

Opis przypadku

Pozakostna postać mięsaka Ewinga - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Andrzej Lemieszek, Zbigniew Nyczak, Jerzy Załuski

Pozakostna postać mięsaka Ewinga wchodzi w skład tzw. „rodziny guzów Ewinga”, do której należą: postać kostna mięsaka Ewinga, prymitywny guz neuroektodermalny (PNET) oraz guz Askina (PNET ściany klatki piersiowej). Cała ta grupa mięsaków wymaga podobnego podejścia terapeutycznego, polegającego na skojarzeniu chemioterapii wielolekowej z leczeniem chirurgicznym i/lub radioterapią. W oparciu o kontrolowane badania kliniczne należy stwierdzić, że najbardziej optymalny schemat leczenia cytostatykami stanowi podawanie dokсорubicyny, winkrystyny, cyklofosfamidu, naprzemiennie z ifosfamidem i etopozydem. Rola leczenia chirurgicznego jest niepodważalna, natomiast zastosowanie radioterapii jest uzależnione od radykalności leczenia operacyjnego. Mimo agresywnego, intensywnego leczenia skojarzonego rokowanie nadal pozostaje bardzo poważne. Autorzy przedstawili przypadek 30-letniego pacjenta z pozakostną postacią mięsaka Ewinga, zlokalizowanego w nerce prawej. Szczególną uwagę zwrócono na zasady leczenia skojarzonego, opierając się na najważniejszych doniesieniach z literatury na temat tej jednostki histoklinicznej.

Extraskletal Ewing's sarcoma – a case report and review of the literature

Extraskletal Ewing's sarcoma belongs to the Ewing's family of tumors which includes Ewing' tumor of bone, primitive neuroectodermal tumors (PNET), and Askin's tumor (PNET of the chest wall). The successful treatment of these types of sarcomas requires, in addition to surgical therapy and/or radiation therapy, the use of multidrug chemotherapy. According to clinical trials the optimum schedule of chemotherapy includes doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide alternately with ifosfamide, etoposide. The role of surgery is undebatable and radiation therapy is performed if the resection is not complete. Despite aggressive, intensive treatment prognosis remains very severe. The article presents the case of a 30 year old male patient with extraskletal Ewing's sarcoma localized in the right kidney. We review the literature and focus on the principles of multimodal therapy.

Słowa kluczowe: pozakostna postać mięsaka Ewinga, leczenie skojarzone

Key words: extraskletal Ewing's sarcoma, multimodal treatment

Wstęp

Niniejsze opracowanie stanowi nawiązanie do przedstawionego przez W. Rogowskiego i R. Rzepko na łamach *Nowotworów* opisu przypadku mięsaka Ewinga, wywodzącego się z tkanek miękkich oraz komentarza p. doc. dr hab. med. W. Ruki [1, 2]. Ponieważ doniesienia na temat tej jednostki histoklinicznej są bardzo rzadkie, nie tylko w piśmiennictwie polskim, ale i światowym, przytaczamy opis przebiegu leczenia pacjenta w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Doniesienie to traktujemy także jako uzupełnienie przeglądu literatury, pomijając te prace, które były cytowane przez autorów z Kliniki Onkologii w Gdańsku.

Pozakostna postać mięsaka Ewinga wchodzi w skład tzw. „rodziny guzów Ewinga”, do której należą: postać kostna mięsaka Ewinga, prymitywny guz neuroektodermalny (PNET) oraz guz Askina (PNET ściany klatki piersiowej). Wszystkie te postaci wywodzą się z tej samej komórki macierzystej, na co wskazują zarówno wyniki badań cytogenetycznych i genetyki molekularnej, jak i markery immunohistochemiczne. Implikacją kliniczną tego faktu jest to, że cała ta grupa mięsaków wymaga podobnego podejścia terapeutycznego. Odzwierciedlają to wyniki leczenia mięsaka Ewinga, wywodzącego się z tkanek miękkich, które są identyczne jak postaci kostnej [3].

W opisanym poniżej przypadku oparto się na powyższych stwierdzeniach, wybierając optymalne leczenie, które dla mięsaka Ewinga kości jest stosunkowo dobrze zdefiniowane.

Opis przypadku

30-letni chory w styczniu 1997 r. został przyjęty do oddz. urologicznego Okręgowego Szpitala Kolejowego w Puszczykowie z powodu guza nerki prawej. Przyczyną zgłoszenia się pacjenta do lekarza był ból w okolicy lędźwiowej. 17 stycznia wykonano nefrektomię brzusznią prawą. Opis zabiegu: Duży guz nerki prawej, tworzący z nerką twór o średnicy 17 cm. Usunięto nerkę z guzem, torebką tłuszczową, nadnerczem i węzłami chłonnymi. Guz był otorebkowany. Węzły chłonne niepowiększone, żyła nerkowa wolna.

Chory został zwolniony do domu w 9. dobie po operacji, w stanie ogólnym dobrym, z raną zagojoną.

Opis badania histopatologicznego, przeprowadzonego przez prof. dr hab. med. J. Bręborowicza brzmiał: *neoplasma malignum microcellulare nonepitheliale verisimiliter extrasceletale Ewing sarcoma*. Obraz makroskopowy: Nerka niemal całkowicie wypełniona torbielowatym guzem, w jego centrum rozpad. Obraz mikroskopowy uzupełniony o wyniki badań immunohistochemicznych: W cytoplazmie komórek nowotworowych wykazano pozytywny odczyn na wimentynę i na antygen mięsaka Ewinga (Ewing Sarcoma Marker CD99). Odczyny na cytokeratynę, S-100, LCA, desminę, EMA i wynik reakcji p.a.S. były ujemne.

Ze względu na powyższy wynik badania histopatologicznego pacjent został przekazany do oddziału chemioterapii

o wym. 11 x 16 cm, w dawce po 100 cGy/T do dawki łącznej 50 Gy/T. Równocześnie kontynuowano chemioterapię przy zastosowaniu dwóch leków: dokсорubicyny i winkrystyny. Po zakończeniu radioterapii pacjent otrzymał jeszcze 3 pełne kursy chemioterapii wg schematu VAIA. Leczenie zakończył w październiku 1997 r. Główne objawy niepożądane w trakcie leczenia, to wymioty o nasileniu 3 wg NCI i znacznego stopnia osłabienie, które w zasadniczy sposób obniżyły jakość życia chorego. Z tego powodu skrócono czas trwania chemioterapii. Pacjent otrzymał dokсорubicynę w dawce sumarycznej 440 mg/m². Podobnie jak przed leczeniem, po jego zakończeniu wykonano kontrolne badania dodatkowe (tomografię komputerową jamy brzusznej, rtg klatki piersiowej, scyntyografię kośćca, ozn. OB, LDH i inne parametry biochemiczne), które nie wykazały istotnych odchyień. Pacjent pozostaje pod stałą kontrolą w tutejszym Ośrodku od 25miesiący. Dotychczasowe obserwacje nie ujawniły nawrotu procesu nowotworowego.

Omówienie

Z powodu rzadkiego występowania postaci pozakostnej mięsaka Ewinga w piśmiennictwie dostępne są tylko nieliczne badania kliniczne, obejmujące stosunkowo małe grupy pacjentów (Tab. I) [4]. Dlatego też czynniki prognostyczne i optymalne leczenie nie są dobrze zdefiniowane.

Tab. I. Przegląd piśmiennictwa na temat pozakostnej postaci mięsaka Ewinga [4]

Autorzy	Rok publikacji	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Chemioterapia	Chirurgia	Odsetek przeżyć bez nawrotu choroby
Angervall i Enzinger	1975	39	1-14 lat	Wielolekowa	Brak danych	26%
Soule i wsp.	1978	26	1-2 lat	VACA	Brak danych	65%
Kinsella i wsp.	1983	11	>42 mies.	ADM, CTX, VCR + rth	0/11	64%
Rud i wsp.	1989	42	>7 lat	Wielolekowa	15/34	38%
Raney i wsp.	1997	130	1-10 lat	VACA, VAC	51/130	62%
Gururangan i wsp.	1998	17	59 mies.	ADM, VP, CTX, IF	14/17	62%
Ahmad i wsp.	1999	24	64 mies.	ADM, CTX, VP, VCR, IF	19/24	54%

VACA: winkrystyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, aktynomycyna D

VAC: winkrystyna, aktynomycyna D, cyklofosfamid

Chemioterapia wielolekowa: różne kombinacje cytostatyków

rth - radioterapia

rapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu celem rozważenia uzupełniającego leczenia skojarzonego. W marcu rozpoczęto leczenie cytostatykami wg schematu VAIA: ifosfamid 2g/m²/dobę dnia 1.,2.,3., winkrystyna 2 mg dnia 1., i aktynomycyna D 0,5 mg/m²/dobę dnia 1.,2.,3., naprzemiennie z dokсорubicyną 20 mg/m²/dobę dnia 1.,2.,3., w rytmie co 3 tygodnie. Po 3 kursach chemioterapii dołączono radioterapię fotonami 9 MeV na loże po usuniętej nerce z guzem, w rytmie 2 pola dziennie

Wszystkie guzy rodziny Ewinga wymagają leczenia skojarzonego, tj. chemioterapii wielolekowej w połączeniu z leczeniem chirurgicznym i/lub radioterapią.

Podstawową rolę leczenia chirurgicznego w tej jednostce chorobowej podkreśla większość autorów [2, 5, 6]. Całkowite usunięcie guza z negatywnym mikroskopowo marginesem tkankowym zwiększa odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć w porównaniu z zabiegiem przeprowadzonym suboptymalnie [4].

Tab. II. Schemat programu chemioterapii, stosowany w leczeniu mięsaka Ewinga [10]

ADM	25mg/m ² /dobę	- 1, 2, 3 dzień
CTX	1200mg/m ² /dobę	- 1 dzień
VCR	2mg	- 1 dzień
Przerwa 14 dni /licząc od 1 dnia cyklu/, w międzyczasie podanie czynników wzrostu od 7 do 13 dnia cyklu		
VP	100mg/m ² /dobę	- 15, 16, 17, 18, 19 dzień
IF	1800mg/m ² /dobę	- 15, 16, 17, 18, 19 dzień
Mesna	60% dawki IF/dobę	- 15, 16, 17, 18, 19 dzień
Przerwa 14 dni / licząc od 15 dnia cyklu/, w międzyczasie podanie czynników wzrostu od 21 do 27 dnia cyklu		

ADM- doksorubicyna, CTX- cyklofosfamid, VCR- winkrystyna, VP- etopozyd, IF- ifosfamid

Rola chemioterapii wielolekowej w leczeniu pozakostnych mięsaków Ewinga jest jednoznaczna. Rozbieżności dotyczą stosowania poszczególnych cytostatyków. W randomizowanym badaniu klinicznym, dotyczącym chemioterapii postaci kostnej omawianej grupy mięsaków, wykazano podstawową rolę doksorubicyny [7], a ponadto stwierdzono, że intensyfikacja jej dawki w pierwszych miesiącach terapii wydłuża czas wolny od choroby [8, 9]. Ta obserwacja spowodowała, że niektórzy autorzy wyłączyli ze schematu aktynomycynę, przynajmniej do czasu wyczerpania dawki sumarycznej doksorubicyny [3]. Kolejnym istotnym krokiem w modyfikacji chemioterapii guzów Ewinga było wykazanie zwiększenia odsetka całkowitego przeżycia u pacjentów, u których do schematu VACA dołączono ifosfamid i etopozyd [8]. Obecnie najbardziej optymalnym schematem leczenia wydaje się podanie doksorubicyny, winkrystyny, cyclofosfamidu naprzemiennie z ifosfamidem i etopozydem (Tab. II) [8, 10].

Radioterapia jako kolejne ogniwo leczenia skojarzonego nie jest zalecana w przypadku uzyskania mikroskopowej radykalności po leczeniu chirurgicznym. Natomiast w przypadku pacjentów z makroskopową i mikroskopową niedoszczędnością zabiegu operacyjnego leczenie promieniami jest prowadzone jak w postaci kostnej mięsaka Ewinga [7].

Leczenie, które zastosowano w opisanym przypadku w ogólnym schemacie odpowiada danym z literatury. W świetle cytowanych tu badań uzasadnione wydaje się zastępowanie schematu chemioterapii VAIA bardziej intensywnym pięcio-lekowym, podawanym w krótszych odstępach czasu, w osłonie czynników wzrostu. W opisanym przypadku zastosowano radioterapię mimo radykalności mikroskopowej zabiegu operacyjnego, z powodu wielkości guza (guz z nerką tworzył konglomerat o wymiarze 17 cm), a jak wiadomo jest to podstawowy niekorzystny czynnik rokowniczy obok cechy M1 [2].

Mimo agresywnego, intensywnego leczenia skojarzonego, rokowanie w tej jednostce histoklinicznej nadal pozostaje bardzo poważne.

lek. med. Andrzej Lemieszek
Oddział Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań

Piśmiennictwo

1. Rogowski W, Rzepko R. Mięsak Ewinga wywodzący się z tkanek miękkich - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Nowotwory* 1998; 48: 967-971.
2. Ruka W. Komentarz na marginesie pracy „Mięsak Ewinga wywodzący się z tkanek miękkich - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa”. *Nowotwory* 1998; 48: 972-973.
3. Gururangan S, Marina N, Luo X i wsp. Treatment of children with peripheral primitive neuroectodermal tumor or extrasosseous Ewing's tumor with Ewing's-directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 55-61.
4. Ahmad R, Mayol B, Davis M i wsp. Extraskeletal Ewing's sarcoma. *Cancer* 1999; 85: 725-731.
5. Rud N, Reiman H, Pritchard D i wsp. Extrasosseous Ewing's sarcoma: a study of 42 cases. *Cancer* 1989; 64: 1548-53.
6. Raney R, Asmar L, Newton W i wsp. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972-1991. *J Clin Oncol* 1997; 15: 574-582.
7. Nesbit M, Gehan E, Burgert E i wsp. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1664-74.
8. Grier H, Krailo M, Link M i wsp. Improved outcome in non-metastatic Ewing's sarcoma and PNET of bone with the addition of ifosfamide and etoposide to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and actinomycin: A Childrens Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) report. *Proc. of the American Society of Clin Oncol* 1994; 13:A-1443; 421.
9. Smith M, Ungerleider R, Horowitz M i wsp. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1460-1470.
10. Perek D. Chemioterapia nowotworów kości. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol* 1996; 61 supl.1: 22-31.

Otrzymano: 28 lutego 2000 r.

Przyjęto do druku: 10 marca 2000 r.