

# A Semmelweis Egyetemen kezelt Ewing-szarkómás gyermekek kezelési eredményeinek vizsgálata

GEISZL ZSÓFIA<sup>1</sup>, KISS JÁNOS<sup>2</sup>, SZENDRŐI MIKLÓS<sup>2</sup>, VÍZKELETI JÚLIA<sup>4</sup>, ARATÓ GABRIELLA<sup>3</sup>, SÁPI ZOLTÁN<sup>3</sup>, KRIVÁN GERGELY<sup>5</sup>, MOHÁS ANNA<sup>1</sup>, RÉNYI IMRE<sup>1</sup>, GARAMI MIKLÓS<sup>1</sup>, HAUSER PÉTER<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, <sup>1</sup>II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Ortopédiai Klinika, <sup>3</sup>I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, <sup>4</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>5</sup>Dél-Pesti Centrumkórház, Budapest

## Levelezési cím:

Dr. Hauser Péter, Semmelweis Egyetem,  
II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9.,  
e-mail: hauserpeti@yahoo.com, tel.: +36 (1) 215 1380/52952

## Közlésre érkezett:

2018. szeptember 25.

## Elfogadva:

2018. október 19.

Vizsgálatunk célja a Semmelweis Egyetem (SE) gyermekklinikáin kezelt Ewing-szarkómás gyermekek túlélési mutatóinak elemzése volt. A vizsgálat során a 2001 és 2013 között a SE gyermekklinikáin gondozott betegek klinikai adatait (életkor, lokalizáció, diagnózisig eltelt idő, metasztázis jelenléte) vizsgáltuk az össztúlélés szempontjából. Az adatokat Kaplan–Meier-féle becsült túléléssel és log-rank-teszttel elemeztük. A vizsgált időszakban elemzett 78 beteg átlag-életkora a diagnóziskor 11,16 év, az átlagos követési idő 6,29 év volt. Az első tünetek megjelenésétől a diagnózis felállításáig a betegek 57%-ánál 6 hónapnál kevesebb idő telt el. A betegség 53,8%-ban primeren metasztatikusnak bizonyult (csak tüdő 29,5%, egyéb 24,3%). A betegek 5, illetve 10 éves össztúlélése 68,1%, illetve 60,4% volt. Az össztúlélés a vizsgált paraméterek közül csak áttétek jelenléte esetén tért el szignifikánsan (lokalizált: 88,5%, csak tüdőáttét: 63,5%, egyéb áttét: 40,9%). A SE Gyermekklinikáin kezelt gyermekek túlélési esélye hasonló a fejlett nyugat-európai országok betegeinek túléléséhez. *Magy Onkol* 62:230–236, 2018

**Kulcsszavak:** Ewing-szarkóma, csontdaganat, gyermekkor, túlélés, prognosztikai faktorok

*The survival of children treated with Ewing sarcoma at Semmelweis University were investigated. Pediatric patients with Ewing sarcoma treated at Semmelweis University from 2001 through 2013 were analyzed in terms of overall survival and clinical factors (age, primary localization and extent of the tumor, time interval from primary complaints to diagnosis). For statistical analysis Kaplan–Meier estimated survival and log rank test were applied. Mean age and follow-up time of the 78 patients were 11.16 and 6.29 years, respectively. In 57% of patients time interval from primary symptoms to diagnosis was less than half year. In 53.8% of the patients the disease was metastatic at primary diagnosis (pulmonary only: 29.5%, any other: 24.3%). 5- and 10-year overall survival of patients were 68.1% and 60.4%, respectively. Among the analyzed factors, the presence of metastasis impaired 5-year overall survival significantly (88.5% for localized disease, 63.5% for pulmonary only and 40.9% for any other metastasis). The survival rate of pediatric patients with Ewing sarcoma treated at Semmelweis University is similar to the result in Western European countries.*

*Geiszl Z, Kiss J, Szendrői M, Vízkeleti J, Arató G, Sági Z, Kriván G, Mohás A, Rényi I, Garami M, Hauser P. Survival of pediatric patients with Ewing sarcoma treated at Semmelweis University. *Magy Onkol* 62:230–236, 2018*

**Keywords:** Ewing sarcoma, bone tumor, child, survival, prognostic factor

## BEVEZETÉS

A Ewing-szarkóma a primitív posztganglionáris paraszimpatikus neuronokból kiinduló rosszindulatú daganat, mely a szervezet bármely csontjából, illetve a lágyrészekből is kiindulhat. Legtöbbször az alsó végtag, a medence, a gerinc, a bordák és a lapocka érintett. A szarkóma a „kis kék kereksejtes” daganatok közé tartozik, legfontosabb genetikai jellemzője a 22. kromoszóma hosszú karján (22q12) elhelyezkedő, a fehérjék TET-családjának (Ten-eleven translocation család) egyik tagját kódoló EWSR1 gén (Ewing sarcoma breakpoint region 1), és az ETS-családba (E26-transformation-specific) sorolható öt transzkripciósfaktor egyik tagját kódoló gén között létrejövő reciprok kromoszomális transzlokáció. Az EWSR1 gén transzlokációs partnere leggyakrabban az FLI1 (Friend leukemia integration 1 transcription factor) gén (11q24) [85-95%] vagy az ERG (ETS-related gene) gén (21q22) [5-10%] [1, 2]. A Ewing-szarkóma a második leggyakoribb gyermek- és fiatal felnőttkori malignus csontdaganat, mely a gyermekkorban előforduló daganatok 2%-át teszi ki [3]. Gyermek- és felnőttkorban az összes primer malignus csonttumor körülbelül 10-15%-át képezi. Előfordulási gyakoriságát tekintve azonban ritka, incidenciája az összpopulációban évente 1,28 új eset egymillió lakosra vonatkoztatva [4]. Az esetek kétharmada 20 éves kor alatt fordul elő, leggyakrabban 10-15 éves kor között. Fiúknál körülbelül másfélszer gyakoribb, mint lányoknál [4]. A legkésőbbben felismerésre kerülő daganatok közé tartoznak gyermekkorban, gyakran 1 év is eltelik az első tünetek megjelenésétől a diagnózisig [5]. A nemzetközi adatok alapján a betegek körülbelül 25%-ának van metasztázisa a diagnózis pillanatában [6], Magyarországon ennél magasabb volt korábban ez az arány [44%] [7]. Nemzetközi adatok alapján lokalizált daganat esetén az intenzív kemoterápia alkalmazása mellett a betegség kórjóslata 70-80% körüli túlélést mutat, melyet a primer tumor térfogata (>200 ml), a preoperatív kemoterápia utáni tumoreltávolítás mértéke (teljes vagy makroszkóposan, illetve mikroszkóposan részleges) és a túlélő daganatsejtek aránya szintén befolyásol [8]. Magyarországon korábban (1991-98 között) az 5 éves eseménymentes túlélés 41% volt [7]. A nemzetközi irodalmi adatok alapján a primeren metasztatikus betegek várható túlélése rosszabb (30%) [8]. Rosszabb prognózist és kiterjedt betegséget jelez a kezdeti láz, anémia, emelkedett fehérsejtszám, a gyorsult süllyedés és magas LDH-érték [9].

Az extraoszeális Ewing-szarkóma, mely a lágyrészekből indul ki, leggyakrabban axiális lokalizációban fordul elő, de gyakran jelentkezik a medencében egyéb ritkább lokalizációk mellett [10]. Ritkább lokalizációi lehetnek a retroperitoneum, az omentum, az orbita, a bőr és a mellkasfal is. A csontban helyet foglaló daganathoz képest idősebb korban jelentkezik, kevésbé jellemző rá a férfi túlsúly [11], és gyakrabban fordul elő axiálisan [12]. Szekunder módon ritkán szűri be a csontot, csak akkor, ha a csont közvetlen szomszédságában helyezkedik el [11-13].

A Ewing-szarkóma ellátásának korai eredményei hamar világossá tették, hogy a kezdetben lokalizáltak tűnő betegségek esetében csak lokális kezeléssel, a kemoterápia alkalmazása nélkül a betegek több mint 90%-a a későbbiekben megjelenő metasztázisok miatt hal meg [14]. A Ewing-szarkómát emiatt minden esetben szisztémás betegségnek kell tekinteni és eszerint kell kezelni. A terápia két fő, egyaránt fontos célkitűzése a lokális kontroll, vagyis a primer tumor eradikálása és a lokális recidíva megelőzése, másrészt a szisztémás kontroll, azaz a disszemináció megakadályozására való törekvés [15]. Az elmúlt 30 évben a betegség prognózisa jelentősen javult a multimodális kezelésnek köszönhetően, mely magában foglalja a nagy dózisu kemoterápiát autológ őssejtátültetéssel, a tumoreltávolító műtétet és a sugárterápiát.

Európában számos kemoterápiás kezelési sémát alkalmaznak. Magyarországon a XXI. század első évtizedében a csontból kiinduló Ewing-szarkóma esetén az Euro-Ewing 99 protokoll terjedt el: 6 VIDE (vinkrisztin, ifoszfamid, doxorubicin, etopozid) blokk után tumoreltávolító műtét megkísérlése. Ha teljes az eltávolítás és a szövettani mintában <10% a túlélő daganatsejtek aránya, akkor lokalizált betegség esetén további 8 blokk VAI/VAC (vinkrisztin, aktinomicin D, ifoszfamid/ciklofoszfamid) adására kerül sor. Reziduális vagy rosszul reagáló daganat (>10% túlélő daganatsejt a szövettani mintában) esetén 8 VAI és a primer tumor területének besugárzása (45-54 Gy) kerül sor, vagy 1 VAI és autológ őssejtátültetés (buszulfán-melfalán) alkalmazása követi a 6 VIDE blokkot és az esetleges tumoreltávolító műtétet. Tüdőáttét esetén 8 VAI blokk és a mellkas besugárzása (15-18 Gy) vagy 1 VAI blokk, majd autológ őssejtátültetés követi a 6 VIDE blokkot és az esetleges tumoreltávolító műtétet. Csontáttétek esetén a 6 VIDE blokk és esetleges tumoreltávolító műtét megkísérlése után 1 VAI blokk, majd autológ őssejt-transzplantációra kerül sor. Extraoszeális daganatok esetében a korábbiakban, a cikkben szereplő időszakban a lágyrészsarkómák terápiájában alkalmazott CWS-96/2002 (Cooperative Weichteilsarcom Studie) protokollok szerint kezeltük a betegeket (ma már ezeket a betegeket is a csontból kiinduló daganatoknál alkalmazott sémákkal javasolják kezelni). Ebben az időszakban a magyarországi Ewing-szarkómás betegek több mint 90%-át a Semmelweis Egyetem gyermekklinikáin kezelték. Ennek megfelelően a Ewing-szarkómás betegek hazai eredményeinek áttekintéséhez a Semmelweis Egyetemen kezelt gyermekek adatait elemeztük ki.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Retrospektív módon a 2001 és 2013 között diagnosztizált, a Semmelweis Egyetem gyermekklinikáin kezelt Ewing-szarkómás gyermekek adatait elemeztük kórlapjaik alapján. A vizsgálat során figyelembe vettük a betegek nemét, életkorát, a kezdeti tüneteket, a kezdeti tünetektől a diagnózist eltelte időt, a betegség kezdeti kiterjedését, az alkalma-

zott terápiás sémát, kezelési modalitásokat és a betegek ösztülését.

A statisztikai vizsgálatokhoz az IBM SPSS Statistics 2.0 szoftvert használtuk. Az adatokat Kaplan–Meier-féle becslt túlélési analízissel elemeztük. A vizsgálatban a végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. Az egyes csoportokat log rank (Mantel-Cox) teszttel hasonlítottuk össze. Szignifikanciahatárnak a  $p < 0,05$  értéket vettük. A vizsgálat elvégzését a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásaitikai Bizottsága engedélyezte (eng. szám: SE RKEB 96/2018).

## EREDMÉNYEK

A vizsgált időszakban a Semmelweis Egyetem gyermek-klinikáin összesen 93 beteget kezeltek, közülük 15 gyermek részletes adatai nem álltak rendelkezésre, így összesen 78 beteg adatait elemeztük. A lány-fiú arány 34:44, a betegek átlagos életkora 11,16 év (medián: 11,97 év, szélső értékek: 0,02–20,77 év), a legnagyobb arányban (37%) 10–15 életév közöttiek voltak.

A tünetek/panaszok megjelenésétől számítva a diagnózis időpontjáig eltelt időről 58 beteg esetében álltak rendelkezésre egyértelmű adatok. Ezen esetek 77,5%-ában 6 hónapon belül, 12%-ában 6–12 hónap között és 10,5%-ában 1 éven túl diagnosztizálták a daganatot (1. a ábra). A gyermekek 55,1%-ánál fájdalom, 12,8%-ánál fájdalomtalan duzzanat, 18%-ánál mindkettő, 2,6%-ánál patológiás törés, 11,5%-ánál pedig

egyéb tünet (nyomási tünet, egyéb szervek funkciókárosodása) volt a vezető tünet (1. b ábra).

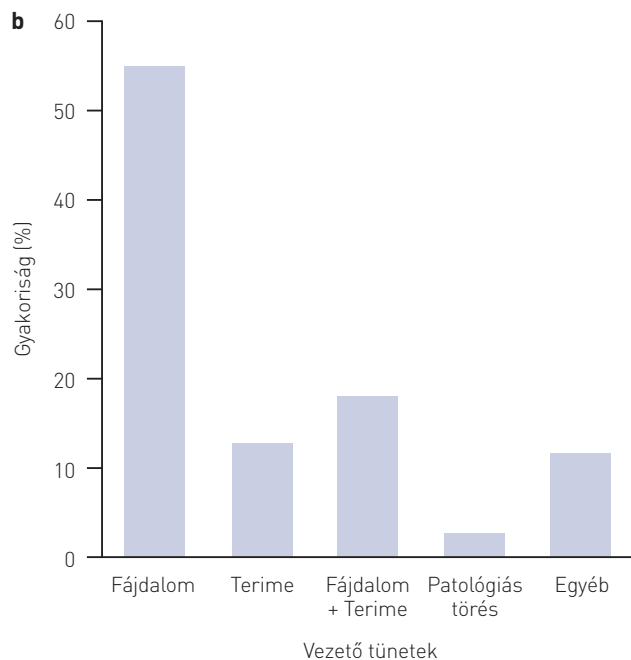
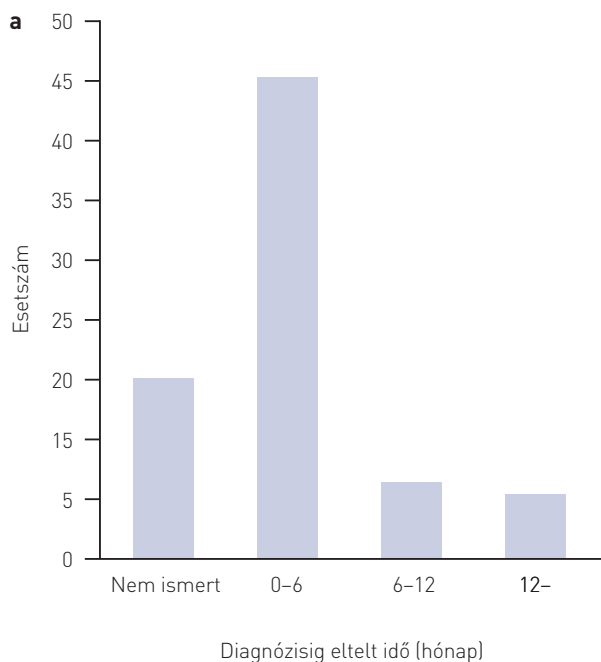
A vizsgált populációban a primer daganat az alsó végtag csontjaiból (42,3%), a mellkasból (23,1%), gerincből (11,5%), a felső végtagból (9,0%), a medencéből (10,3%), a fej régiójából (2,6%) és egyéb lokalizációból (1,3%) indult ki (2. a ábra). A daganat az esetek 86%-ában összeális és 14%-ban extraszkeletális kiindulású volt.

A vizsgált betegek közül összesen 42 páciens (53,8%) esetében mutattak ki primeren metasztázist. A tüdőmetasztázis gyakorisága 33,3% (ebből csak tüdőattét 29,5%) a csontattétéké 21,8%, az egyéb metasztázisoké (központi idegrendszer és máj) pedig 7,7% volt (2. b ábra).

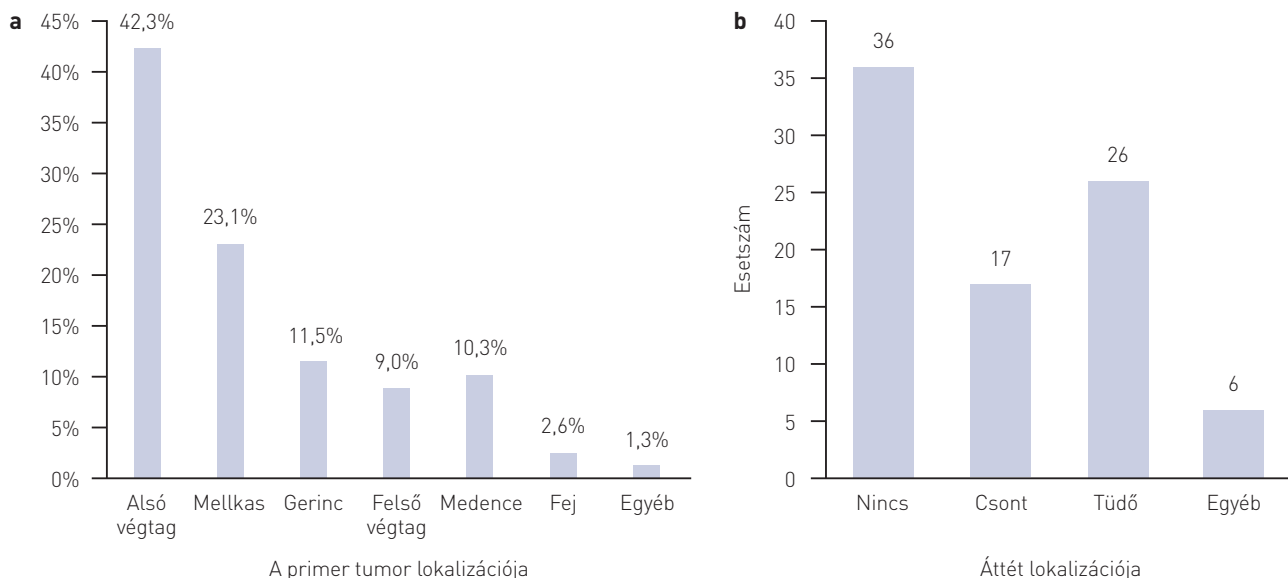
Az átlagos követési idő 6,29 év volt. Az összes beteg 5, illetve 10 éves becslt ösztülése 68,1%, illetve 60,4% volt (3. ábra). Az 5 éves ösztülés az életkor függvényében szignifikánsan nem tért el egymástól ( $p = 0,124$ ): a 0–10 évesek között ( $n = 29$ ) 79,0%, 10 éves kor felett ( $n = 49$ ) 61,0% (4. ábra).

Az 5 éves túlélésben a panaszok kezdetétől számított időtartam függvényében statisztikailag szignifikáns eltérés nem volt igazolható. Az 5 éves túlélés 0–6 hónap között ( $n = 45$ ) 72,6%, fél éven túli felismerés után ( $n = 13$ ) 50,0% volt ( $p = 0,137$ ) (5. ábra). 20 beteg esetében a panaszok időtartama a kórlapokból nem volt egyértelműen megállapítható.

Az 5 éves ösztülést a tumor lokalizációja szempontjából (centrális vs. perifériás) vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget ( $p = 0,708$ ). Centrális lokalizációs (gerinc, medence,



1. ÁBRA. a) Esetszám a diagnózis felállításának ideje függvényében (a panaszok megjelenésének kezdetétől számítva), b) vezető tünetek előfordulásának százalékos gyakorisága



**2. ÁBRA.** a) A Ewing-szarkóma lokalizációinak százalékos megoszlása, b) a daganat által adott metasztázisok előfordulása (azon betegek, akiknél többféle áttétet is diagnosztizáltak, több csoportba is besorolásra kerültek)

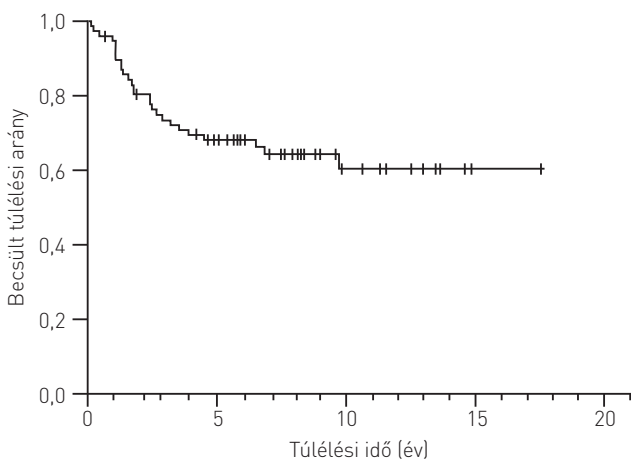
bordák, vállöv és a fej csontjai, valamint axiális extraoszeális esetén 69,9% (n=37), perifériás lokalizáció (alsó és felső végtag csontjai) esetén 66,7% (n=41) (6. ábra). A primeren extraoszeális (n=11), illetve csontból kiinduló (n=67) daganatokat összehasonlítva sem volt statisztikailag szignifikáns különbség igazolható (81,8% vs. 66,0%; p=0,301) (7. ábra).

Az 5 éves össztúlélés lokalizált betegség (n=36) esetén 88,5%, a csak tüdőáttétes betegeknél (n=20) 63,5%, míg az egyéb áttétes (tüdőáttéttel vagy anélkül) betegeknél (n=22)

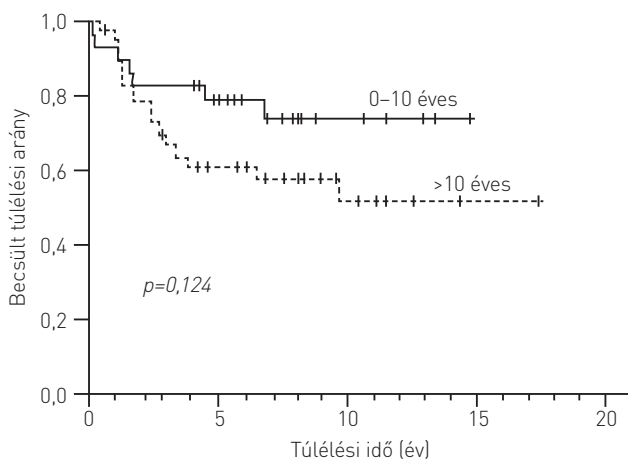
40,9%, mely szignifikáns különbséget jelent (p=0,001) (8. ábra).

A betegek túlélési adatait megkíséreltük elemezni sugárterápia, autológ őssejt-transzplantáció alkalmazása szempontjából is, azonban ezek alkalmazása szoros összefüggést mutatott a betegség kiterjedésével, így nem alkalmasak további elemzésre.

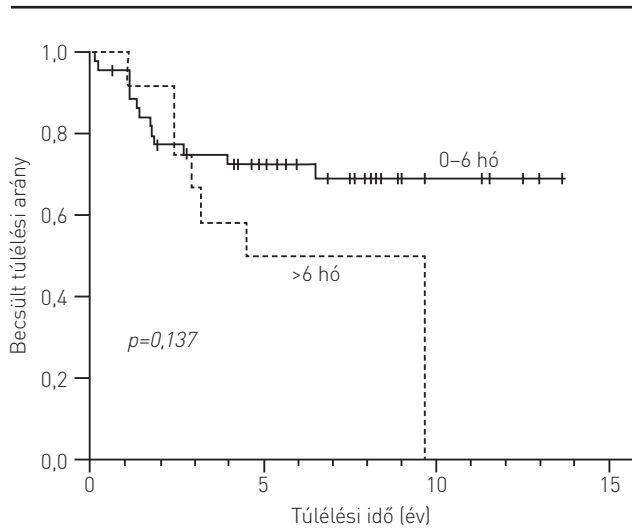
A Ewing-szarkóma pontos terápiás besorolásánál (primer tumor besugárzása, transzplantáció) fontos szempont



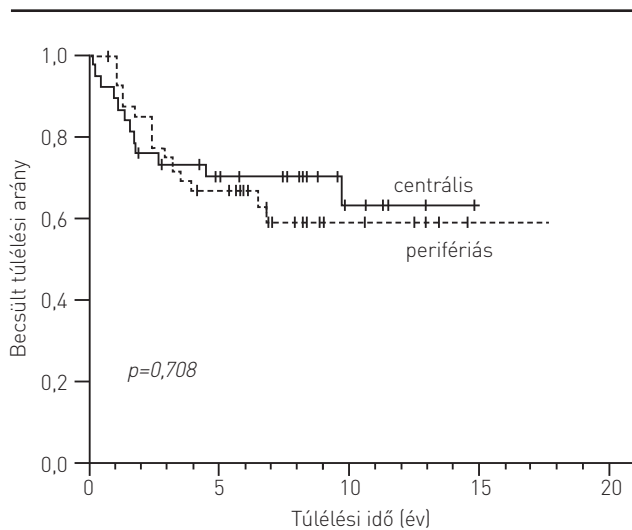
**3. ÁBRA.** A Ewing-szarkómás betegek Kaplan-Meier-féle becült össz-túlélése



**4. ÁBRA.** Ewing-szarkómás betegek össztúlélése az életkor függvényében



5. ÁBRA. Ewing-szarkómás betegek össz túlélése a panaszok kezdetétől a diagnózisig eltelt idő függvényében



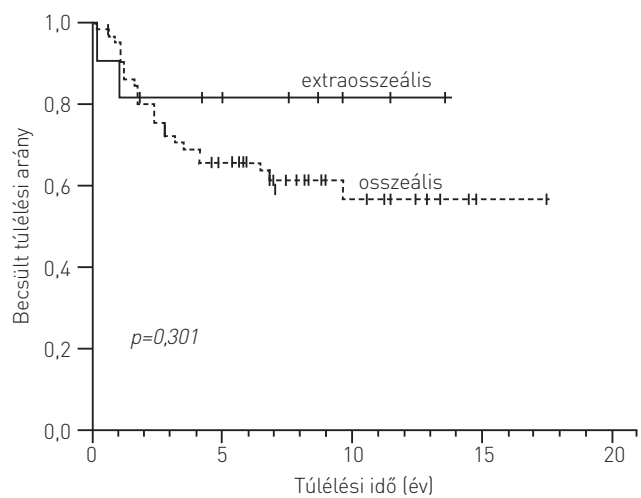
6. ÁBRA. Ewing-szarkómás betegek össz túlélése a primer tumor centrális vagy perifériás lokalizációja függvényében

a primer tumor térfogata (kisebb vagy nagyobb, mint 200 ml), sebészi eltávolításának mértéke (mikroszkópos, makroszkópos reziduum vs. teljes) és a túlélő daganatsejtek aránya (kisebb, ill. nagyobb, mint 10%), azonban a vizsgált időszakban a leletekben csak esetenként kerültek dokumentálásra, így e szempontok elemzése nem volt lehetséges.

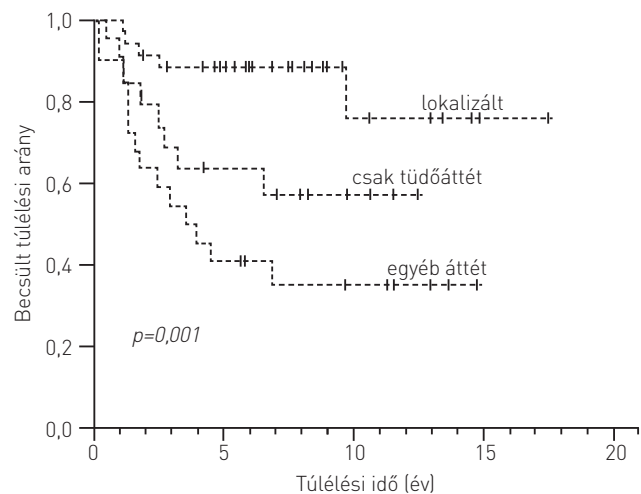
### MEGBESZÉLÉS

A Ewing-szarkóma a második leggyakoribb, csontokból kiinduló, rosszindulatú daganat, mely elsősorban gyermekkorban fordul elő. A betegség lefolyására különböző prognosztikai faktorok vannak hatással, melyek eltérő mértékben

befolyásolják a betegség túlélését. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a magyarországi betegek ellátását jól reprezentáló Semmelweis Egyetem gyermekklinikáin az ezredfordulót követő első évtizedben milyen a betegek várható túlélése. Az ezt megelőző időszakra Babosa és mtsai révén 2000-ben jelent meg egy publikáció (7). 2013 után pedig a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikája hivatalosan is csatlakozott a EWING 2008-as nemzetközi terápiás vizsgálatához, mely vizsgálat jelenleg is folyik, így ezen időszak kiértékelése a későbbiekben fog megtörténni. 2013-tól minden, csontból vagy lágyrészekből



7. ÁBRA. Ewing-szarkómás betegek össz túlélése a primer tumor osseális vagy extraosseális lokalizációja függvényében



8. ÁBRA. Ewing-szarkómás betegek össz túlélése a betegség kiterjedése függvényében

kiinduló betegséggel diagnosztizált páciens e séma szerint kezelünk.

Az általunk elemzett 78 betegből 77 esetben diagnosztizálták a daganatot a 20. életév alatt, 1 esetben pedig 20–25 éves kor között. Későbbi életkorokban (különösen 30 éves kor felett) ritkán fordul elő Ewing-szarkóma (6). Az Amerikai Egyesült Államokban a Ewing-szarkóma 15 éves kor környékén fordul elő leggyakrabban (4), vizsgálatunkban 10–15 éves kor között (37%) volt a legmagasabb a betegszám. Azt is megállapították, hogy a fiúk valamivel gyakrabban betegszenek meg, mint a lányok (4). Betegeinknél a fentiekhez hasonlóan magasabb a fiúk aránya (57%).

Az esetek egy részében (25,5%) az első tünetek dokumentálva voltak, azonban nem volt egyértelműen meghatározva fennállási idejük a diagnózishoz képest. Ahol a tünetek fennállási ideje egyértelműen meghatározható volt, a betegek 10,3%-ában történt a diagnózis felállítása 1 évet meghaladóan. Ebből a szempontból a korábbi periódushoz képest (14%) csökkent a nagyon későn diagnosztizált betegek aránya (7). Az esetek 77,5%-ában fél éven belül diagnosztizálták a betegséget, átlagosan 3 hónap alatt (1. ábra). Ez megfelel a külföldi adatoknak, melyek alapján a diagnózis időpontja átlagosan 16 hét (16). A kései diagnózis, továbbá az áttétképződés nagyobb valószínűsége és a rosszabb túlélés közötti összefüggés nem egyértelmű. Egy több mint 400, 21 év alatti beteg adatait elemző francia vizsgálat kizárta, hogy a kései diagnózis megnövelné a primeren metasztatikus esetek arányát, illetve rontaná a betegek túlélését (17). Más szerzők sem tudták ezt a következtetést az eddigiekben cáfolni (18).

A primer lokalizációt tekintve a Semmelweis Egyetem gyermekklinikáin kezelt Ewing-szarkómás betegek adatai hasonlóak a nemzetközileg megfigyeltékhez, leggyakoribb az alsó végtagon, azonban a medencéből kiinduló Ewing-szarkómák gyakorisága kisebb a nemzetközi adatokhoz képest (10,3% vs. 26,9%) az alsó végtagi Ewing-szarkómák javára (42,3% vs. 34,1%) (6). Ennek az eltérésnek a hátterében az állhat, hogy a közel 2700, csontból kiinduló Ewing-szarkómás beteg vizsgálatánál azt észlelték, hogy fiatalabb életkorban lényegesen ritkább a medencéből kiinduló Ewing-szarkóma (<10 év: 18% vs. 10–20 év: 27–30%). A nemzetközi vizsgálatban a betegek életkori eloszlása >10 év: 73% vs. 10–20 év: 27%, míg betegeinknél pont fordított volt az életkori megoszlás (<10 év: 37% vs. 10–20 év: 63%) (6). A primeren extraoszteális daganatok aránya kismértékben eltér a nemzetközileg tapasztaltakhoz képest (14,1% vs. 20,5%) (19).

A primeren metasztatikus esetek aránya a 2000-es évek első évtizedére kissé romlott a 90-es évek hazai adataihoz képest, 53,8% vs. 44,6% (7). Tekintettel arra, hogy a 90-es évekhez képest az átlagos diagnosztikai idő csökkent, feltételezhetjük, hogy az érzékenyebb diagnosztikai eljárások járultak hozzá a metasztatikus esetek számának növekedéséhez. A nemzetközi irodalomban leírtakhoz képest továbbra is irreálisan magas hazánkban az áttétes betegek aránya (53,8% vs. 29,1%) (6).

A fejlett nyugat-európai és észak-amerikai országokban a lokalizált Ewing-szarkómás betegek túlélése 70–80%, míg áttétes betegség esetén 30% (8). Az általunk vizsgált betegek 5, illetve 10 éves becsült összételélése 68,1%, illetve 60,4% volt, a lokalizált betegség esetében 88,5%, áttétes esetben 51% (csak tüdő: 63,5%, egyéb: 40,9%), melyek a tüdőáttétes eseteken kívül lényegesen jobb eredmények a várhatónál. A jobb eredmények hátterében a következő okok állhatnak: a legtöbb esetben az úgynevezett „second-look” reszekciónál megfelelően részletes szövettani kiértékelés nélkül (túlélő daganatsejtek aránya, reszekciós felszínek érintettsége) a jó prognózisú lokalizált esetek közül nagy valószínűséggel nagyobb arányban kerültek besugárzásra a betegek; a tüdőn kívüli áttétes esetek jobb túlélése hátterében két tényező állhat: egyrészt ezek az áttétek szövettani megerősítésére gyakorlatilag sosem került sor abban az időszakban, így valószínűsíthető, hogy több beteget kezeltünk abban az időben áttétesként, mint valójában volt; másrészt a viszonylag kis esetszám miatt kedvezőbb irányba is torzulhat az eredmény. A csak tüdőáttétes esetek 3 éves összételélési aránya lényegében megegyezik az EURO-EWING 99 séma 3 éves összételélési adatával (68,8% vs. 68,4%) (20).

Az általunk vizsgált klinikai faktorok közül a túlélés szempontjából egyedül az áttétek jelenlétének/hiányának tudunk szignifikáns különbséget igazolni ( $p=0,001$ ). Az 5 éves túlélés a metasztázissal nem rendelkezők esetében 88,5%, a csak tüdőáttétes betegeknél 63,5%, míg az egyéb áttétes (tüdőáttéttel vagy anélkül) 40,9% volt. Ez alátámasztja a megállapítást, miszerint a távoli metasztázis jelenléte kedvezőtlen prognosztikai faktor a betegség lefolyásának tekintetében.

Az egyéb klinikai faktorok vizsgálata során a 10 évesnél fiatalabb, illetve idősebb betegek között statisztikailag szignifikáns különbség nem volt igazolható. Két vizsgálat is a 10 évnél fiatalabb életkorban a metasztatikus betegek kisebb arányát (17–23%) igazolta (6, 21). Az általunk vizsgált kisebb betegpopulációban a 10 év alattiaknál és feletteknél a primeren áttétes esetek aránya lényegében megegyezett (51,2 vs. 55,1%), mely alátámaszthatja a statisztikailag lényegében azonos túlélést a két csoportot összehasonlítva.

A viszonylag kis esetszámú mintánkban az extraszkeletális daganatok túlélése nem tért el szignifikánsan a csontból kiindulóhoz képest. Egy nemzetközi nagy elemszámú vizsgálat sem tudott túlélésbeli különbséget igazolni a két csoport között (19).

Egyes irodalmi adatok szerint a szarkóma végtagi elhelyezkedése jó prognózist jelent (3), a daganat helyi kiújulása is ritkább ebben a lokalizációban (3). A betegség túlélésében a centrális/axiális és perifériás lokalizációjú daganat esetén nem volt jelentős különbség. Az 5 éves túlélés centrális Ewing-szarkóma esetén 69,8%, végtagi daganatnál pedig 66,7% volt.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a Ewing-szarkómás betegek hazai ellátása lépést tart a nemzetközi eredményekkel, noha ebben az időszakban a diagnosztikai

vizsgálatok kiértékelése sok esetben nem tette lehetővé a betegek pontos besorolását. 2013-tól a legújabb, EWING 2008-as sémához való hivatalos csatlakozás eredményeként az aktív részvételből fakadó elvárás következtében a képalkotó és patológiai diagnosztika további finomodását észleljük,

melynek eredményeként a betegek pontosabb besorolása várható. Ez egyrészt tovább javíthatja a betegek túlélését, másrészt a hosszú távú mellékhatások csökkenése várható a különböző terápiás modalitások pontosabb alkalmazása eredményeként.

## IRODALOM

- Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, et al. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 6:146–151, 1994
- Riggi N, Stamenkovic I. The biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett* 254:1–10, 2007
- Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB, Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:425–430, 2008
- Jawad MU, Cheung MC, Min ES, et al. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973–2005. *Cancer* 115:3526–3536, 2009
- Hauser P. Ewing-sarcoma. In: *Klinikai Gyermekgyógyászat*. Szerk. Tulasay T. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest 2016, pp. 631–633
- Worch J, Ranft A, DuBois SG, et al. Age dependency of primary tumor sites and metastases in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 65:e27251, 2018
- Babosa M, Garami M, Hauser P, et al. A Ewing-sarcomás betegek tünetmentes túlélési esélyeinek értékelése a Gyermekonkológiai Szekció eredményei alapján. *Magy Onkol* 44:261–264, 2000
- Grunewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 4:5, 2018
- Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 37:79–89, 2007
- Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 117:3027–3032, 2011
- Ahmad R, Mayol BR, Davis M, et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma. *Cancer* 85:725–731, 1999
- Geens L, Robays JV, Geert V, et al. An unusual location of extrasosseous Ewing's sarcoma. *Case Rep Oncol* 6:293–302, 2013
- Gályfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, et al. Extrasosseous Ewing sarcoma: diagnosis, prognosis and optimal management. *Indian J Surg* 78:49–53, 2016
- Patricio MB, Vilhena M, Neves M, et al. Ewing's sarcoma in children: twenty-five years of experience at the Instituto Portuges de Oncologia de Francisco Gentil (I.P.O.F.G.). *J Surg Oncol* 47:37–40, 1991
- Garami M, Nagy K, Kiss C. *Malignus csonttumorok*. In: *Gyermekgyógyászat*. Szerk. Maródi L. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest 2013, pp. 878–882
- Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 82:667–674, 2000
- Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, et al. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol* 32:1935–1940, 2014
- Alonso L, Navarro-Perez V, Sanchez-Munoz A, et al. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival. *J Clin Oncol* 32:4020, 2014
- Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 63:1771–1779, 2016
- Dirksen U, Le Deley MC, Brennan B, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R2pul). *J Clin Oncol* 34(15 Suppl):11001, 2016
- Huh WW, Daw NC, Herzog CE, et al. Ewing sarcoma family of tumors in children younger than 10 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 64:2017