

САВРЕМЕНО СХВАТАЊЕ ЈУИНГОВОГ (*EWING*) САРКОМА

Зоран ВУКАШИНОВИЋ¹, Владан СТЕВАНОВИЋ¹, Душко СПАСОВСКИ²,
Зорица ЖИВКОВИЋ³

¹Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд;

²Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд;

³Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Јуингову (*Ewing*) породицу тумора чине костни и екстраосални облик Јуинговог саркома, примитивни неуроектодермни тумор и Аскин тумор, који деле реципрочну транслокацију (11;22)(q24;q12) и потичу од заједничке примордијалне ћелије. Међу њима је најчешћи Јуингов сарком, који се дијагностикује код око 60% болесника. То је, према броју оболелих особа, други примарни малигни тумор код деце, а нешто је чешћи код мушкараца. Код око 80% болесника дијагностикује се локализована форма болести, а код око 20% метастатска болест. Болесници се јављају лекару најчешће због бола и тумефакта, а на дугим костима је као иницијална промена могућ и патолошки прелом. Јуингов сарком се може јавити у било којој кости у телу, као и на екстраосалним локацијама, а код 50% болесника дијагностикује се тумор на екстремитетима. Тумор се изузетно ретко јавља на глави или врату. Параспинални, ретроперитонеумски или дубоки пелвични тумор се манифестује болом у леђима. Настају и системске промене, као што су повишена телесна температура или губитак на тежини, а њихов налаз често указује на метастатску болест, при чему тумор најчешће метастазира у плућа, кост и костну срж. Лечење захтева примену поливалентне хемиотерапије као допуне терапији зрачењем, односно хируршком лечењу примарног тумора. Најбољу прогнозу показују локализације на дисталним деловима екстремитета и аксијалном скелету, док су проксимални делови, а нарочито карлични појас, метастатска болест и лош одговор на хемиотерапију повезани с неповољним исходом болести.

Кључне речи: Јуингова (*Ewing*) породица тумора

УВОД

Јуингову (*Ewing*) породицу тумора чине костни облик Јуинговог саркома, екстраосални Јуингов сарком, примитивни неуроектодермни тумор (периферни неуроепителијом – *PNET*) и Аскин тумор (*PNET* зида грудног коша). Многе студије у којима су коришћени имунохистохемијски показатељи, цитогенетски тестови, молекуларногенетска истраживања и обрада култура ткива показале су да ови тумори потичу од заједничке примордијалне матичне ћелије (*stem cell*). У хетерогену групу сврставају се и примитивни саркоми „малих округлих ћелија” кости и мекких ткива, али међу патолозима постоје контроверзни ставови око најбољег начина поделе или спајања наведених дијагноза [1-8].

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Јуингов сарком је други по учесталости примарни малигни тумор код деце. Око 10% болесника с тумором Јуингове породице су старости између 20 и 30 година. Инциденција код особа беле расе је најмање девет пута већа него код припадника црне расе, што је у супротности с остеосаркомом, који има релативно подједнаку расну дистрибуцију. Код оболелих жена инциденција је 2,6 на 1.000.000, а код особа мушког пола 3,3 на 1.000.000. Код 27% болесника болест се дијагностикује током прве деценије, код 64% у другој деценији, а код 9% болесника у трећој деценији. Учесталост јављања тумора може бити од 0,3 (код деце узраста до три године) до 4,6 (код деце узраста између 15 и 19 година). Процењује се да Јуингов тумор кости представља 60% Јуингове породи-

це тумора и настаје на следећим анатомским местима: екстремитети – дистално (27%) и проксимално (25%), карлични појас (20%), грудни кош (20%), кичмени стуб (9%) и кранијум (9%). Екстраосални облик Јуинговог тумора показује следећу анатомску дистрибуцију: труп (32%), екстремитети (26%), глава и врат (18%), ретроперитонеум (16%), друге локализације (8%). Уобичајене локализације за периферни неуроектодермни тумор су: грудни кош (44%), абдомен и мала карлица (26%), екстремитети (20%), глава и врат (6%), остало (4%). Осим главе и врата, места јављања екстраосалног облика Јуинговог саркома и периферног неуроектодермног тумора показују сличну дистрибуцију. Стопа преживљавања болесника у највећој мери зависи од почетне слике болести. Код око 80% болесника дијагностикује се локализована форма болести, а код 20% метастатска болест, најчешће у плућима, костима и костној сржи. Укупна стопа преживљавања болесника је 60%. За болеснике с локализованом формом болести стопа преживљавања достиже и 70%, код болесника с метастатском болешћу дугорочна стопа преживљавања је мања од 25% [9-14]. Примарна места Јуинговог тумора кости са најбољом прогнозом јесу дистални делови екстремитета и аксијални скелет (централна локализација – кранијум, клавикула, ребра, кичмени пршљенови). Проксимални делови екстремитета, а нарочито карлични појас, повезани су са неповољном прогнозом болести. Величина (запремина) тумора је значајна за прогнозу болести, али је и чињеница да веће лезије показују тенденцију да се јављају на местима са неповољном прогнозом, те је тешко утврдити који фактор је доминантан. Деца млађег узраста имају дужи период преживљавања без рецидива болести него адолесценти или млади одрасли људи, а

особе женског пола с Јуинговим тумором кости имају бољу прогнозу него болесници мушког пола.

КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ

Болесници се јављају лекару због бола и тумефакта. На дугим костима иницијална промена може бити патолошки прелом. Бол у леђима указује на параспинални, ретроперитонеумски или дубоки пелвични тумор. Системске промене, као што су повишена телесна температура или губитак на тежини, такође настају и често иду у прилог метастатској болести. Тумори Јуингове породице се теоретски могу јавити на било којем месту, тако да су пажљив преглед и палпација болесника веома битни. Код болесника са метастазама на плућима дијагностикују се асиметричан дисајни шум, плеурални знаци или тарез. Значајније метастазе у костној сржи доводе до петехија или пурпуре услед тромбоцитопеније. Закаслело постављање дијагнозе је уобичајено код болесника с тумором локализованим у аксијалном скелету с обзиром на то да они могу заузимати велику запремину пре него се уоче симптоми болести. Јуингов сарком може настати у било којој кости у телу, као и на екстраосалним локацијама, а код 50% болесника дијагностикује се тумор на екстремитетима. Централне лезије се обично налазе у карлици, грудном кошу (познат као Аскин тумор када се хистолошки докаже да је реч о *PNET*) и у параспиналној регији, где примарно или секундарно захватају кичмене пршљенове. Јуингов сарком главе или врата је изузетно редак. У испитиваним удруженим серијама болесника код само 18% испитаника је дијагностикована макроскопска метастатска болест. Ипак, вероватноћа микрометастаза је веома висока и у периоду пре хемиотерапије, а петогодишња стопа излечења после локалног лечења радиотерапијом и хируршком ресекцијом мања је од 10%. Уобичајена места за настанак метастаза су плућа, кост и костна срж, а на лимфним чворовима, јетри и централном нервном систему (ЦНС) метастазе се ретко јављају. Код болесника с примарним тумором грудног коша обично се јавља и коелгистирајућа малигна плеурална ефузија [15-18].

ЛАБОРАТОРИЈСКО ИСПИТИВАЊЕ

Не постоје патогномичне или индикативне лабораторијске анализе крви којима би се дијагностиковали тумори Јуингове породице. У зависности од узраста болесника и симптома болести, анализе крви укључују седиментацију еритроцита, С-реактивни протеин (*CRP*), културу крви и контролу крвне слике, који могу помоћи при разматрању других дијагноза. Фебрилност, анемија и повишене вредности лактат-дехидрогеназе (*LDH*) у серуму представљају лоше прогностичке факторе за болеснике с Јуинговим тумором кости. Велике вредности *LDH* пре лечења повезане су са метастатском болешћу и последично краћим периодом преживљавања без рецидива основне болести. Ђелије Јуинговог саркома и примитивног неуроектодермног тумора испољавају ан-

тиген *p30/32 MIC2* површинског гликопротеина кодираног активношћу *MIC2* гена. Овај гликопротеин се може открити применом комерцијалног теста моноклонским антителима која помажу у разликовању Јуинговог саркома и *PNET* од лимфома и ембрионалног рабдомиосаркома. Осетљивост *MIC2* анализе је 95% у дијагнози Јуинговог саркома, мада постоји мањи проценат лажно позитивне реактивности са лимфобластним лимфомом и другим туморима.

РАДИОГРАФСКО ИСПИТИВАЊЕ

Јуингов сарком се на радиограму приказује као централни литични тумор у пределу метадијафизе кости, а радиолошке промене прате патологију основног обољења. Склеротске лезије су ређе, али се могу јавити код 25% болесника. У раној фази тумор замењује елементе костне сржи са делимичном деструкцијом, слабо ограниченим радиолуцентним зонама и нејасним границама у односу на здраво ткиво. Развија се широка пермеативна деструкција кортексне кости и тумор се пробија кроз кортекс испод периоста, што формира типичну мултиламину структуру у виду љуске црног лука (тзв. *onion skin*). Кост формирана дуж периостних крвних судова који перпендикуларно пролазе између кортекса и одигнутог периоста ствара реактивну "hair-on-end" радиографску формацију. С напредовањем процеса уочава се велика мекоткивна експанзија са Кодмановим (*Codman*) троугловима различитог степена правилности. Патолошки прелом се често јавља када је лезија локализована у деловима биолошки и физички израженог стреса. У односу на екстраосалну пропацију, лезија се радиолошки често може везати за ентитет остеосаркома телангиектатичног типа. Јуингов сарком је васкуларизован и степен ширења кроз медуларни систем је обично већи него што се то уочава на радиограмима. Стога се за одређивање стадијума тумора препоручује магнетна резонанција (МР) као допуна конвенционалној радиографији јер даје информацију о стварном степену проширености лезије, као и о захваћености битних околних структура. Типична периостна реакција Јуинговог саркома се тешко разликује од инфекције или других малигнух тумора. Остеомијелитис је најчешћи проблем у диференцијалној дијагнози. Понекад склеротска реакција код Јуинговог саркома може да буде замењена са остеосаркомом, као што се и телангиектатични остеосарком може грешком заменити с Јуинговим саркомом. Промене на кичменом стубу могу да личе на хемангиом. Хондросарком, фибросарком и мекоткивни саркоми могу бити укључени у диференцијалну дијагнозу, иако се они обично јављају код старих болесника с Јуинговим саркомом [19].

СЦИНТИГРАФИЈА

Овим поступком се повећаном акумулацијом радиофармака дефинишу радиолошки степен лезије и обим екстраосалне компоненте и дијагностикују допунске лезије у скелету. Тренутно се препоручује при-

мена позитронске емисионе томографије (*PET*) са 2-(флуорин 18)-флуоро-2-деокси-Д-глюкозом (*FDG*) као радиофармаком у праћењу терапијског одговора тумора. *FDG* се користи као показатељ вијабилности тумора и помаже у откривању лезија које нису уочене на конвенционалној сцинтиграфији. *PET* је најсензитивнији поступак за праћење терапијског ефекта, а открива ране промене у метаболизму тумора које су индикатор ефекта лечења. Подручје некрозе тумора је у корелацији с променама у везивању *FDG*, а лош одговор на терапију је удружен са смањењем накупљања *FDG* за мање од 30%.

АНГИОГРАФИЈА

Применом ангиографије се показује хиперваскуларна природа Јуинговог саркома (нарочито применом контраста у артеријској и венској фази), као и екстраосални део тумора који се не може радиографски потврдити.

УЛТРАЗВУЧНА ДИЈАГНОСТИКА

Ултразвук се не користи рутински у одређивању стадијума примарног Јуинговог саркома. Може бити од помоћи у разграничењу екстраосалног дела тумора у карлици и абдоменској регији, нарочито током надгледања болесника за време лечења. Такође, може да се користи као водич за биопсију лезије и искључење метастаза у јетри.

КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФИЈА (СТ)

На *СТ* налазу прецизно се приказује интраосална пропација примарног процеса и, посебно применом контраста, величина екстраосалне компоненте, с посебним доприносом у процени лимфних метастаза.

МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦИЈА (МР)

Магнетна резонанција је суверен метод за процену интраосалне и екстраосалне компоненте лезије. Сигнал је средњег интензитета на *T1* и умерено повишен на *T2* (неопходан у одређивању захваћености меких ткива зато што на *T1* тумор има слаб сигнал у поређењу са нормално високим сигналом костне сржи). У последње време интересовање за примену динамичке *МР* се повећава, како би се постигао јаснији увид у вијабилност тумора пре него што се примене мере локалне контроле болести.

БИОПСИЈА

Биопсија примарне лезије мора бити пажљиво изведена, како се не би угрозила планирана хируршка ресекција. Сходно наведеном, биопсију треба да изврши хирург који ће обавити и будућу дефинитив-

ну ресекцију. Инцизиону биопсију треба планирати тако да се може укључити у сноп зрачења или ексцидирати приликом хируршке ресекције. Контаминација неуроваскуларних структура поступком биопсије може умањити могућност за пратећу потпуну ресекцију. Уопштено посматрајући, постоји довољно меког ткива за биопсију и без захватања кортекса кости. Уколико је биопсија кроз кортекс неопходна, створено оштећење би требало да буде мало, кружно и глатких ивица, како би се умањила могућност настанка патолошког прелома.

МАКРОСКОПСКА АНАЛИЗА

Тумор је меке конзистенције, сивобеличасте боје, веома добро васкуларизован, са зонама крвављења и некрозе. Деструкција је углавном већа него што се то види на радиограмима. Јавља се и реактивна костна пролиферација, која се лако одваја тупом дисекцијом од порозног дела кортексне костне супстанције. У оваквим околностима је битно узети материјал из медуларног канала у количини која је довољна за хистолошко испитивање, а оштећење треба попунити костним цементом да би се смањио ризик од патолошког прелома и даље контаминације. Приликом хируршке експлорације прво се налази на мекоткивну компоненту тумора, често без капсуле или чак псеудокапсуле. Уобичајени су некротични делови који својом ликвефакцијом често подсећају на гној који настаје код остеомијелитиса, што је врло важно у диференцијалној дијагнози тумора.

МИКРОСКОПСКА АНАЛИЗА

Јуингов сарком

Термин Јуингов сарком је резервисан за туморе који имају веома примитивну хистолошку грађу – траке малих хомогених округлих ћелија без специфичне архитектуре и без међућелијског матрикса. Цитоплазма ћелија је разуђена, а једра су обла или глатких контура с финим хроматинским структурама. Јуингов сарком је позитиван на виментин и негативан за неуралне, мишићне и васкуларне имунохистохемијске показатеље. Степен митотске деобе је веома низак (од једне до две митозе на великом увећању). Електронским микроскопом се уочавају примитивне овалне ћелије с округлим једром и цитоплазмом богатом разуђеним органелами и депоима гликогена. Гликоген се у почетку сматрао дијагностичким показатељем Јуинговог саркома, али се данас зна да Јуингов сарком може бити негативан на гликоген а да други малигни тумори из ове групе могу бити позитивни на њега. Примитивне међућелијске везе разликују Јуингов сарком од малигног лимфома. Већина малигну лимфома је позитивна на уобичајене леукоцитне антигене, за разлику од осталих тумора овалних ћелија који настају код дечке. Екстраскелетни облик Јуинговог саркома треба хистолошки разликовати од рабдомиосаркома. Помоћни дијагностички критеријуми укључују изостанак цитопла-

зматских интермедијарних филамената и међућелијских колагених влакана базалне ламине, као и плеоморфизам конвенционалног Јуинговог саркома, за разлику од примитивног мекоткивног саркома и рабдомиосаркома. Имунохистохемијско испитивање открива дезмин или ћелије позитивне на хумани мишићни актин код примитивног рабдомиосаркома.

Примитивни неуроектодермни тумор (PNET)

Изглед PNET на светлосном микроскопу може бити од недвосмислено неуронског са формирањем розета, преко сумње на неуронски развој (розетоидни или органоидни облик), ка неспецифичном (лобуларна или алвеоларна структура) и сличног Јуинговом саркому (тракаста ћелијска организација). Цитолошки, PNET показује више варијација него конвенционални Јуингов сарком. Ћелије с обилатом, понекад ружичастом цитоплазмом су честе а степен митоза је висок. Имунохистохемијски, већина тумора има различит број ћелија позитивних на неурон-специфичну енолазу (NSE), а код извесних могу постојати ћелије позитивне на протеин S-100.

Неурофиламентни протеини (NFTP) могу некад да буду позитивни код PNET, али су позитивни и код рабдомиосаркома. Дефинитивни имунохистохемијски критеријуми за PNET још нису утврђени. Ултраструктурне одлике PNET укључују варијабилно развијене цитоплазматске наставке са неуросекреционим гранулама. Неуросекреционе грануле су променљивог броја, али су обично разуђене и налазе се у цитоплазматским наставцима или на периферији цитоплазме. PNET показује боље развијене међућелијске везе него Јуингов сарком, као и промене у величини и облику ћелија и њихових једара. Диференцијална дијагноза PNET укључује Јуингов сарком, малигни лимфом, примитивни сарком округлих ћелија, рабдомиосарком и неуробластом. Рабдомиосарком показује цитоплазматске филаменте и недостатак цитоплазматских наставака на електронској микроскопији. Имунохистохемијски, откривају се мишићни показатељи актина, дезмина, односно миоглобина. С обзиром на то да се рабдомиосарком може бојити с антителима против NSE, S-100 протеина и NFTP, неуронски показатељи код тумора округлих ћелија не морају да упућују на неуроектодермно порекло, те треба укључити и бојења на мишићне показатеље. Иако је клиничка слика PNET и неуробластома обично довољна да се елиминише конфузија, понекад је неопходна хистолошка диференцијација. Неуробластом је обично више диферентован од PNET, али слабо диферентован неуробластом показује светлосномикроскопске и електронмикроскопске особине сличне PNET. Антитела против антигене детерминанте HLA класе I (анти-b2 микроглобулин) одликују PNET и многе друге туморе, али не и слабо диферентован неуробластом, а може се користити као показатељ разлика. Такође HBA-71 је уочен код PNET, али не и код неуробластома. При анализи свежег ткива ова разлика се може потврдити високим нивоом c-тус генске експресије и типичном реципрочном (11; 22) транслокацијом код PNET.

Нетипични Јуингов сарком

Термин „нетипични Јуингов сарком” обухвата све облике болести које је тешко класификовати као конвенционални Јуингов сарком услед ћелијског плеоморфизма, високог митотског индекса, односно неконзистентне организације ћелија (лобуларна, органоидна или алвеоларна) на светлосном микроскопу. Дијагноза се обично постави када се на микроскопу уочи облик који упућује на PNET, што се не може потврдити даљим ултраструктурним (изостанак продужетака цитоплазме) и имунохистохемијским (позитивност на NSE, односно S-100) испитивањима. Уопштено гледајући, туморске ћелије имају разређенији садржај органела него што се то очекује и кратке цитоплазматске изданке.

Примитивни сарком кости округлих ћелија

Термин „примитивни сарком кости округлих ћелија” је искоришћен да би се описала група тумора који на светлосном микроскопу имају изглед сличан оном који се уочава код Јуинговог саркома, али с различитим ултраструктурним особинама. Састоји се од овалних ћелија које показују плеоморфизам, имају обилну ружичасту или светлу цитоплазму, изражене нуклеолусе и грубу структуру једарног хроматина. За разлику од нетипичног Јуинговог саркома, код ових тумора постоји ванћелијски мукоидни или хијалинизовани матрикс, односно васкуларна схема (структура слична ендотелиому или хемангиоперцитому). Имунохистохемијска испитивања су негативна за дезмин, хумани мишићни актин и фактор VIII и само су понекад позитивна за NSE и S-100 протеин.

У диференцијалној дијагнози Јуинговог саркома у обзир долазе: остеомијелитис, лимфом, мезенхимни хондросарком, еозинофилни гранулом (хистиоцитоза) и остеосарком.

ЛЕЧЕЊЕ

Амерички патолог Џејмс Јуинг (*James Ewing*; 1866-1943) је још 1921. године приметио да саркоми кости малих ћелија реагују на радијум-импланте, за разлику од остеосаркома. Током следећих педесет година лечење Јуинговог саркома је подразумевало локално хируршко, односно зрачно лечење, али је оно код већине болесника било неуспешно. Основна препрека излечењу била је немогућност контроле удаљеног ширења болести. Мање од 10% болесника лечених због Јуинговог саркома је пре развоја адјувантне хемиотерапије имало петогодишње преживљавање. Најранија испитивања адјувантне хемиотерапије у лечењу Јуинговог саркома почела су средином шездесетих година 20. века. Хусту (*Hustu*) и сарадници из Дечје истраживачке болнице „Свети Јуда” (*St. Jude Children's Research Hospital*) и Џонсон (*Johnson*) и Померос (*Pomeroz*) из Националног института за рак (*National Cancer Institute – NCI*) у Сједињеним Америчким Државама приказали су да адјувантна

хемиотерапија има потенцијал за лечење болесника оболелих од Јуинговог саркома. Развој мултимодалног лечења болести током последњих 30 година довео је до очекивања да око 50% болесника с локализованим тумором може бити излечено. Ипак, излечи се мање од једне трећине болесника с метастатском болешћу при постављању дијагнозе и уз примену најинтензивнијег режима лечења. У студијама *NCI*, болесници са *PNET* и примитивним саркомом кости округлих ћелија су одговорили на терапију на сличан начин као и болесници с Јуинговим саркомом. Иако се локална и системска терапија могу независно разматрати, оне су међусобно јасно зависне у смислу да системска хемиотерапија може побољшати степен локалне контроле болести, а неуспех контроле локализоване болести обично води ка удаљеним рецидивима болести. Успешно лечење болесника с Јуинговом породицом тумора захтева примену поливалентне хемиотерапије као допуне лечењу зрачењем, односно хируршком лечењу примарног тумора. Већина болесника с метастатским променама у време постављања дијагнозе болести добро одговара на терапију која је примењена код болесника с локализованим болешћу, али метастатска болест је углавном само делимично контролисана или долази до рецидива [20-26].

Локална контрола болести – лечење зрачењем

Степен локалне контроле болести зрачењем као првим избором лечења је био 55-90%. Ова разноврсност је повезана не само с актуелним разликама у локалном лечењу болести, већ и са начином на који се врши процена локалног рецидива у периоду системског ширења болести. Фактори који утичу на локалну контролу су зависни и од тумора и од начина лечења. Познати фактори који зависе од тумора укључују величину лезије при постављању дијагнозе и њену локализацију. Тумори већи од 8 до 10 *cm* у пречнику и тумори централног (аксијалног) скелета, попут карличног прстена, показују већи степен неуспеха локалне контроле болести. Техника радиотерапије је такође од утицаја на локалну контролу болести. У периоду пре примене *CT* и *MR* било је изузетно тешко одредити степен мекоткивне проширености болести (нарочито код аксијалних лезија) и бити сигуран да је и то подручје тумора било укључено у поље радиотерапије. Данашњи минимални стандарди лечења подразумевају мегаволтажну опрему и компјутеризовано планирање терапије у центру са великим искуством за лечење ове болести. Поље зрачења треба да захвати изворну туморску лезију и границе (ивице) околног ткива. Терапија се примењује у фракцијама од 1800 до 2000 *cGy* пет дана у недељи, а прекиде треба избегавати кад год је то могуће.

Требало би у обзир узети да се већи део мекоткивне компоненте тумора повлачи током индукционе хемиотерапије, те се планови радиотерапије праве на основу *CT* и *MR* испитивања пре почетка хемиотерапије. Скорашње студије (*Pediatric Oncology Group* – *POG*) су показале да за локалну контролу ту-

мора није значајно да ли се зрачи цела кост или само поље које укључује захваћену кост и околну мекоткивну компоненту тумора, означену на налазу *CT* и *MR* пре хемиотерапије, са граничном зоном од 2 *cm*. Класичне препоручене дозе су укључивале 4000-4500 *cGy* примењене на целу кост са додатном дозом (“*booster*”) на место примарног тумора, чиме се доза повећава на 5000-6000 *cGy*. У студијама је показано да су укупне дозе испод 4500 *cGy* повезане са нижим степеном локалне контроле болести, а, с друге стране, нису поуздани подаци да постоји већи степен контроле са дозама од 4500 до 6000 *cGy* и већим од 6000 *cGy* за веће лезије. У последње време испитивања у *St. Jude Children’s Research Hospital* су показала обећавајуће резултате у контроли примарних лезија мањих од 8 *cm* и код којих постоји резидуална микроскопска болест после хемиотерапије. У првој Међугрупној студији о Јуинговом саркому (*Intergroup Ewing’s Sarcoma Study* – *IESS*) степен локалне контроле болести је био 89%. Студија је окончана 1978. године, пре рутинске примене *CT* и *MR*, а резултати су показали низак степен локалне контроле болести. У последњој *POG* студији, у којој је протокол подразумевао реevaluацију примарног тумора техникама *CT* и *MR*, и у неким случајевима биопсијом, степен локалне контроле болести је био 76% за три године. Тренутне препоруке *IESS* за болеснике с великим резидуалним тумором су 4500 *cGy* са 1080 *cGy* појачане дозе, а за оне са микроскопском резидуом тумора препорука је 4500 *cGy* са 540 *cGy* додатне дозе. Није препоручена зрачна терапија за оне болеснике код којих не постоје знаци микроскопски резидуалног тумора после хируршке ресекције. Зрачење се и даље примењује код тумора локализованих на местима где је тотална ресекција неизводљива, када је функционални дефицит неприхватљив за болесника и када се после хируршке ресекције добију незадовољавајуће, контаминирание границе. Ретроспективне студије су показале да је код болесника који су примили дозу зрачења од најмање 6000 *cGy* инциденција секундарних тумора била 20%, док је код болесника који су примили 4800-6000 *cGy* инциденција секундарних тумора била 5%. Код болесника који су озрачени са мање од 4800 *cGy* није дошло до настанка секундарног тумора.

Локална контрола болести – хируршка ресекција

Разочарање резултатима локалне контроле болести зрачењем на одређеним локацијама (аксијални скелет) и развој нових техника реконструктивне хирургије довели су до обнављања ентузијазма за хируршки приступ у контроли примарног тумора. Код већине болесника тумор се јавља у осовинском скелету или на костима где је отежана ресекција, тако да је, историјски посматрано, мало болесника узимано у обзир за хируршко лечење, како би се ресекцијом постигла локална контрола болести и сачувала функција екстремитета. Откривено је да иницијални одговор на хемиотерапију може омогућити потпуно одстрањење претходно нересектабилне лезије. У познатом онколошком центру Меморијал „Слоан Кете-

ринг” (*Memorial Sloan Kettering*) приступ великим лезијама у аксијалном скелету подразумева хемиотерапију која је праћена умереним дозама локалног зрачења, а потом се врши ресекција тумора.

Насупрот наведеном, студија *Pediatric Oncology Group – Children’s Cancer Group (CCSG)* препоручује хируршку ресекцију после индукционе хемиотерапије, а пре радиотерапије. Основна дилема код постхемиотерапијског хируршког приступа произлази из потребе за ревизијом концепта потпуне ресекције. Историјски гледано, „потпуна ресекција” је подразумевала ексцизију целог туморског ткива са хистопатолошки потврђеним негативним границама ресекције. Ресекција урађена после хемиотерапијског одговора не обухвата првобитне границе тумора, већ измењене границе после примењене хемиотерапије. Тако, постоји могућност да заостану микроскопске резидуе тумора пошто се лезија ретражује око њеног центра. Ово не мора да буде разлог за бригу уколико се после операције примени радиотерапија. Уколико је постхемиотерапијска ресекција „потпуна” и нема примене радиотерапије, сматра се да границе постхемиотерапијски дају исту поузданост нивоа локалне контроле као и негативне границе *de novo*. Иако су многе студије показале боље резултате код болесника код којих је примењена хируршка ресекција као главни метод њихове локалне контроле болести, и даље је тешко потврдити допринос хируршког поступка на преживљавање болесника. Болесници који су кандидати за хируршку ресекцију могу имати повољне прогностичке факторе, као што је мали тумор на дисталним локацијама. Изузетно је тешко, ако не и немогуће, направити студије за проспективну анализу улоге хируршког лечења у локалној контроли Јуинговог саркома услед хетерогености болести, броја биолошких и терапијских променљивих вредности, као и невољности хирурга да укључе болеснике у студије како би се потврдио њихов хируршки приступ. Постоји много ситуација у којима хируршко лечење представља примарни начин локалне контроле болести: лезије на ребрима које се могу ресецирати *en bloc* с јасном границом околног нормалног ткива, примарни тумори на костима доступним ресекцији, попут клавикуле, тела скапуле, малих добро ограничених промена на илијачној кости, проксимална фибула, и тумори на костима екстремитета код деце где зрачна терапија може захватити једну од већих зона раста. Компликовани хируршки поступци који могу довести до продужених периода без хемиотерапије су контрапродуктивни. Хируршка аблација примарног тумора код већине болесника треба да буде одложена до завршетка индукционе хемиотерапије. Овим се омогућава почињање системске терапије уз смањење мекоткивне компоненте тумора за више од 50% код најмање 85% болесника. Патолошки преломи су традиционално били индикација за ампутацију. Могуће је лечити болесника с патолошким преломом индукционом хемиотерапијом, како би се омогућило зарастање кости пре примене радиотерапије. Локална терапија не би требало да је приоритет или у сукобу са системском терапијом за превенцију метастатске болести.

Системска контрола болести – хемиотерапија

Испитивања са циклофосфамидом (C), актиномицином D (A) и винкристином (V) у раним шездесетим годинама 20. века показала су активност против Јуинговог саркома, чиме је почела примена ових лекова у комбинацији као адјувантна терапија. Код већине болесника који су лечени овом комбинацијом цитостатика болест је била под контролом две године или дуже. С обзиром на то да је пре овог периода било изузетно ретко да се код болесника не јаве рецидиве болести после две године од постављања дијагнозе, сматрало се да хемиотерапија има повољан утицај на ток болести.

Током седамдесетих година откривена је активност доксорубина и он је укључен у протокол адјувантне терапије у многим институцијама. Године 1973. национална студија *IESS I* је започета у САД кроз сарадњу три мултиинституционалне групе (*CCSG, Southwest Oncology Group* и *Cancer and Leukemia Group B*), а њихов циљ је био испитивање вредности адјувантне терапије. Болесници су насумице изабрани у групу која је примала VAC и у групу без хемиотерапије. После шест месеци од почетка студије, пошто је код два од три болесника без хемиотерапије дошло до рецидива, формиране су три групе у студији: болесници који примају само VAC, болесници који примају VAC и доксорубин и болесници који примају VAC и билатералну плућну радиотерапију. Зрачење је било примарни модалитет локалне контроле болести, при чему су болесници примали 4500-5500 cGy на целу кост уз додатну дозу од 1000 cGy на месту примарне лезије у фракцијама од по 200 cGy са пет фракција недељно. Болесници у групи билатералне плућне радиотерапије су примали 1500-1800 cGy за оба плућна крила. Зрачна терапија на примарну лезију је почела у првој недељи лечења истовремено с адјувантном хемиотерапијом. Неколико важних закључака је изведено из ове студије (*IESS I*): лечење са VAC и доксорубицином је било ефикасније него лечење са VAC уз зрачење плућа, које је, пак, боље од самосталне примене VAC (двогодишње преживљавање је код ових болесника било 74%, 58% и 35%); болесници с примарним тумором карличног прстена су имали значајније лошију прогнозу од болесника с примарном лезијом на другом локацијама; болесници лечени хемиотерапијом у тронедељним интервалима су имали нижу стопу рецидива од болесника лечених сваких шест недеља, чиме је приказан позитиван ефекат повећања „дозе интензитета” (количина лека примењеног по јединици времена); неуспех лечења локално је био 12%, а на плућима и костима по 42%. Резултати су скоро осавремењени, чиме је потврђена супериорност VAC-доксорубин режима. Петогодишње преживљавање без знакова рецидива болести било је 60% за болеснике који су примали VAC и доксорубин, 44% за болеснике који су примали VAC и радиотерапију плућа и 24% за болеснике који су примали само VAC. У другој *IESS* студији болесници с јасном метастатском болешћу при дијагнози су такође лечени протоколом VAC-доксорубин. Болесници су добијали зрачну терапију за примарну и метастатску лезију, укључујући плућа. Код 31 болесника од 44 одговор на зрачење и хемиотерапију

је био потпун, укључујући 12 од 14 болесника с примарним тумором на ребрима и плеуралним ефузијама. Код 17 болесника (12 са примарном ребарном лезијом) од 44 није било знакова болести. Петогодишње преживљавање је било 30%. Млади и болесници с примарном лезијом на ребрима су имали бољу прогнозу. Од 1978. до 1982. године 214 болесника с локализованим Јуинговим саркомом је укључено у *IESS II*, која је испитивала високодозну интермитентну хемиотерапију наспрам умеренодозне континуиране хемиотерапије са *VAC* и доксорубицином. Ова студија је показала значајну предност стопе преживљавања у прилог високодозној терапији. Код само 9% болесника дошло је до неуспеха локално а три болесника су умрла услед кардиотоксичности. Надгледање 107 болесника на *NCI* од 1968. до 1980. године показало је стопу преживљавања од 37% за пет година, 35% за 10 година и 33% за 15 година код болесника с локализованим тумором и 2% петогодишњег преживљавања код испитаника оболелих од клинички очигледне метастатске болести при постављању дијагнозе. Ови резултати потврђују чињеницу да је излечење реалност за велики број болесника с локализованим обликом Јуинговог саркома.

Стратегије за унапређење системске терапије последњих година откриле су нове хемиотерапијске режиме *VAC* и доксорубицина, озрачивање целог тела са трансплантацијом аутологне костне сржи и примену ифосфамида и етопозиде у лечењу. Осетљивост Јуинговог саркома на радиотерапију је довела до ентузијазма за истраживање примене зрачења целог тела као адјувантне терапије. Од 1983. до 1986. године болесници с лошом прогнозом (метастатска болест, аксијална лезија, проксимална примарна лезија) су лечени интензивном *VAC*-доксорубицин и локалном зрачном терапијом. По завршетку ове терапије болесници су примали 800 *cGy* зрачења целог тела (у две фракције током дана), циклус *VAC*-доксорубицин и инфузију аутологне костне сржи. Потпуни одговор на хемиотерапију и зрачење су постигнути код 30 од 31 болесника. Иако су прелиминарни резултати били охрабрујући, дуже надгледање болесника је показало изостанак болести током три године код око 50% болесника с локализованим тумором и код само 20% болесника с метастатском болешћу. Четворогодишње преживљавање (без локалне прогресије болести) за све болеснике који су углавном лечени радиотерапијом за локалну контролу болести било је 74%. Да ли је до неуспеха дошло услед резистенције резидуалног тумора или услед реинфузије туморских ћелија с аутологном костном сржи за сада није познато. Резултати ових истраживања су оставили мало наде за даље коришћење зрачења целог тела као системског процеса у лечењу Јуинговог саркома. Добар одговор код две трећине болесника с рекурентним Јуинговим саркомом уз примену ифосфамида (*I*) и етопозиде (*E*) био је мотив за извођење студије о комбинованој примени *IE* са *VAC* и доксорубицином. Две европске студије су укључиле ифосфамид у лечење Јуинговог саркома. Немачка педијатријска онколошка студија *Cooperative Ewing's Sarcoma Study (CESS 86)* је известила о повећању трогодишњег преживљавања болесника лечених приме-

ном *VAI*-доксорубицин режима за разлику од режима *VAC*-доксорубицин, који је коришћен у *CESS 81*. Резултати су поређени с историјским контролама које су лечене са мање агресивном хируршком терапијом и мање системски контролисаном радиотерапијом. Француско удружење онколошких педијатара (*French Society of Pediatric Oncology*) је известило да нема користи од замене циклофосфамида са ифосфамидом. Гранулоцитно-моноцитни фактор стимулације колонија (*GM-CSF*) је укључен у лечење ради смањења степена и трајања неутропеније у протоколу *VAC*-доксорубицин-*IE*. Разлог је тај што *IE* комбинација изазива фебрилност и неутропенију код више од 50% болесника, што је довело до одлагања лечења и смањеног „дозног интензитета”.

ЗАКЉУЧАК

У раду је приказан дијагностички протокол за благовремено откривање тумора Јуингове породице. Такође су дате препоруке за лечење болесника с овим обољењем којих се треба придржавати ради продужења периода преживљавања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevanović V. Ewing sarkom kod dece: prognoza bolesti u zavisnosti od epidemioloških karakteristika tumora i načina lečenja [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet; 2003.
2. Stevanović V, Vukašinović Z. Ewing's sarcoma in children: prognosis due to epidemiology features and treatment options. 4th CEOC. Cavtat-Dubrovnik; 2002. p.050.
3. Stevanović V, Vukašinović Z. Ewing's sarcoma in children: prognosis due to epidemiology features and treatment options. XXII World Congress SICOT/SIROT. San Diego; 2002. p.2413.
4. Stevanović V, Vukašinović Z, Stevanović G. Ewing's sarcoma in children: prognosis due to epidemiological features and the method of treatment. Acta Chir Orthop Traumatol Čechosl 2004; 71(Suppl 1):VA/24.
5. Tanasković B, Jovanović V, Vukašinović Z, Aleksić V, Matić D. Neki redi maligni tumori lokomotornog aparata u registru „Banjica”. XXVI kancerološka nedelja. Beograd; 1989. p.120.
6. Mitrović M, Sbutega B, Tanasković B, et al. Primary and secondary malignant bone and soft tissue tumors. Research in Cancer Epidemiology. Lyon: WHO; 1991. p.1138.
7. Hense HW, Ahrens S, Paullusen E, et al. Deskriptive Epidemiologie der Ewing Tumore. Analysen ser deutschen Patienten von EI CESS 1980-1997. Klin Padiatr 1999; 211(4):271-5.
8. Bacci G, Ferrari S, Rosito P, et al. Sarcoma di Ewing dell osso. Studio anatomico-clinico di 424 casi. Minerva Pediatr 1992; 42(7-8):345-59.
9. Tanasković B, Mitrović M, Atanacković M, Sbutega B, Đorđević M, Vukašinović Z. Epidemiološke, kliničke i terapijske karakteristike primarnih malignih tumora kosti i mekih tkiva. XXII kancerološka nedelja. Beograd; 1985. p.30.
10. Vukašinović Z, Tanasković B, Jovanović V, Špika I, Matić D. Epidemiološke karakteristike Ewing sarkoma. XXVI kancerološka nedelja. Beograd; 1989. p.118.
11. Vukašinović Z, Živković Z, Jovanović V, et al. Epidemiologija i razlika u radiološkoj slici Ewing sarkoma u zavisnosti od topografske lokalizacije. XXX kancerološka nedelja. Beograd; 1993. p.116.
12. Vukašinović Z, Jovanović V, Aleksić V, Tanasković B. Ewingov sarkom kao terapijski problem. Libri Oncol 1991; 20:84.
13. Vukašinović Z, Mitrović M, Jovanović V, Tanasković B. Ewing sarkom kao dijagnostički i terapijski problem. XXVIII kancerološka nedelja. Beograd; 1991. p.110.
14. Bjelović M, Vukašinović Z. Ewing sarcoma u ranoj fazi razvoja, analiza „Banjica” registra. Libri Oncol 1991; 20:84.
15. Maygarden SJ, Askin FB, Stegal GP, et al. Ewing sarcoma of bone in

- infants and toddlers. A clinicopathologic report from the Intergroup Ewing's Study. *Cancer* 1993; 71(6):2109-18.
16. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83(7):1107-8.
 17. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999; 86(3):421-8.
 18. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. French Society of Paediatric Oncology: Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001; 85(11):1646-54.
 19. Vukašinić Z, Jovanović V, Tanasković B. Differences of radiological manifestations of Ewing sarcoma due to topographical distribution. *Pediatr Radiol* 1990; 20:394.
 20. O'Connor MI, Pritchard DJ. Ewing's sarcoma. Prognostic factors, disease control, and the reemerging role of surgical treatment. *Clin Orthop* 1991; 262:78-87.
 21. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's sarcoma of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(17):3108-14.
 22. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of the Cooperative Ewing's sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1818-29.
 23. Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer* 1996; 78:892-900.
 24. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(7):1020-33.
 25. Raney RB, Asmar L, Newton WA, et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):574-82.
 26. Ahmed R, Mayol BR, Davis M, et al. Extraskelital Ewing's sarcoma. *Cancer* 1999; 85(3):725-31.

EWING SARCOMA – CURRENT OPINION

Zoran VUKAŠINOVIĆ¹, Vladan STEVANOVIĆ¹, Duško SPASOVSKI², Zorica ŽIVKOVIĆ

¹Institute for Orthopedic Surgery „Banjica“, Belgrade; ²Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade; ³Clinical-Hospital Center “Dr. Dragiša Mišović“, Belgrade

ABSTRACT

Ewing tumor family consists of Ewing tumor of bone, extrasosseous Ewing tumor, primitive neuroectodermal tumor and Askin tumor. All of them share genetic abnormality, reciprocal translocation (11; 22) (q24; q12), and originate from the same primordial stem cell. Ewing tumor is the most common form, found in 60% of cases. It is the second primary malignant bone tumor. Localized lesion is found in nearly 80% and metastatic disease in 20% of cases. Patients present mostly due to pain and palpable tumefaction, and pathological fracture as the initial problem develops in long bones. Ewing tumor can develop in virtually any bone of the body and in extrasosseous localizations as well, while localization in the extremities occurs in 50% of patients. Head or neck localizations are extremely rare. Paraspinal, retroperitoneal or deep pelvic tumor localization is manifested by back pain. Systemic symptoms are also

present, commonly fever or weight loss, which often indicates the presence of metastatic disease with predominant invasion of lung, bone and bone marrow. Multimodal chemotherapy with local radiation and/or surgical resection is the best way of modern treatment. Distal parts of extremities and axial skeleton are good prognostic features, while proximal parts, pelvic girdle, metastatic disease and low index of postchemotherapeutic necrosis are associated with poor outcome.

Key words: Ewing tumor family

Zoran VUKAŠINOVIĆ
 Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“
 Mihajla Avramovića 28, 11040 Beograd
 Tel.: 011 666 447
 E-mail: zvukasin@beotel.yu