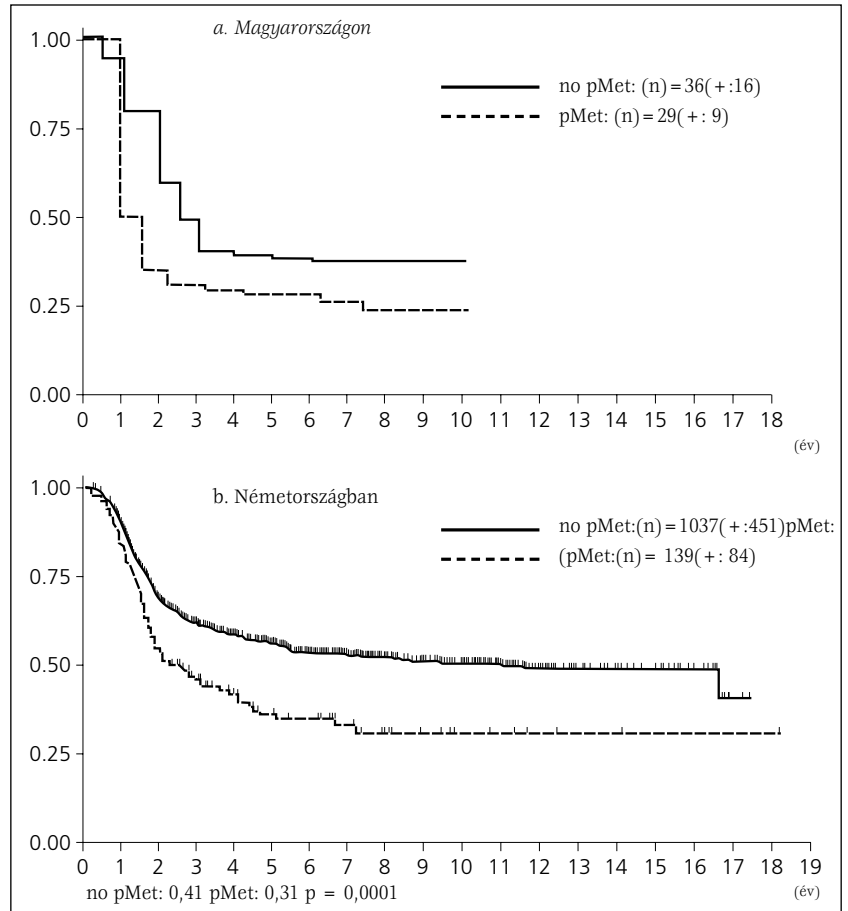
Az átlagos életkor a szakirodalom szerint 13,4 év (12, 17, 24, 26). Igen kedvezőtlen az a körülmény, hogy a 11 év feletti betegek többsége anyagunkban is már metasztázissal rendelkezik, és a rosszabb rizikócsoportba sorolhatók a betegség felismerésekor (8, 17).

Az első négy blokkot követő felmérésnél a kemoterápiára reagáló (41/65) betegből a terápia végén CR+PR-t csak 29/65 gyereknél tudtunk igazolni (1, 26). Az indukzív kezelést követő műtét („second look”) anyagának hisztológiai, immunhisztokémiai, illetve citogenetikai elemzése lényeges lenne (2, 7, 25, 27).

E gyakorlati előrelépés mellett a kutatás számára jelentene érdekes feladatot, hogy az EWS-FLI1 fúziós gén strukturálisan különböző lehet molekuláris biológiai szinten. A mai napig in vivo körülmények között 18 különböző típusát sikerült kimutatni. Reoperáció esetén az eltávolított szövetben EWS-FLI1 vizsgálata molekuláris diagnosztikus markerként, illetve „minimális reziduális betegség” jelzőjeként, és így prognosztikai faktorként szolgálhatna, mely az N-myc amplifikációval is érzékenyebb lenne (19).

Az EICESS protokollal elérhető eredmények viszonylag jók: CR + PR = 29/65 beteg. A recidíva, mint már említettük, mindezek ellenére igen sok. Lokalizált folyamatoknál a 3 és 5 éves túlélés

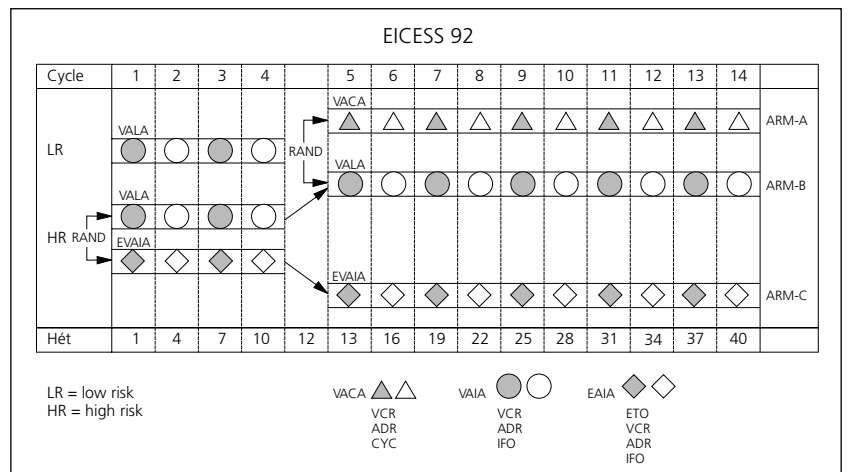
1. ábra. Tünetmentes túlélés (EFS) Ewing-sarcomában (Kaplan-Meier-elemzés) (primer metasztázis nélkül: no pMet, illetve primer metasztázissal:pMet)



4. táblázat. Terápiás válasz a kemoterápia első négy blokkja után, illetve kezelések szerint Ewing-sarcomás betegeknél

Alkalmazott kezelések	Első négy blokk után				Terápia befejezésekor				Összesen
	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD	
EICESS 90-92	5	26	8	12	14	12	11	14	51
Egyéb	0	9	0	5	2	1	4	7	14
Összesen (n)	5	35	8	17	16	13	15	21	65

2. ábra. EICESS 90-92 protokoll sematikus ábrája



5. táblázat. Recidíva megjelenésének ideje és az alkalmazott kezelések Ewing-sarcomás betegeknél

Recidíva megjelenésének ideje (hó)	1/2	1	2	3	4	5	6	(év) 1	3	5	10	Össz. (n)
Alkalmazott kezelések												
Sebészet		1	1						1			3
Radioterápia				1	1	1				1		4
Kemoterápia + sebészet							1	1	2	3		7
Kemo- + radioterápia	1			2				2	1	1		7
Kemo- + radioterápia + sebészet		1	1	1			1		6	1	1	12
Tüneti terápia		1	2		2			2	1	2		15
Összesen (n)	1	3	4	4	3	2	6	11	8	1	5	48
Recidíva jelentkezésének átlagos ideje												20. hó

általában hasonló terápia mellett 77–33% (26). A metasztázissal induló kóreseteknél próbálkozások történnék a radioterápia, ill. a sebészeti beavatkozás módosítására, sajnos egyelőre kevés eredménnyel: 28% a változatlan állapot, és ugyancsak 28% a progresszió (18).

Az SD+PD betegek egyértelmű többsége a kedvezőtlen prognosztikai faktorú, ill. a magas malignitású csoportba tartozik. Mit lehet tenni velük? Az irodalom ezekben az esetekben a citosztatikumok dózisének emelését (4, 17, 29), a műtéti eltávolítás minél nagyobb radikalitását (13), illetve az esetleges autológ őssejt- (21) vagy autotranszplantáció (23) lehetőségét ajánlja 14–54%-os 3 éves túléléssel. A késői szövődmények azonban mérlegelésre intenek (18).

Anyagunkban a relapszusok megjelenésének ideje átlagosan 20 hónap volt. A közleményekben megjelent adatok is eleve az esetek 30%-ánál számolnak disszeminált recidíva lehetőségével (26). Saját adataink ezt az értéket meghaladják (37%).

Irodalom

1. Abudu A, Davies AM, Pynsent PB, et al. Tumour volume as a predictor of necrosis after chemotherapy in Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 81:317-322, 1999
2. Abudu A, Maugham DC, Reynolds GM, et al. Overexpression of p53 protein in primary Ewing sarcoma. *Br J Cancer* 79:1185-1189, 1999
3. Ahmad R, Mayol BR, Davis M, et al. Extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 85:725-731, 1999

4. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volumen-adapted treatment strategy for localised Ewing sarcoma of bone. *Med Pediatr Oncol* 32:186-195, 1999
5. AJCC. Cancer Staging Manual, part 21:Bone. pp.144.
6. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 341:342-352, 1999
7. Bell RS, Wunder J, Andmlis I. Molecular alterations in bone and soft tissue sarcoma. *Can J Surg* 42:259-266, 1999
8. Benesh M, Urban C, Lackner H, et al. Atypical extraosseous Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 32:471-473, 1999
9. Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 324:461-471, 1991
10. Dehner LP. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol* 17:1-13, 1993
11. Ewing J. Diffuse endothelium of bone. *Proc NY Pathol Soc* 21:17, 1921
12. Givens SS, Woo XY, Huang LY, et al. Non-metastatic Ewing sarcoma. *Int J Oncol* 14:1039-1043, 1999
13. Hoffmann C, Ahrens S, Dunst J, et al. Pelvic sarcoma. *Cancer* 85:869-877, 1999
14. Kissane JM, Askin FB, Foulkes LB. Ewing sarcomas of bone. *Study. Hum Pathol* 14:773-779, 1983
15. Kurzrock R, Talpaz M. Molecular Biology in Cancer Medicine. Second Edition 2:455-473, 1999
16. Lam DS, Li CK, Cheng II, et al.: Primary orbital Ewing sarcoma. *Eye* 13:38-42, 1999
17. Marina MN, Pappo AS, Parham DM. Chemotherapy dose-intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors. *J Clin Oncol* 17:180-190, 1999
18. McLean TW, Hertel C, Yuon ML, et al. Late events in pediatric patients with Ewing sarcoma/PNET. *J Pediatr Hematol/Oncol* 21:486-493, 1999
19. Melot T, Zucman J, Desmaze C, et al. Combinatorial generation of variable fusion proteins in the Ewing family of tumours. *EMBO J* 12:4481-4487, 1993
20. Merchant TE, Kushner BH, Sheldon JM, et al. Effect of low dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing sarcoma. *Med Ped Oncol* 33:65-70, 1999
21. Perentesis J, Katsamis E, De For T. Autologous stem cell transplantation for high risk pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 24:609-615, 1999
22. Porsch M, Kornhuber B, Houng L. Functional results after partial pelvic resection in Ewing sarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 119:199-204, 1999
23. Prete A, Rosito P, Alvisi P, et al. G-CSF primed PBPC support in high risk Ewing sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 5:21-23, 1998
24. Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Late complications of therapy in 213 children with localised soft tissue sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 33:362-371, 1999
25. Reubil JC, Waser B, Schaer JC, et al. Neurotensin-receptors in human neoplasms: high incidence in Ewing's sarcomas. *Int J Cancer* 82:213-218, 1999
26. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, et al. ICS for the threatment of children and young adults with localised Ewing sarcoma of bone. *Cancer* 86:421-428, 1999
27. Solasso MR, Banasti MS, Magagouli G, et al. Increased C-myc expression in Ewing sarcoma. *Tumori* 85:167-173, 1999
28. Vaccani JP, Forte V, de Yong AL, et al. Ewing sarcoma of head and neck. *Int J Pediatr Otorhinoph* 48:209-216, 1999
29. Waddell AE, Davis AM, Ahn H, et al. Doxorubicin-cisplatin chemotherapy for high grade nonosteogenic sarcoma of bone. *Can J Surg* 42:190-199, 1999