



EWING SARCOMA

Írta:

**Dr. Garami Miklós
Prof. Dr. Nagy Kálmán**

Segítő füzetek 4.

Dr. Garami Miklós — Prof. Dr. Nagy Kálmán

Ewing sarcoma

Magyar Gyermekonkológiai
Munkacsoport tagjai

Készült az Egészségügyi Minisztérium
támogatásával.

Lektorálta:

Prof. Dr. Fekete György

Prof. Dr. Schuler Dezső

Szerkesztette:

Takácsné Stalter Judit, Bálint Zsolt

Együtt a Daganatos Gyermekekért Alapítvány

Felelős kiadó:

Dr. Bakó Katalin

Országos Szövetség a Daganatos és
Leukémiás Gyermekekért

Nyomdai munkák:

Druk-ker Kft. — Budapest

Hasznos információk

Kezeléseket végző kórház neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____ Fax: _____

A gyermek orvosának neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Főnővér neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Pszichológus neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Támogató alapítvány neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____

Ambuláns rendelési idő: _____

Hétfő: _____ Kedd: _____

Szerda: _____ Csütörtök: _____

Péntek: _____

Mentők telefonszáma: _____

Mi a Ewing sarcoma?

A szervezet bármely csontjából kiindulhat: végtagok csontjaiból, a medence, a gerinc csontjaiból, állkapocscsontból, stb. Ewing sarcoma nem a csontszövet élettani sejtjeiből alakul ki, hanem a paraszimpatikus idegrendszer sejtjeinek kóros burjánzása okozza (a paraszimpatikus idegrendszer, a szimpatikus idegrendszerrel együtt alkotja a szervezet belső környezetének állandóságát biztosító vegetatív idegrendszert). Emiatt fordulhat elő, hogy nemcsak csontokból, hanem lágyrészekből is kiindulhat (ezt a formát nevezik extraossealis (csonton kívüli) Ewing sarcomának).

Előfordulási gyakoriság (epidemiológia)

A Ewing sarcoma **a második leggyakoribb csontokból kiinduló rosszindulatú gyermekkori daganat.** Gyakoriságuk hazánkban az összes gyermekkori tumoros megbetegedés csaknem 3-4%-át teszik ki. Évente Magyarországon, körülbelül **6-8 új beteg** kerül diagnosztizálásra. Fiúkban gyakoribb, mint leányokban.

A Ewing sarcoma kialakulásának oka (etiológia)

Kialakulásának pontos okát nem ismerjük (a tumor etiológiája nem tisztázott). **Téves az az elképzelés, hogy a betegség valamilyen csontsérülés, vagy -törés miatt alakulna ki.**

Bizonyos genetikai eltérések a daganatsejtek génállományában megfigyelhetők. Mind a Ewing-sarcoma, mind a perifériás primitív neuroectodermalis tumor (pPNET) (a központi idegrendszer embrionális sejteiből kiinduló daganat) gyermekkorban és serdülőkorban egyaránt egy kóros, az EWS (Ewing' sarcoma génje), illetve egy az ETS (*erythroblastosis virus-transforming sequence*) családba tartozó gén transzlokációjának eredményeként jön létre.

Tünetek

A klinikai tünetek kezdetben jellegtelenek, de a betegség rendszerint gyorsan előrehalad (progrediál). **A tartósan (2 hét vagy hosszabb ideje fennálló), egy helyre lokalizált végtagfájdalom hátterében mindig organikus okot is kell keresnünk** (pl. osteomyelitis, csontszerkezetet érintő egyéb elváltozás (pl. daganat)). A végtagduzzanathoz és/vagy fájdalomhoz csakhamar láz és emelkedett fehérvérsejtszám (leukocytosis) is

társul, ezért akut osteomyelitisszel (csontvelőgyulladás) téveszthető össze. A daganat gyorsan terjed a környező lágyrészekbe, ez okozza a végtagduzzanatot és fájdalmat. Másrészt a daganatszövet vérellátásának elégtelensége folytán hamar elhalások (necrosisok) alakulnak ki, ami másodlagosan leukocytosishoz, lázhoz vezet. Emellett fokozott a vörösvérsejt-süllyedés, úgyszintén a szerum-laktátdehidrogenáz enzimérték (LDH) is, és a szerumfehérje elektroforézis vizsgálattal kimutatható alfa-2-frakciója.

Kivizsgálás menete: a diagnózis felállítása

A Ewing sarcoma diagnózisával és kezelésével kapcsolatban feltétlenül hangsúlyozni kell, hogy az eredményes kórismézés és ellátás csak több szakma szoros együttműködésével lehetséges (családorvos, gyermek-ortopéd-sebész, radiológus, nukleáris diagnoszta, sugárterapeuta, gyermekonkológus, pszichológus, rehabilitációs szakember, szociális gondozó).

A kórisme igazolásában a részletesen kikérdezett kórelőzmény, majd a gyermek belgyógyászati és neurológiai vizsgálata után az érintett régió kétirányú röntgenfelvétele, valamint CT, MR, csontscintigraphia és csontvelőbiopszia bír jelentőséggel. A betegség diagnózisának felállításához elengedhetetlen a műtéti

mintavétel a daganatból (biopszia), amit gyermek-ortopéd-sebész végez.

Differenciáldiagnózis

A Ewing-sarcoma gyakran okoz diagnosztikai problémát. Gondos előkészítés esetén is előfordulhat, hogy a szövetskimetszés olyan helyről származik, ahol a vizsgálati anyag nem a daganatból származó szövetet, hanem csupán necroticus (elhalt) anyagot tartalmaz, esetleg leukocytás infiltrációval (fehérvérsejtes beszűrődéssel). Ilyen esetekben könnyű összetéveszteni osteomyelitisszel és ezért ismételt biopszia lehet szükséges.

Az osteomyelitistől elkülöníteni segíthet a műtéti területről vett anyag bakteriológiai leoltása is. A Ewing sarcomának, éretlen volta miatt, kevés, a tumorra specifikus morfológiai kritériuma van, ezért adott esetben nehéz más primitív kereksejtes tumoroktól vagy azok csontáttéteitől elkülöníteni.

Kezelés

A Ewing-sarcoma **kezelése igen összetett.** A daganatra jellemző, hogy igen gyorsan növekszik (progrediál),

hamar ad áttétet a véráram útján elsősorban a tüdőbe, ritkábban más csontokba, lágyrészekbe és esetenként a nyirokcsomókba. Másrészt, **a daganatsejtek igen érzékenyek mind sugárra, mind kemoterápiára.** Célszerű tehát mindhárom kezelési módot alkalmazni, mert csak együttes alkalmazásukkal érhető el nagyobb százalékban a recidívamentes túlélés.

A gyermekkori csontdaganatok kezelésében (így a Ewing sarcoma esetében is) alapvető a műtét, de szükség van műtét előtti (preoperatív, neoadjuvans) és műtét utáni (posztoperatív) gyógyszerese kezelésre (citosztatikus kezelés), ill. nagy dózisu postoperatív sugárkezelésre is.

A körülbelül **6 hónapig** tartó nagyon intenzív **preoperatív kemoterápia** célja, hogy a **daganatot megkisebbitsek**, így azt kisebb beavatkozással lehet eltávolítani. Ennek eredményeként az esetek túlnyomó többségében ma már elkerülhetővé válik az érintett végtag amputációja.

A legjobb eredményt akkor várhatjuk, ha a daganatot sikerül radikálisan eltávolítani. A műteti kockázat figyelembevételével, a gyermek élete szempontjából az "optimális" megoldás *elérésére*, **a daganat radikális (teljes) eltávolítására törekszik a gyermekortopédsebész.** Amennyiben a daganat kiirtása súlyos maradványtünetekkel (pl. idegrendszeri sérüléssel) járna, úgy meg kell elégednünk a részleges (szubtotális) eltávolítással.

Az ún. **posztoperatív kemoterápia** a (nagy valószínűséggel) még jelen levő, sok esetben még a CT által sem látott, de nagyszámú daganatsejtet tartalmazó, gyakran csak **milliméteres nagyságú gócek végleges elpusztítását** szolgálja. Időtartama **2-7 hónap**.

A Ewing sarcoma komplex kezelésében szóba jön a **radioterápia** is. Elsősorban nagy kiterjedésű, lágyrészeket is beszűrő tumorok preoperatív besugárzása hasznos. Hatására az igen sugárérzékeny tumor tömege megkisebbedik, a tumorparenchyma helyét kötőszövet foglalja el. **Gyakran a kezdetben inoperábilis (műtétileg nem eltávolítható) Ewing sarcoma is operábilissá (műtétileg eltávolíthatóvá) tehető besugárzással.** Feltétlenül indokolt a radioterápia a sebészetileg nem hozzáférhető, ún. törzsközeli lokalizációjú esetekben. Így, ha a keresztcsontot, a csigolyákat, a medencecsontot stb. érinti a tumor, akkor a kemoterápia mellett 40-60 Gy (4-6000 rad) összdózisú besugárzás szükséges, napi 2 Gy-s frakciókban. Ugyancsak szóba jöhet, akár kisebb dózissal is, a végtagmegtartó műtétek után visszamaradó csontrészek besugárzása is. Tudnunk kell azonban, hogy a besugárzás késlelteti a sebgyógyulást, a kallusképződést (csontforradást), a csontokat porotikussá (pórusossá, szerkezetében meggyengültté) teszi, patológias törések alakulhatnak ki. Úgyszintén előfordulhatnak a lágyrészekben hegesedések, zsugorodások, amelyek ízület közelben kontraktúrákhoz (deformációt

okozó izomösszehúzódáshoz) vezethetnek. Ha megvan még a növekedési porc és sugár éri, idő előtt elcsontosodik, és megáll a csont növekedése. Térdízület környékén mindez a végtag tekintélyes rövidüléséhez vezethet. Radioterápia után 5-7 évvel másodlagos tumorok kialakulása (osteosarcoma, fibrosarcoma stb.) is ismert.

A hosszantartó posztoperatív kezelést különösen súlyos esetekben a körülbelül 1 hónapig tartó, jelentős előkészítést igénylő ún. **autológ csontvelő-átültetéssel** helyettesítik. Ehhez a beteg saját vérképző eredetű őssejtjei szükségesek, melyet a preoperatív kezelések során fagyasztanak le.

Mi az az autológ csontvelő-átültetés?

Az autológ szó azt jelenti, hogy saját. A csontvelő-átültetés helyett helyesebb a csontvelői őssejtátültetés kifejezést használni. Magyarra fordítva: **saját csontvelői őssejtek átültetése**. Az autológ csontvelő-átültetés során a szervezet számára az **elviselhető mértéknél sokkal nagyobb dózisú kemoterápiás** (daganat ellenes) vagy esetenként irradiációs (sugár) **kezelést** alkalmazunk, melynek hatására a szokványos kezelésnél lényegesen erősebb terápiás hatás érhető el viszonylag rövid idő alatt. A kezelés következtében kialakuló leg-

súlyosabb mellékhatások kiküszöbölhetőek a betegtől korábban levett és tárolt csontvelői őssejtek visszaadásával.

Miért van szükség autológ csontvelői őssejtátültetésre?

Egyes rosszindulatú daganatos betegségek esetén a **szokványos mennyiségű gyógyszerekkel történő kezelés nem mindig jár kellő eredménnyel.** Ennek oka, hogy elsődlegesen nem lehetett a daganatot eltávolítani, vagy a daganat szétszóródott a beteg szervezetében. Ilyenkor a gyógyszerek dózisének jelentős megemelése még elpusztíthatja a daganatsejteket és gyógyulást hozhat.

Hogyan történik az autológ csontvelői őssejtátültetés?

Az autológ csontvelői őssejtátültetés fő részei a következők: a gyógyszeres kezelés előtt a beteg csontvelői őssejtjeit levesszük, és mélyhűtve tároljuk, melyet **szeparálásnak vagy feretizálásnak** nevezünk. Egy későbbi időpontban a beteg nagy dózisú kemoterápiás kezelésben (**kondicionálás**) részesül, mely után visszakapja a saját korábban lefagyasztott őssejtjeit (**transzplantáció**). A kezelés utolsó szakasza, mely az őssejtek

visszaadását közvetlenül követi, **a várakozás a saját vérképzés beindulására**, a vérben a megfelelő sejtszám elérésére.

Az **őssejtek levételének** (szeparálás vagy feretizálás) ideális időpontja, amikor a beteg már néhány kezelésben részesült, tehát amikor a vérből a daganatsejtek valószínűleg már eltűntek. Az őssejtek levétele előtt erről a csontvelő vizsgálatával meg kell győződni. Ezt követően a beteg **5 napig gyógyszeres őssejt serkentő kezelést** kap, melynek hatására az őssejtek a csontvelőből a vérbe kerülnek. A **6.-7. napon a vérből veszik le az őssejteket**. Az ehhez szükséges ún. feretizáló készülék a beteg vérből kiválogatja azokat a sejteket, melyekből a csontvelő teljes mértékben felépül. A **levett sejteket** egy számítógéppel vezérelt fagyasztó segítségével egyenletesen lehűtik -100 Celsius fokra, majd egy -170 Celsius fokos **hűtőtartályban** helyezik el.

Ezután **amikor a kezelési terv szerint esedékessé** válik, a beteg megkapja a daganatot elpusztító gyógyszereket (kondicionálás), és **egy nappal** a gyógyszerek beadása után **visszaadják** a gyorsan felmelegített és életképességüket megőrző, korábban lefagyasztott **csontvelői őssejteket (0.nap)**. Ennek során és ezt követően ameddig indokolt, a betegek **steril körülmények** között élnek és szükség szerint rendszeres vörösvértest, vérlemezke pótlásban és folyamatos megelőző antibiotikus kezelésben részesülnek. Az őssejtek **megta-**

padása a csontvelőben és a különböző véralkotó sejtek termelődésének megindulása a **9-20. nap** környékén következik be. A megtapadás után a betegek rendszerint már jól vannak és az addig fennálló súlyos fertőzés-veszély rendszerint megszűnik.

A autológ (saját) csontvelői őssejtek átültetése kevesebb veszéllyel jár, mint az allogén (nem saját) csontvelői őssejtátültetés, a beavatkozás szövődményei mégsem elhanyagolhatóak. Nem ritka átmeneti szövődmény a máj vénáinak részleges vagy teljes elzáródása, mely összefüggésben van a korábbi és a transzplantáció előtti sejtpusztító kezeléssel. A beavatkozások túlnyomó többsége (több mint 90%-a) a betegek számára előnyt jelent, lehetőséget ad a gyógyulásra, vagy a gyermek életének jelentős meghosszabbítására.

Autológ őssejtátültetés Magyarországon

Magyarországon **Budapesten** (Szent László Kórház) és **Miskolcon** (Gyermekegészségügyi Központ) működik gyermekcsontvelői őssejt transzplantációs osztály. Mindkét osztály az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság regisztrált központja. A gyermekek csontvelő-transzplantáció indokoltságának **szakmai elbírálására** és az átültetések sorrendjének eldöntésére létesült a **Gyermek-csontvelőtranszplantációs Bizottság**,

mely **havonta** 1 alkalommal **ülésezik Budapesten** a Semmelweis Egyetem II. sz. (Tűzoltó utcai) Gyermekklinikáján.

Gondozás, követés

- Aktív kezelés alatt hetente ellenőrizzük a beteget.
- Később, a diagnózistól számított
 - 1. évben havonta,
 - 2. évben kéthavonta,
 - 3. évben 3 havonta,
 - 4. évben 4 havonta,
 - 5. évben félévente,
 - később évente ellenőrizzük a beteget.
- Az ellenőrzés során elvégzendő vizsgálatok:
 - Gondos fizikális vizsgálat.
 - Az érintett régió CT, ill MR vizsgálat első évben félévente, később évente.
 - Mellkasi CT vizsgálat évente.
 - Endokrinológiai (hormon) vizsgálat.
 - Laboratóriumi vizsgálatok: teljes vérkép, vizeletvizsgálat, vesefunkció (BUN, kreatinin, elektrolitok), májfunkció (SGOT, SGPT, GT, ALP, LDH).

- Mellkas RTG vizsgálat az első és második évben.
- Hasi UH vizsgálat évente.
- EKG, ECHO vizsgálat évente (anthracyclinnel kezelt betegek esetében cardiotoxicus, esetleges szívkárosító hatás korai észlelése érdekében).

Gyógyíthatóság (prognózis)

A Ewing sarcomás gyermek gyógyulása ma már nem ritkaság. Erre elsősorban a radikálisan eltávolítható daganatok sikeres műtétje után számíthatunk.

A Ewing sarcomás betegek túlélésének jelentős javulása egyértelműen a hatásos kemoterápiának köszönhető, ezért ennek kell képezni a kezelés alapját. Hazánkban, a jelenleg Európában legelterjedtebben alkalmazott EURO-E.W.I.N.G.-99 kezelési protokollt használjuk. A Ewing-sarcoma kezelésében alkalmazott preoperatív (neoadjuvans) kezelési szakaszban a gyógyszerkombináció: vincristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid (VIDE). Postoperatíván vincristint, actinomycin-D-t, ifosfamidot (VAI), ill. vincristint, actinomycin-D-t és cyclophosphamidot (VAC) használunk.

A kombinált — kemoterápia-radioterápia-sebészeti kezelés — eredményeképpen, ma a 3-5 éves recidívamentes (a betegség kiújulása nélkül) túlélők aránya 60-70%. A helyi recidívák (a betegség kiújulásainak)

prognózisa igen rossz. Ilyenkor többnyire amputációra kényszerülünk, különösen, ha a beteg lokális (a daganatra irányuló, helyi) radioterápiában részesült. A besugárzott terület recidíváinak tumorsejtjei ugyanis kemoterápia rezisztensekké válnak. Kialakult tüdőáttétek lokális besugárzásával — ellentétben az osteosarcoma tüdő-metastasisaival, amelyeknél elsősorban sebészeti beavatkozás jön szóba — hosszabb ideig tartó betegségmentes periódus (remisszió) érhető el.

A EWING SARCOMA KEZELÉSÉBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK

ANTRACIKLINEK (Daunorubicin, Adriamycin)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: Az infúzió előtt 15-30 perc alatt 10-20 mg/kg Cardioxan (dexrazoxan) 200-300 ml Ringerlaktátban (a szívkárosító hatás kivédésére). A gyógyszer heparinnal nem érintkezhet (hatáscsökkenés).

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: akut és krónikus szívkárosítás, csontvelő elégtelenség, láz, fertőzések, vérzések, hajhullás, száj- és bélnyálkahártya fekélyek, hasmenés, vénagyulladás.

CYCLOPHOSPHAMID (Citoxan, Endoxan)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: ált. 30-60 perces infúzió. Beadás előtt az adag 1/3-ának megfelelő mennyiségű uromitexan. A 4. és 8. órában szintén 1/3 dózisban uromitexan.

Posthydrálás: 24 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, véres húgyhólyag gyulladás, vízvisszatartás, hányás, aphták, hajhullás.

ETOPOSID (VP-16, Vepesid)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: 1-2 órás infúzióban (van tablettás adagolás is).

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: vérnyomásesés, allergiás reakció, csontvelő elégtelenség, aphták, idegrendszeri eltérések, ritmuszavar, hajhullás.

IFOSFAMID (Holoxxan)

Prehydrálás: ált. nem szükséges.

Beadás módja: 1 óra alatt, infúzióban, uromitexannal (mint a cyclophosphamidnál).

Posthydrálás: 24 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: véres húgyhólyag gyulladás, vesekárosítás, idegrendszeri károsítás, hajhullás.

VINCA ALKALOIDOK (Vincristin, Vinblastin, Vindesin)

Beadás módja: kizárólag injekcióban.

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: idegrendszeri eltérések, bélhűdés, csontvelő elégtelenség, hajhullás.

JEGYZET

JEGYZET
