

Léčba Ewingova sarkomu/periferního neuroektodermálního tumoru dospělých

Dagmar Adámková Krákorová¹, Štěpán Tuček¹, Jiří Tomášek¹, Pavel Janíček², Jaromír Černý²

¹Klinika komplexní onkologické péče, LF Masarykovy univerzity a Masarykův onkologický ústav Brno

²1. ortopedická klinika, LF Masarykovy univerzity a FN u sv. Anny v Brně

Komise pro muskuloskeletální tumory (KMST), Brno

Nádory skupiny Ewingova sarkomu/primitivního neuroektodermálního tumoru (ES/PNET) jsou typické pro věkovou skupinu dětí a adolescentů. Devadesát procent pacientů je mladších 20 let. Prognóza je nepříznivá, s 5letým přežitím mezi 55–70 % v případě lokalizovaného, méně než 20 % u metastatického onemocnění. S narůstajícím věkem jsou výsledky léčby ještě méně příznivé. Léčba by měla být vedena na základě rozhodnutí a spolupráce v rámci multioborového týmu. Uvádíme naše zkušenosti s léčbou ES/PNET dospělých pacientů léčených dle protokolů EURO E.W.I.N.G. 99/EWING 2008.

Klíčová slova: Ewingův sarkom/PNET, multimodální léčba, tolerance, přežití.

Therapy for Ewing's Family of Tumours in adults

Ewing's Family of Tumours is most frequently observed in children and adolescent age. 90% of patients are younger than 20 years. Prognosis is unfavourable, with 5-year overall survival from 55 to 70% in localized, not exceeding 20% in primarily metastatic disease. The results of the therapy are getting worse by increasing age. Multidisciplinary treatment planning is mandatory in all cases of this tumor. We introduce our experience with EURO E.W.I.N.G. 99/EWING 2008 protocol in adult patients.

Key words: Ewing's Family of Tumours, multimodal therapy, toxicity, survival.

Onkologie 2012; 6(2): 91–94

Úvod

Mezi nádory skupiny Ewingova sarkomu (z anglického Ewing's Family of Tumours) patří Ewingův sarkom, primitivní neuroektodermální tumor (PNET), Askinův tumor hrudní stěny a atypické Ewingovy sarkomy. Tyto jednotky se od sebe liší pouze různým stupněm neurální diferenciace. Histogeneze i biologické vlastnosti jsou stejné. Jde o nádor neurogenního původu. Ve většině případů je primárně postižena kost, vzácně může vyrůstat z měkkých tkání, literární data hovoří o 11–24% z celkového počtu případů (1).

ES/PNET je typickým nádorem dětí, adolescentů a velmi mladých dospělých s vrcholem

výskytu mezi 15.–19. rokem. Devadesát procent pacientů je mladších 20 let (obrázek 1). U pacientů starších 40 let věku se ES/PNET vyskytuje zřídka (1, 2), v klinické praxi však vidáme pacienty starší 50 let (obrázek 2).

Incidence 3 mil/rok je nejvyšší v západní Evropě, USA a Novém Zélandu proti výrazně (až 9x) nižší incidenci například v Africe (2).

Typické pro ES/PNET jsou vysoká biologická aktivita a časná diseminace hematogenní cestou s predilekcí do plic (38%), kostí (31%), kostní dřeně (11%), vzácně mozku či jiných lokalizací (1). Až třetina pacientů má vzdálené metastázy v době stanovení diagnózy (1, 2).

Časté je rovněž lokoregionální šíření s prorůstáním do okolních tkání, především v oblasti hrudní stěny a plochých kostí. ES/PNET je nádor chemo a radiosenzitivní.

Diagnostika

Základním zobrazovacím vyšetřením je po zhodnocení anamnézy a klinickém vyšetření stále prostý rentgenový (rtg) snímek postižené oblasti. Charakteristická je kostní destrukce s neostře ohraničenými okraji, je možná rovněž paralelní „cibulovitá“ periostální lamelace až nadzvednutí periostu v podobě Codmanova trojúhelníku.

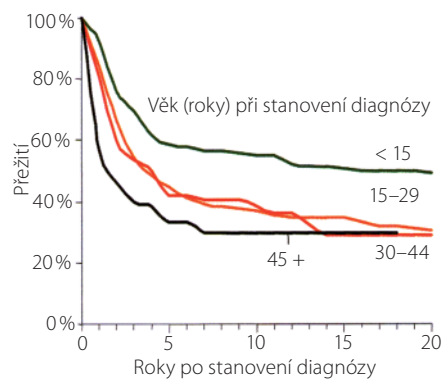
Obrázek 1. ES/PNET femuru



Obrázek 2. MR – ES femuru s patologickou frakturou a rozsáhlou měkkotkáňovou složkou



Obrázek 3. Přežití pacientů s Ewingovým sarkomem v závislosti na věku, USA 1975–2000 (1, 2)



Již na prostém rtg snímku může být viditelné postižení měkkých tkání. S tímto nálezem by měl být pacient odeslán na specializované pracoviště, kde je provedena histologická verifikace cestou probatorní excize s odběrem dostatečného množství materiálu k mikroskopickému, imunohistochemickému, cytogenetickému a molekulárně biologickému vyšetření.

Zcela specifickým nálezem pro ES/PNET je průkaz translokace mezi chromozomem 11 a 22 (t11/22, q24, q12), vzácněji mezi chromozomem 21 a 22 a jinými (7/22, 17/22). Senzitivita při použití RT-PCR je až 95%. Tato translokace vede k juxtapozici genu EWS na chromozomu 22 a genu LFI-1 na chromozomu 11 s výslednou produkcí chimérického proteinu s transkripčními vlastnostmi (1, 3, 4).

Morfologicky jde o nádor z „malých, modrých buněk“.

Po histologickém potvrzení diagnózy je doplněno CT, lépe MR primárního nádoru, CT plic, scintigrafie skeletu, sonografie břicha, v současné době i pozitronová emisní tomografie (PET), trepanobiopsie na cytologické a cytogenetické vyšetření. Další doplňující vyšetření pak s ohledem na plánovanou léčbu včetně hodnoty alkalické fosfatázy (ALP), laktát dehydrogenázy (LD), neuronspecifické enolázy (NSE).

Léčba a prognóza

Současné léčebné protokoly se lehce liší v Evropě a USA. Od roku 2000 byla v Evropě léčba vedena dle protokolu EURO E.W.I.N.G. 99, z něhož vychází recentně používaná verze EWING 2008. Protokol je určen pacientům do 50 let věku. Indukční fáze chemoterapie (vin-kristin, ifosfamid, adriamycin, etoposid – VIDE) je jednotná po všechny pacienty. Následuje léčba lokální s preferencí léčby chirurgické nad zářením a stratifikace další léčby dle prognostických faktorů. Konzolidační léčba sestává z chemoterapie, v indikovaných případech doplněné ozařováním. U vysoce rizikových pacientů s negativními prognostickými faktory je léčba doplněna vysokodávkovanou chemoterapií s následnou transplantací periferních hemopoetických kmenových buněk (PBSC). Součástí nové verze je i léčba udržovací.

Před zavedením systémové léčby cytostatiky byla metodou volby léčba chirurgická nebo léčba zářením s 5letým přežitím kolem 22% v případě lokalizovaného onemocnění (1), kolem 11% bez ohledu na primární rozsah onemocnění (3).

V současné době dlouhodobě přežívá při lokalizované formě onemocnění až 70% dětí do 15 let a přes 50% adolescentů a mladých dospělých do 25, resp. 29 let (1, 2). Se stoupajícím věkem pacientů úspěšnost léčby klesá (obrázek 3).

Prognóza pacientů s metastatickým onemocněním v době stanovení diagnózy zůstává nadále tristní, 5 let se dožívá do 30% pacientů s nálezem pouze plicních ložisek, při postižení skeletu nebo kostní dřeni pak méně než 10% pacientů. Navíc až čtvrtina pacientů s původně lokalizovanou formou nemoci má detekovatelné mikrometastázy v kostní dřeni, jejich 2leté přežití bez známek onemocnění činí jen 53% proti 80% u pacientů s negativním nálezem ve dřeni (4).

Léčba relabujícího i primárně metastatického onemocnění je neuspokojivá. Může navodit remisi onemocnění, nicméně klinicky nedetekovatelná minimální reziduální choroba je ve většině případů příčinou dalšího relapsu onemocnění v mediánu 1–2 let od ukončení léčby.

Charakteristika souboru pacientů

Při léčbě pacientů s ES/PNET naše pracoviště dlouhodobě úzce spolupracuje s Klinikou dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno, kam jsme dříve předávali k léčbě všechny pacienty do 30 let věku. Po změnách kritérií ze strany plátce léčebné péče se v posledních letech pohybuje tato hranice kolem 25. roku věku pacienta.

V období od srpna 2006 do června 2011 je na našem pracovišti léčeno a sledováno **18 pacientů s ES/PNET dospělého věku**. Soubor tvoří 4 ženy a 14 mužů **s mediánem věku 40 let, v rozmezí 23–56 let v době stanovení diagnózy** (tabulka 1).

Z 18 pacientů mělo 13 (72%) onemocnění lokalizované a 5 pacientů (28%, 2 ženy, 3 muži) onemocnění metastatické.

Z hlediska primární lokalizace šlo v 8 případech o končetinový nález (femur, tibia, fibula, calcaneus). Ve 2 případech byla postižena hrudní stěna, v obou případech s primárně metastatickým postižením. V jednom případě šlo o postižení pánve a v jednom případě bederní páteře s lokoregionálním šířením do křížové kosti a páteřního kanálu.

Extraskelální lokalizaci postižení mělo 6 pacientů (33,3%).

Z 18 pacientů bylo celkově 5 primárně opeřováno většinou v okresních nemocnicích a na naše pracoviště byli odesláni až na základě histologického vyšetření, ve všech případech s více než 2měsíčním odstupem od chirurgického výkonu. Pouze u dvou pacientů šlo o primárně radikální chirurgický výkon (resekce, amputace).

Cytogenetické vyšetření nádorové tkáně bylo dostupné u 13 pacientů, v 85% s průkazem translokace t (11,22 nebo 21,22). Kostní dřev v době stanovení diagnózy byla vyšetřena u všech 18 pacientů. Metodou RT-PCR byla zachycena pozitivita u 2 ze 13 (15%) vyšetřených pacientů s lokalizovaným onemocněním, u 4 z celkově 5 vyšetřených se vzdálenými metastázami. Pacienti s pozitivitou nálezu byli rebioprováni po dokončení indukční chemoterapie, rovněž byly metodou RT-PCR vyšetřeny štěpy periferních kmenových hemopoetických buněk (PBSC).

Léčba

Pacienti byli léčeni v souladu s protokolem EURO E.W.I.N.G. 99, od konce roku 2010 pak dle nové verze EWING 2008, celkem 6 cykly indukční fáze chemoterapie režimem VIDE. Následovalo zhodnocení léčebné odpovědi.

Lokální kontrola primárního nádoru: radikální chirurgický výkon byl proveden celkově u 9 pacientů (z toho u dvou pacientů primárně) s lokalizovaným onemocněním. V jednom případě došlo ke kompletní remisi klinicky i dle zobrazovacích metod, ve 3 případech nebyla radikální resekce možná (hrudní stěna, LS páteř, extraskelální lokalizace).

Amputace v případě končetinového postižení byla provedena ve 3 z 8 případů, v jednom případě šlo o primární amputaci v době stano-

Tabulka 1. Soubor pacientů

Počet pacientů	18 (14 mužů, 4 ženy)
Medián věku	40 let (rozmezí 23–56 let)
Lokalizované onemocnění	13 (72%)
Metastatické onemocnění	5 (28%, 2 ženy, 3 muži)
Lokalizace	Končetiny 8 (femur 4; tibia 2; fibula 1; calcaneus 1) Hrudní stěna 2 Pánev 1 LS páteř 1 Extraskelétální 6
Lokální léčba	Radikální operace 9 Pooperační radioterapie 7 Radioterapie bez operace 9
4leté přežití	Lokalizované onemocnění 92% Metastatické onemocnění 0% Všichni 66%
4letý EFS	61%
Úmrtí	Toxicita 1 Progrese onemocnění 4

vení diagnózy na okresním pracovišti, v jednom případě byla nutná amputace ve druhé době po původně končetinu šetrícím výkonu pro vznik chronické lokální komplikaci rány.

Histopatologické hodnocení nekrotických chemoterapií bylo provedeno u všech 7 operovaných pacientů. Pouze ve dvou případech šlo o dobrou odpověď na indukční chemoterapii (nad 90% nekrotických), v rozmezí 40–100%. Tři pacienti s nadále inoperabilním nálezem byli po ukončení indukční chemoterapie bioprováni z důvodu stanovení dávky následné radioterapie, všichni tři hodnoceni rovněž jako „poor responder“, s nekrotickými v rozmezí 50–75%.

Vyjma dvou pacientů s dobrou odpovědí na chemoterapii byli všichni ostatní zajištěni pooperační radioterapií.

Z 18 pacientů byla v 6 případech v rámci konzolidační léčby aplikována **vysokodávkovaná chemoterapie** Busulfan/Melfalan (BU-Mel), v jednom případě při plicním postižení, v jednom případě při inoperabilním, nicméně limitovaném postižení skeletu a po normalizaci nálezu v kostní dřeni, ve 4 případech při špatné odpovědi na chemoterapii. Jeden pacient tuto navrhanou léčbu odmítl. **Z 18 pacientů bylo 10** pacientů léčeno v rámci konzolidační léčby **chemoterapií** (vinkristin, actinomycin D, ifosfamid/cyklofosfamid – VAI/VAC) **a radioterapií**. U 1 pacienta nebylo možno indikovanou radioterapii podat pro dlouhodobou píštěl v operační ráně, byl léčen v rámci konzolidace **samotnou chemoterapií** stejně jako 1 pacient po resekci s nálezem totálně nekrotické nádorové tkáně.

Z podskupiny 6 pacientů s extraskelétální lokalizací byl ve 4 případech nádor odstraněn chirurgicky radikálně, v jednom případě subto-

álně, v jednom případě nebylo možno primární nádor po indukční terapii detekovat. Všichni pacienti s extraskelétální lokalizací byly zajištěni ozařováním.

Technika ozařování včetně podaných dávek odpovídala léčebnému protokolu (45–54 Gy).

Výsledky

V průběhu indukční chemoterapie režimem VIDE došlo k výrazné lokoregionální progresi u jednoho pacienta (femur, 53 let) z celkového počtu 18 pacientů. Pacient byl dále léčen amputací končetiny (55% nekrotický), konzolidační chemoterapií a žije nyní 5 let od stanovení diagnózy bez známek onemocnění.

Všichni pacienti s lokalizovaným onemocněním a negativním nálezem ve dřeni žijí bez známek nemoci, rovněž jeden pacient s iniciálně pozitivním nálezem ve dřeni s následnou negativizací po indukční fázi chemoterapie dosud žije v kompletní remisi (CR).

Z podskupiny 6 pacientů s extraskelétálním postižením žije 5 pacientů bez známek relapsu. Pacient po subtotální resekci zemřel 21 měsíců od stanovení diagnózy na systémovou progresi onemocnění, vysokodávkovaná chemoterapie nebyla indikována pro věk a komorbiditu.

Z celkového souboru žije nyní **11 pacientů (61%) v 1. CR a jeden pacient ve 2. CR**, s mediánem sledování 3,5 roku (6 měsíců–5 let).

Pacient žijící ve 2. CR trávající dosud 15 měsíců měl zjištěnou solitární plicní metastázu s nálezem nádorového embolu v okolí 24 měsíců po dosažení 1. CR. Následný chirurgický výkon byl radikální.

Jeden pacient žije s prozatímní stabilizací primárního nádoru i metastatických ložisek ve skeletu.

Dosud **zemřelo 5 pacientů** (28%), z toho jedna pacientka na komplikaci systémové léčby, 5 měsíců od stanovení diagnózy metastatického nádorového onemocnění, které bylo v tomto případě nádorovou duplicitou. Tato pacientka byla o deset let dříve léčena chirurgicky a ozařováním pro mozkový nádor (G II astrocytom).

U jednoho pacienta šlo o vznik lokální recidivy a synchronně systémové diseminace s bezpříznakovým obdobím pouhých 9 měsíců a celkovým přežitím 24 měsíců při léčbě druhé linie (s pozitivním nálezem EWS-FLI v kostní dřeni při jinak lokalizovaném onemocnění, nekrotický 75%, po BU-Mel). Jedna pacientka zemřela na progresi metastatického postižení plic a výskyt sekundárního postižení mozku 26 měsíců od stanovení diagnózy synchronního metastatického plicního onemocnění při paliativní léčbě druhé linie (topotekan/cyklofosfamid – TOPO/CFA).

Ve dvou případech šlo o časnou progresi po ukončení léčby při metastatickém postižení skeletu, kostní dřeni a měkkých tkání dutiny břišní s přežitím 15 a 21 měsíců. V prvním případě byla volena pouze symptomatická terapie, ve druhém případě chemoterapie další linie (TOPO/CFA) s neuspokojivým efektem.

Z původního počtu 13 pacientů s lokalizovaným onemocněním v době diagnózy tedy žije dosud 12 pacientů (11 v 1. CR, 1 ve 2. CR).

Čtyřleté přežití celého souboru činí 66,6%, 4leté období bez známek nemoci (EFS) dosahuje 61%. Doba sledování zatím krátká (medián 3,5 roku, rozmezí 6 měsíců–5 let).

Tolerance léčby

Všichni pacienti měli zajištěn žilní přístup cestou implantovaného portu, standardní protekci růstovými faktory, clotrimoxazolem a antiemetiky. Ve všech případech šlo o maximální snahu o dodržení dávkové denzity léčby.

Indukční chemoterapie VIDE byla tolerována u všech pacientů s očekávanou především hematologickou toxicitou za maximální podpurné terapie. U 9 pacientů (50%) byl i při zajištění růstovými faktory zaznamenán minimálně jednou výskyt febrilní neutropenie (FN), u 5 pacientů trombocytopenie IV. stupně.

V jednom případě došlo k život ohrožující komplikaci. Jednalo se o 50letou pacientku s nádorem hrudní stěny a primárně metastatickým postižením skeletu. Po 3. sérii chemoterapie VIDE došlo k výskytu komplikované FN, navíc s projevy kardiopulmonální nestability a soporózním stavem. I při maximální podpurné terapii došlo po 6 týdnech soporózního stavu k úmrtí na respirační selhání, vše na JIP oddělení našeho pracoviště.

Šlo o pacientku, jež byla 10 let před stanovením diagnózy ES/PNET léčena pro mozkový astrocytom chirurgickou léčbou a radioterapií.

Vyjma hematologické toxicity jsme jiné nežádoucí účinky léčby III. či IV. stupně neznamenali.

Tolerance konzolidační chemoterapie byla velmi dobrá, pouze u jednoho 51letého pacienta s opakovanou trombocytopenií IV. stupně, a to i po redukcí dávek v souladu s protokolem, byla tato léčba předčasně ukončena již 5. sérií z celkově 8 plánovaných podání chemoterapie režimem VA1.

Tolerance léčby zářením (dávky 45–54 Gy dle protokolu) byla uspokojivá, s mírným nárůstem kožní reakce v ozařovaném poli v průběhu konkomitantního podávání chemoterapie (vždy bez actinomycinu D). Radioterapie po ukončené vysokodávkované chemoterapii byla rovněž dobře tolerována.

Diskuze

Dosud publikované výsledky léčby ES/PNET ukazují, že současně se stoupajícím věkem pacientů se výsledky léčby zhoršují (1, 2).

Příčina rozdílných léčebných výsledků u jednotlivých věkových skupin není dosud jasná. Předpokládají se rozdíly v biologickém chování nádoru, rozdíly v metabolismu dětí a dospělých, rozdíly v dodržení výše podané dávky chemoterapie s ohledem na komorbidity pacientů vyššího věku, možné jsou i rozdíly v léčebné péči mezi jednotlivými pracovišti. Rovněž tolerance a toxicita léčby může být na pracovištích dětské a dospělé onkologie hodnocena rozdílně (například odklad léčby či redukce dávek) s následným vlivem na další průběh léčby.

Publikovaná analýza 975 pacientů mezi 8 a 47 lety věku zdůraznila, že pacienti starší 15 let měli signifikantně častěji lokalizaci primárního nádoru v oblasti pánve a objem nádoru větší, šlo tedy o prognosticky méně příznivé formy nemoci. Tato podskupina dosahovala 5leté přežití v 52% ve srovnání s 63% u podskupiny pacientů mladších 15 let (5). Ve studii COG dosáhli mladí dospělí nad 18 let věku 5letého přežití pouze ve 44% a přidání kombinace ifosfamidů s etoposidem nezlepšilo přežití ve skupině pacientů nad 15 let věku (6). V roce 2003 publikovaná analýza výsledků léčby 1426 adolescentů jednoznačně ukázala, že výsledky léčby těchto pacientů léčených mimo pracoviště dětské onkologie jsou horší (7). Reakcí na tato data byla extrapolace pediatrických léčebných protokolů také pro skupinu adolescentů, mladých dospělých a posléze víceméně všech pacientů s ES/PNET. Výsledkem byl vznik používaných protokolů.

Finální výsledky studie s protokolem EURO E.W.I.N.G.99 dosud nejsou k dispozici, nicméně dosud publikované analýzy zdůrazňují, že výsledky léčby dospělých pacientů nad 30, resp. 40 let věku jsou srovnatelné s výsledky léčby u adolescentů či dětí, pokud jsou vedeny dle podobných léčebných protokolů, a to nejlépe na pracovištích pediatrické onkologie (8, 9). To je také jeden z důvodů naší úzké spolupráce s Klinikou dětské onkologie při FN Brno, jak již zmíněno výše.

Důležitým předpokladem optimální léčby pacientů s ES/PNET je centralizace léčby těchto vzácně se vyskytujících onemocnění na specializovaná pracoviště s fungujícím multidisciplinárním týmem, kam by měl být pacient odeslán již při prvním podezření na toto onemocnění. Důležitým faktorem je rovněž navození lokální kontroly nádoru. Italští autoři v Bologni zaznamenali u svého souboru 359 pacientů výskyt lokálního relapsu kolem 10% (10, 11), pražští autoři uvádějí ve svém souboru 56 pacientů ve věku 2–23 let lokální relaps u 8% pacientů (12). Náš soubor starších pacientů je velmi malý, nicméně z 18 pacientů jsme zachytili pouze jeden případ lokální recidivy současně se systémovou diseminací.

U chirurgických resekcí je snaha o výkon maximální radikality s minimem funkčních následků, u výkonu sporné radikality nebo po indukční chemoterapii nadále inoperabilním nádoru má své místo kombinovaná léčba s radioterapií, radioterapie je aplikována i pooperačně při nedostatečné odpovědi na indukční léčbu či v případě paliativního ovlivnění metastatického postižení.

V našem malém souboru pacientů s ES/PNET s mediánem věku 40 let (v rozmezí 23–56 let) jsme u lokalizovaného onemocnění zaznamenali léčebné výsledky srovnatelné zkušenostem zahraničních pracovišť, které uvádějí 5letý EFS mezi 60–75% u dětí, adolescentů a velmi mladých dospělých (AYA) (1, 3, 10). Prognóza našich pacientů s primárně metastatickým ES/PNET je tristní a výrazně horší než data udávaná u pacientů mladších věkových skupin (1, 11), více než 2 roky přežívala z 5 pacientů pouze jedna pacientka s primárně pouze plicním postižením a následnou progresí.

Selhání léčby první linie s relapsem kratším než dva roky od dosažení kompletní remise či s progresí po ukončení léčby signalizuje špatnou prognózu, terapie další linie přináší neuspokojivý efekt. Zatím zkoušená cytostatika (cyklofosfamid/topotekan, etoposid, irinotekan/temozolomid) či začlenění vysokodávkované chemoterapie dosud neznamenaly zásadní přínos (1, 3, 6).

Závěr

Nádory skupiny ES/PNET jsou nádory vysoce agresivní, s výraznou mortalitou a morbiditou.

Nezbytností je centralizace léčby těchto vzácných typů nádorů, zázemí multidisciplinárního týmu a maximálně agresivní léčebný přístup, a to i u pacientů vyššího věku s ohledem na komorbidity.

Toxicita léčby u používaných protokolů je předvídatelná a za použití maximální podpůrné terapie zvládnutelná, a to i u starších pacientů. Největší problém představuje léčba rekurentních a metastatických forem, prognóza těchto pacientů je nadále infaustní.

Rozšiřující se znalosti o biologii tohoto nádoru mohou poukázat na nové možnosti léčby ES/PNET. Jednou z nich by mohla být rodina genových fúzí EWS-ETS s ovlivněním signálních drah (3). Teoretickou možností by mohla být i inhibice samotného fúzního genu nebo jím produkovaného proteinu či blokáda receptoru pro růstové faktory podobné inzulinu (IGF). Ve fázi I. klinického zkoušení je již použito IgG rekombinantní protilátky proti receptoru IGF1 v kombinaci s konvenční chemoterapií (3, 14).

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0M0U2005.

Literatura

1. Bleyer WA, Barr RD. Cancer in Adolescents and Young Adults, Bone Cancer. Springer – Verlag 2007: 203–215.
2. Bleyer WA, O'Leary M, Barr R, Ries, et al. Cancer epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, including SEER Incidence and Survival, 1975–2000. National Cancer Institute, 2006, NIH Pub. No 06–5767, Bethesda MD, www.seer.cancer.gov/publications.
3. Balamuth NJ, Wormer RB. Ewing's sarcoma. Lancet 2010; 11: 184–192.
4. Schleiermacher G, Peter M, Berlin O, et al. Increased risk of systemic relaps associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing sarcoma tumor. J Clin Oncol 2003; 21: 85–91.
5. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patient from European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 3108–3114.
6. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003; 348: 694–701.
7. Paulussen M, Ahrens S, Juergens HF. Cure rates in Ewing tumor patient aged over 15 years are better in pediatric oncology units. Results of GPOH CESS/EICES studies. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 816.
8. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 2007; 133(1): 1–11.
9. Pieper S, Ranft A, Braun-Munzinger G, et al. Ewing's tumor over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICES 92 and EURO-E.W.I.N.G.99. Onkologie 2008; 657–663.

10. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4–11.
11. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25: 118–124.
12. Kruseová J, Sumerauer D, Stejskalová E, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nádorů ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepiteliální tumor (ES/PNET) u dětí a mladistvých. *Klinická onkologie* 2006; 6: 293–298.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer V. 2/2011. www.nccn.org.
14. Mudry P. Cílená terapie u kostních sarkomů. *Onkolog* 2011; 6(2): 89–91.

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2011

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

dadamkova@mou.cz
