

Anna Raciborska¹, Katarzyna Bilaska¹, Katarzyna Drabko², Elżbieta Rogowska¹,
Radosław Chaber³, Monika Pogorzała⁴, Elżbieta Wyrobek⁵, Katarzyna Połczyńska⁶,
Carlos Rodriguez-Galindo⁷, Wojciech Woźniak¹

CHEMIOTERAPIA U DZIECI I MŁODZIEŻY Z OPORNYM NA LECZENIE MIĘSAKIEM EWINGA

CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH REFRACTORY EWING SARCOMA

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

²Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

³Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej,
Uniwersytet Medyczny, Wrocław

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medium,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

⁵Oddział Hematologii i Onkologii Dziecięcej,
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, Kraków

⁶Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

⁷Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital,
Harvard Medical School, Boston

Streszczenie

Wstęp: W przypadku wznowy mięsaka Ewinga rokowanie jest bardzo poważne. Na całym świecie poszukuje się metod terapeutycznych, które mogłyby poprawić przeżycie w tej grupie chorych. Obok zwiększania intensywności konwencjonalnej chemioterapii proponuje się zastosowanie nowych schematów leczenia, w tym temozolomidu z irynotekaniem.

Cel: Próba oceny skuteczności konwencjonalnej chemioterapii w porównaniu z chemioterapią opartą o stosunkowo nowe cytostatyki u dzieci i młodzieży z progresją choroby w czasie leczenia lub ze wznową mięsaka Ewinga.

Materiał i metody: W latach 2002-2012 z powodu wznowy mięsaka Ewinga (potwierdzonej badaniem histopatologicznym) leczono 42 pacjentów w wieku od 2,9 do 19,3 lat. 20 z nich otrzymywało chemioterapię wielolekową PACE (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, tenipozyd), 22 było leczonych wg protokołu VIT (winkrystyna, irynotekan, temozolomid). Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o badanie kliniczne, standardowe badania obrazowe oraz badania laboratoryjne. Prowadzono dokumentację wszystkich występujących objawów niepożądanych. Do oceny wyników leczenia użyto skali WHO. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 10,0 dla systemu Windows. Prawdopodobieństwo przeżycia szacowano przy użyciu metody Kaplan-Meiera. Do porównania obu grup wykorzystano test log-rang.

Wyniki: W sumie przeprowadzono 91 cykli chemioterapii wg programu VIT oraz 65 cykli wg programu PACE. W przypadku terapii VIT całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 68,1% pacjentów. Mediana okresu obserwacji do wystąpienia progresji wyniosła 3,0 miesiące. 5 pacjentów żyje bez cech choroby (mediana obserwacji 10,3 miesiąca). U dzieci leczonych według schematu PACE całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 75% dzieci. Mediana okresu obserwacji do wystąpienia progresji wyniosła 3,5 miesiąca. 4 pacjentów żyje bez objawów choroby (mediana obserwacji 17,6 miesiąca). Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia po wznowie wyniosło 29,94%. Przeżycie w obu grupach było porównywalne. Powikłania oraz objawy niepożądane w przypadku stosowania schematu PACE były znacznie cięższe.

Wnioski: Skuteczność terapii wg schematu VIT jest porównywalna z wynikami uzyskanymi stosując schemat PACE oparty o konwencjonalne cytostatyki. Objawy niepożądane przy stosowaniu schematu VIT są minimalne, w porównaniu do terapii prowadzonej wg schematu PACE.

Słowa kluczowe: mięsak Ewinga, wznowa, chemioterapia

Abstract

Background: Patients with metastatic, progressive or recurrent Ewing sarcoma have a poor prognosis. In addition to increasing the intensity of conventional chemotherapy, the combination of irinotecan and temozolomide has been proposed as an effective salvage regimen for some pediatric malignancies.

Aim: To evaluate the effect of two different salvage regimens on the final outcome of patients with refractory Ewing sarcoma.

Material and methods: During the period 2008-2012, twenty-two patients (age between 2.9 -19.3 years) with recurrent or refractory Ewing sarcoma were treated with the combination of vincristine, irinotecan and temozolomide (VIT regimen), and twenty patients were treated with the combination of cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and teniposide (PACE regimen). All patients had standard tumour imaging and laboratory evaluation. All toxicities were documented. The WHO criteria were used to evaluate response. Statistical analysis was performed using STATA 10.0 for Windows. Results distributions were estimated using the method of Kaplan-Meier. The log-rang test was used to compare the groups.

Results: A total of 91 cycles of VIT and 65 cycles of PACE were administered. For VIT therapy the overall response rate was 68.1%. Median time to progression was 3.0 months. Five patients are alive with no evidence of disease with a median follow-up of 10.3 months. For PACE therapy the overall response rate was 75%. Median time to progression was 3.5 months. Four patients are alive with no symptoms of disease with a median follow-up of 17.6 months. The 2 years overall survival probability after recurrence was 29.94%; no differences were detected between therapy groups. Toxicity for PACE was significantly higher.

Conclusions: The effectiveness of VIT regimen in refractory Ewing Sarcoma is comparable to conventional chemotherapy. The VIT regimen has less associated toxicities than the PACE regimen.

Key words: Ewing sarcoma, relapse, chemotherapy

DEV. PERIOD MED., 2013, XVII, 2, 117-125

WSTĘP

Mięsak Ewinga (ES) jest guzem drobnookrągłokomórkowym, drugim co do częstości występowania wśród pierwotnych guzów kości u dzieci i młodzieży. Ogółem w Polsce corocznie rozpoznaje się ok. 25 nowych zachorowań, z czego aż u ponad połowy w momencie rozpoznania stwierdza się zmiany przerzutowe. Wieloletnie badania kliniczne pozwoliły wypracować metody leczenia umożliwiające osiągnięcie EFS (*event free survival*) na poziomie 70-75% (1). Jednak w przypadku współistnienia zmian przerzutowych EFS znacząco maleje, do ok. 30% (2, 3). We wznowach mięsaka Ewinga EFS jest jeszcze mniejszy i wynosi ok. 20% (1, 4). Obecnie nadal poszukuje się metod terapeutycznych, które mogłyby poprawić przeżycie w tej grupie chorych. Obok zwiększania intensywności konwencjonalnej chemioterapii (CHT) prowadzone są badania z wykorzystaniem nowych leków o innym mechanizmie działania. Okazało się, że połączenie irynotekanu z temozolomidem zwiększa przeżycie u chorych z różnymi typami guzów litych, w tym ESFT (*Ewing Sarcoma Family Tumors*) u dzieci i młodych dorosłych (5, 6, 7).

Temozolomid należy do drugiej generacji leków alkilujących, jest prolekiem MTIC (*3-metylo-trazen-1-yl imidazol-4-karboksyamidu*), który hamuje replikację DNA. Wykazano skuteczność działania temozolomidu w guzach litych u dzieci i młodych dorosłych. (8) Maksymalnie tolerowana dawka (MTD) u dzieci wynosi 215 mg/m²/24 godz. przez 5 kolejnych dni. Wyższe dawki mogą mieć działanie mieloablacyjne. Irinotekan jest półsyntetycznym analogiem naturalnego alkaloidu camptothecyny, który pod wpływem działania endogennej

karboksyesterazy zostaje przekształcony do aktywnego metabolitu – inhibitora topoizomerazy I, SN-38. Hamuje on zarówno transkrypcję, jak i replikację DNA. Działanie irynotekanu w stosunku do guzów litych udowodniono na wielu modelach badawczych. Badania kliniczne I fazy określiły MTD, toksyczność oraz profil farmakokinetyczny. Najistotniejszym efektem niepożądanym przy jego stosowaniu jest biegunka. W oparciu o te dane wykazano możliwość stosowania irynotekanu w kilku schematach, dłuższym z zastosowaniem niskich dawek oraz w krótszym z większą pojedynczą dawką leku. MTD w pierwszym przypadku wynosi 20 mg/m²/24 godz. przez 5 dni przez 2 kolejne tygodnie, w drugim przypadku 50 mg/m²/24 godz. przez 5 kolejnych dni. (9, 10).

Cel pracy: próba oceny skuteczności konwencjonalnej chemioterapii w porównaniu z chemioterapią opartą o stosunkowo nowe cytostatyki u dzieci i młodzieży z progresją choroby w czasie leczenia lub ze wznową mięsaka Ewinga.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

W latach 2002-2012 z powodu wznowy mięsaka Ewinga leczono 42 pacjentów. 20 z nich otrzymywało CHT wielolekową wg schematu PACE (cisplatina, doksorubicyna, cyklofosfamid, tenipozyd), a pozostałych 22 było leczonych wg protokołu VIT (winkrystyna, temozolomid, irynotekan). W analizowanej grupie było 27 chłopców, 15 dziewcząt. Wszyscy pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie badaniem histopatologicznym. Charakterystykę pacjentów

przedstawiono w tabelach I i II. U 23 pacjentów stwierdzano przerzuty w momencie postawienia rozpoznania. 37 pacjentów leczonych było uprzednio wg programu Euro Ewing 99, w którego skład wchodzi wielolekowa chemioterapia neoadiuwantowa, zabieg operacyjny, wielolekowa chemioterapia adiuwantowa, radioterapia oraz u części pacjentów procedura autotransplantacji szpiku.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów leczonych wg schematu PACE (n=20).

Table I. Characteristics of patients treated PACE regimen (n=20).

Płeć Gender	
Chłopcy <i>Male</i>	12
Dziewczęta <i>Female</i>	8
Mediana wieku w latach Median age in years	13,1
Lokalizacja guza pierwotnego Primary tumour location	
Kończyny <i>Extremity</i>	12
Miednica <i>Pelvis</i>	3
Inne <i>Others</i>	5
Przerzuty w chwili rozpoznania Metastasis at initial diagnosis	9
Lokalizacja przerzutów Metastasis location	
Płuca <i>Lungs</i>	4
Kości <i>Bones</i>	1
Płuca i kości <i>Lungs + Bones</i>	2
Szypik kostny <i>Bone marrow</i>	1
Węzły chłonne <i>Lymph nodes</i>	1
Leczenie guza pierwotnego Local treatment	
Tylko chirurgia <i>Surgery only</i>	11
Tylko RTX <i>RTX only</i>	2
Obie metody <i>Both methods</i>	7
Chemioterapia I linii Primary CHT	
VIDE	19
CWS	1
Przeszczep szpiku Bone marrow transplant	8
Przyczyna zastosowania cht. PACE Reason for PACE therapy	
Wznowa <i>Relapse</i>	20
Mediana TTR Median TTR	0,7

TTR czas do wznowy/TTR time to relapse

Tabela II. Charakterystyka pacjentów leczonych wg schematu VIT (n=22).

Table II. Characteristics of patients treated VIT regimen (n=22).

Płeć Gender	
Chłopcy <i>Male</i>	16
Dziewczęta <i>Female</i>	6
Mediana wieku w latach Median age in years	14,3
Lokalizacja guza pierwotnego Primary tumour location	
Kończyny <i>Extremity</i>	8
Miednica <i>Pelvis</i>	9
Inna <i>Others</i>	5
Przerzuty w chwili rozpoznania Metastasis in initial diagnosis	14
Lokalizacja przerzutów Metastasis location	
Płuca <i>Lungs</i>	6
Kości <i>Bones</i>	2
Płuca + Kości <i>Lungs + Bones</i>	1
Płuca + OUN <i>Lungs + CNS</i>	1
Płuca + Szypik kostny <i>Lungs + Bone marrow</i>	1
Szypik kostny <i>Bone marrow</i>	1
Płuca + Kości + Węzły chłonne <i>Lungs + Bones + Lymph nodes</i>	1
Węzły chłonne <i>Lymph nodes</i>	1
Leczenie guza pierwotnego Local treatment	
Tylko chirurgia <i>Surgery only</i>	10
Tylko radioterapia <i>RTX only</i>	1
Obie metody <i>Both methods</i>	7
Chemioterapia I linii Primary CHT	
VIDE	18
CWS	4
Przeszczep komórek macierzystych Bone marrow transplant	7
Powód zastosowania schematu VIT Reason for VIT regimen	
Pierwsza wznowa <i>First relapse</i>	10
Progresja na leczeniu I linią <i>Progression on primary therapy</i>	9
Słaba odpowiedź na terapię I linii <i>Poor response to first line CHT</i>	3
Mediana TTR w miesiącach Median TTR in months	12,3

TTR czas do wznowy/TTR time to relapse

Leczenie

W CHT wg schematu PACE pacjenci otrzymywali: tenipozyd 100 mg/m² w dniu 1 i 2 cyklu, doksorubicynę 60 mg/m² w dniu 3 cyklu, cyklofosfamid 600 mg/m² w dniu 4 cyklu, cisplatynę 100 mg/m² w dniu 5 cyklu. Pacjenci leczeni wg schematu VIT otrzymywali: winkrystynę 1,5 mg/m² w dniu 1 cyklu, temozolomid 125 mg/m² oraz irynotekan w dawce 50 mg/m² w dniach 1-5. Wszyscy pacjenci leczeni wg schematu VIT w dniach – 1. do 6. dnia cyklu otrzymywali jako profilaktykę przeciwbiegunkową ryfaksyminę. W przypadku wystąpienia biegunki dodatkowo stosowano nawodnienie dożylnie oraz loperamid. Oba cykle powtarzano co 21 dni.

Ocena odpowiedzi na leczenie oraz występowanie objawów niepożądanych

Odpowiedź na leczenie oceniano po każdym 2 kuracjach, w oparciu o wyniki badań klinicznych, biochemicznych i standardowych badań obrazowych takich jak: TK, MRI, USG, rtg, scyntygrafia kości oraz PET w zależności od wskazań. Parametry biochemiczne krwi i moczu, jak i morfologię badano przed każdym kursem CHT, a także w przypadku wskazań klinicznych. Objawy niepożądane (oceniane zgodnie z kryteriami WHO) dokumentowano począwszy od 1. dnia cyklu do końca terapii. Do oceny wyników leczenia użyto skali WHO, w której całkowita odpowiedź na leczenie (CR) jest definiowana jako brak oznak choroby, częściowa odpowiedź na leczenie (PR) rozumiana jest jako zmniejszenie przynajmniej o 50% wszystkich ognisk choroby (zarówno ogniska pierwotnego jak i ognisk przerzutowych), natomiast progresja choroby (PD) jako powiększenie przynajmniej o 20% jakiegokolwiek zmiany lub/i zwiększenie liczby ognisk choroby. Za chorobę w stadium stabilnym uważa się brak cech charakterystycznych dla CR, PR lub PD.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 10,0 dla systemu Windows. Prawdopodobieństwo przeżycia szacowano przy użyciu metody Kaplan-Meiera. Do porównania obu grup wykorzystano test log-rang. Różnice uznano za istotne statystycznie przy poziomie istotności $p < 0,05$. Całkowite przeżycie (OS) zdefiniowano jako czas od rozpoznania choroby do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniej obserwacji. Czas przeżycia po wznowie zdefiniowano jako czas od rozpoznania wznowy do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniej obserwacji. Czas do wznowy (TTR) zdefiniowano jako czas od rozpoznania choroby do daty rozpoznania wznowy. Czas do progresji (TTP) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty wystąpienia progresji.

WYNIKI

U pacjentów, u których zastosowano CHT wg schematu VIT, mediana od chwili postawienia rozpoznania do czasu wznowy wyniosła 12,3 miesiąca (zakres 2,9 do 19,3 miesiąca), natomiast w przypadku użycia CHT wg schematu PACE 8,7 miesiąca (zakres 1,4 do 47,9). Szczegóły dotyczące leczenia, jego skuteczności i wystą-

pienia objawów niepożądanych przedstawiono w tabelach III i IV. Sumarycznie podano 91 cykli wg schematu VIT oraz 65 cykli wg schematu PACE. W kolejnym etapie leczenia 10 pacjentów otrzymało wysokodawkowaną CHT z następowym przeszczepem komórek hematopoetycznych, 7 po CHT wg schematu VIT, 3 po CHT wg schematu PACE.

W przypadku terapii wg schematu VIT CR stwierdzono u 5 pacjentów, PR u 7, SD u 3, natomiast PD u 7 dzieci. Całkowita odpowiedź na leczenie wyniosła 68,1%. Mediana do progresji wyniosła 3,0 miesiąca (zakres 1,1 do 37,1). 5 pacjentów żyje bez cech choroby (mediana obserwacji 10,3 miesiąca; zakres 2,1 do 46,5), czworo z nich otrzymało terapię wysokodawkowaną z następowym przeszczepem komórek hematopoetycznych. W przypadku CHT wg schematu PACE CR stwierdzono u 3 pacjentów, PR u 7, SD u 4, natomiast PD u 6 dzieci. Całkowita odpowiedź na leczenie wyniosła 75%. Mediana do progresji wyniosła 3,5 miesiąca (zakres 0,2 do 12,0). 4 pacjentów żyje bez cech choroby (mediana obserwacji 17,6 miesiąca; zakres 1,2 do 111,0), dwoje z nich otrzymało terapię wysokodawkowaną z następowym przeszczepem komórek hematopoetycznych. W naszych badaniach leczenie przy użyciu schematu VIT prowadziło do mniejszej liczby działań niepożądanych, szczególnie w tabelach III i IV.

Przeżycie w całej grupie badanych przedstawiono na rycinie 1. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia po wznowie wyniosło 29,94% (ryc. 1b). Przeżycie w obu grupach było porównywalne, różnica nie była statystycznie istotna $p=0,58$ (ryc. 1c).

DYSKUSJA

Leczenie dzieci i młodzieży ze wznową mięsaka Ewinga stale jeszcze stanowi olbrzymi problem i często kończy się niepowodzeniem. Proponowane nowe schematy leczenia nie przynoszą oczekiwanej poprawy EFS czy OS (12). W literaturze jest niewiele publikacji dotyczących zastosowania temozolomidu i irynotekanu w przypadku wznowy ES. Niektórzy autorzy przedstawiają dość dobrą skuteczność ww. leków (5, 6, 13). W naszych badaniach oba zastosowane schematy wykazały podobną skuteczność. Całkowita odpowiedź wyniosła 68,1% dla VIT vs 75% dla PACE ($p=0,62$). Wystąpienie objawów niepożądanych u pacjentów w przypadku stosowania schematu VIT była minimalna, jedynie u 1 dziecka stwierdzono trombocytopenię z neutropenią 3° wg WHO, a u 3 dzieci wystąpiła biegunka, która nie była powodem ograniczenia dawek leku. Natomiast w przypadku stosowania CHT wg schematu PACE u wszystkich pacjentów stwierdzono trombocytopenię (minimum 3° wg WHO), u 17 współistniała neutropenia (minimum 3° wg WHO), u 8 anemia wymagająca przetaczania koncentratów krwinek czerwonych. Dodatkowo 6 dzieci wymagało leczenia z powodu gorączki o nieustalonej etiologii. Stwierdzana w naszych badaniach dobra tolerancja temozolomidu i irynotekanu dawała możliwość podawania ambulatoryjnego powyższych cytostatyków. Natomiast konieczność całodobowego nawadniania, występowanie wymiotów i nudności uniemożliwiało zastosowanie schematu PACE w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

Tabela III. Dane kliniczne dotyczące pacjentów leczonych przy użyciu schematu PACE.
 Table III. Clinical details of patients treated PACE regimen.

Numer pacjenta Patient number	Liczba kursów cht Number of courses	Odpowiedź na leczenie Treatment response	Objawy niepożądane (3-4stopień) Toxicity (grade 3-4)	Leczenie zastosowane po stosowaniu schematu PACE Other treatment after PACE	Dalsze losy (miesiące) Status (last follow up in months)
1	1	PR	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia, Gorączka Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Fever	RT	DOD (1,2)
2	4	PR	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	DTIC, CTX+VP, INT, Chirurgia, RT DTIC, CTX+VP, INT, Surgery, RT	DOD (45,7)
3	5	PR	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	BMT	NED (28,3)
4	2	SD	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia, Gorączka Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Fever	VAC, IE, RT, Chirurgia, BMT VAC, IE, RT, Surgery, BMT	NED (78,9)
5	2	PD	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	RT, CTX+TC	AWD (14,5)
6	4	SD	Thrombocytopenia, Neutropenia, Gorączka Thrombocytopenia, Neutropenia, Fever	RT	DOD (7,2)
7	2	PD	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia, Gorączka Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Fever	DTIC, VP+CTX, VIT, T	DOD (12,1)
8	2	PD	Thrombocytopenia, Neutropenia, Gorączka Thrombocytopenia, Neutropenia, Fever	VAC, VAI, IE, Chirurgia, RT VAC, VAI, IE, Surgery, RT	DOD (19,3)
9	5	PR	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	Chirurgia, RT Surgery, RT	DOD (11,7)
10	6	PR	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	RT	DOD (24,0)
11	2	PD	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	VIT, Chirurgia, RT, BMT VIT, Surgery, RT, BMT	DOD (16,6)
12	1	PD	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia	DTIC, VP	DOD (5,0)
13	6	CR	Thrombocytopenia Thrombocytopenia	-	NED (111,0)

Tabela III. Cd
Table III. Cont.

Numer pacjenta Patient number	Liczba kursów cht Number of courses	Odpowiedź na leczenie Treatment response	Objawy niepożądane (3-4 stopień) Toxicity (grade 3-4)	Leczenie zastosowane po stosowaniu schematu PACE Other treatment after PACE	Dalsze losy (miesiące) Staus (last follow up in months)
14	3	PR	Thrombocytopenia, Neutropenia Thrombocytopenia, Neutropenia	IE,VAC, Chirurgia IE,VAC, Surgery	DOD (19,1)
15	4	SD	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia	CVD, Chirurgia CVD, Surgery	DOD (8,6)
16	2	SD	Niedokrwistość, Neutropenia, Trombocytopenia, Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia	DTIC, BCD, Chirurgia, RT DTIC, BCD, Surgery, RT	DOD (27,8)
17	1	PD	Thrombocytopenia Thrombocytopenia	VAC, IE, CBDCA, TC, RT	DOD (4,1)
18	7	CR	Thrombocytopenia Thrombocytopenia	RT	NED (67,8)
19	3	PR	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia	INT, VP, CTX, Chirurgia INT, VP, CTX, Surgery	DOD (11,8)
20	3	CR	Niedokrwistość, Neutropenia, Thrombocytopenia, Gorączka Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Fever	VAC, IE, DTIC, VP, Chirurgia, RT VAC, IE, DTIC, VP, Surgery, RT	DOD (18,6)

CR – całkowita regresja, PR – częściowa regresja, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, DOD – zgon z powodu choroby, NED – bez cech choroby, AWD – żyje z objawami choroby, PACE – cisplatyna doksorubicyna cyklofosfamid tenipozyd, IE – ifosfamid etopozyd, VAI – winkrystyna aktynomycyna ifosfamid, VAC – winkrystyna aktynomycyna cyklofosfamid, CVD – cyklofosfamid winkrystyna doksorubicyna, BCD – bleomycyna aktynomycyna cyklofosfamid, VIT – winkrystyna irinotecan temozolomid, CBDCA – karboplatyna, INT – irynotekan, TC – topotekan, VP – etopozyd, DTIC – dakarbazyna, CTX – cyklofosfamid, RT – radioterapia, BMT – przeszczep komórek macierzystych

CR – complete response, PR – partial response, SD – stable disease, PD – progression of disease, DOD – death from disease, NED – no evidence of disease, AWD – alive with disease, PACE – cisplatin doxorubicin cyclophosphamide teniposide, IE – ifosfamide etoposide, VAI – vincristin actinomycin ifosfamide, VAC – vincristin actinomycin cyclophosphamide, CVD – cyclophosphamide vincristin doxorubicin, BCD – bleomycin actinomycin cyclophosphamide, VIT – vincristin irinotecan temozolomide, CBDCA – carboplatin, INT – irinotecan, TC – topotecan, VP – etoposide, DTIC – dacarbazine, CTX – cyclophosphamide, RT – radiotherapy, BMT – bone marrow transplant

Tabela IV. Dane kliniczne dotyczące pacjentów leczonych przy użyciu schematu VIT.

Table IV. Clinical details of patients treated with VIT regimen.

Numer pacjenta <i>Patient number</i>	Liczba kursów cht <i>Number of courses</i>	Odpowiedź na leczenie <i>Treatment response</i>	Objawy niepożądane (stopień 3-4) <i>Toxicity (grade 3-4)</i>	Leczenie zastosowane po VIT <i>Other treatment after VIT</i>	Dalsze losy (miesiące) <i>Status (last follow up in months)</i>
1	9	PR	Biegunka <i>Diarrhoea</i>	DTIC, Ixoten	AWD (12,9)
2	17	CR	–	Chirurgia, <i>Surgery</i> BMT Druga wznowa – DTIC <i>2nd relapse – DTIC</i>	AWD (46,5)
3	6	PR	–	VP	DOD (12,1)
4	3	SD	–	–	DOD (30,8)
5	1	PD	Biegunka <i>Diarrhoea</i>	VP	DOD (16,6)
6	2	PR	–	PACE	DOD (13,0)
7	4	CR	–	Chirurgia <i>Surgery</i> RT	NED (2,1)
8	2	PD	Trombocytopenia <i>Thrombocytopenia</i> Neutropenia <i>Neutropenia</i>	–	DOD (9,6)
9	8	CR	–	BMT	NED (8,5)
10	2	PD	–	–	DOD (2,2)
11	1	PD	–	–	DOD (2,5)
12	5	CR	–	PACE, BMT	NED (2,9)
13	2	PD	–	–	DOD (12,2)
14	4	PR	–	BMT, Ixoten	AWD(27,2)
15	2	CR	Biegunka <i>Diarrhoea</i>	BMT	NED (2,2)
16	3	SD	–	PACE, BMT	NED (10,4)
17	2	SD	–	Zioła chińskie <i>Chinese verbs</i>	AWD (8,2)
18	4	PR	–	BMT	DOD (18,5)
19	4	PR	–	BMT	AWD (10,2)
20	2	PD	–	VP	DOD (2,2)
21	5	PR	–	Chirurgia <i>Surgery</i>	DOD (11,5)
22	3	PD	–	–	DOD (9,1)

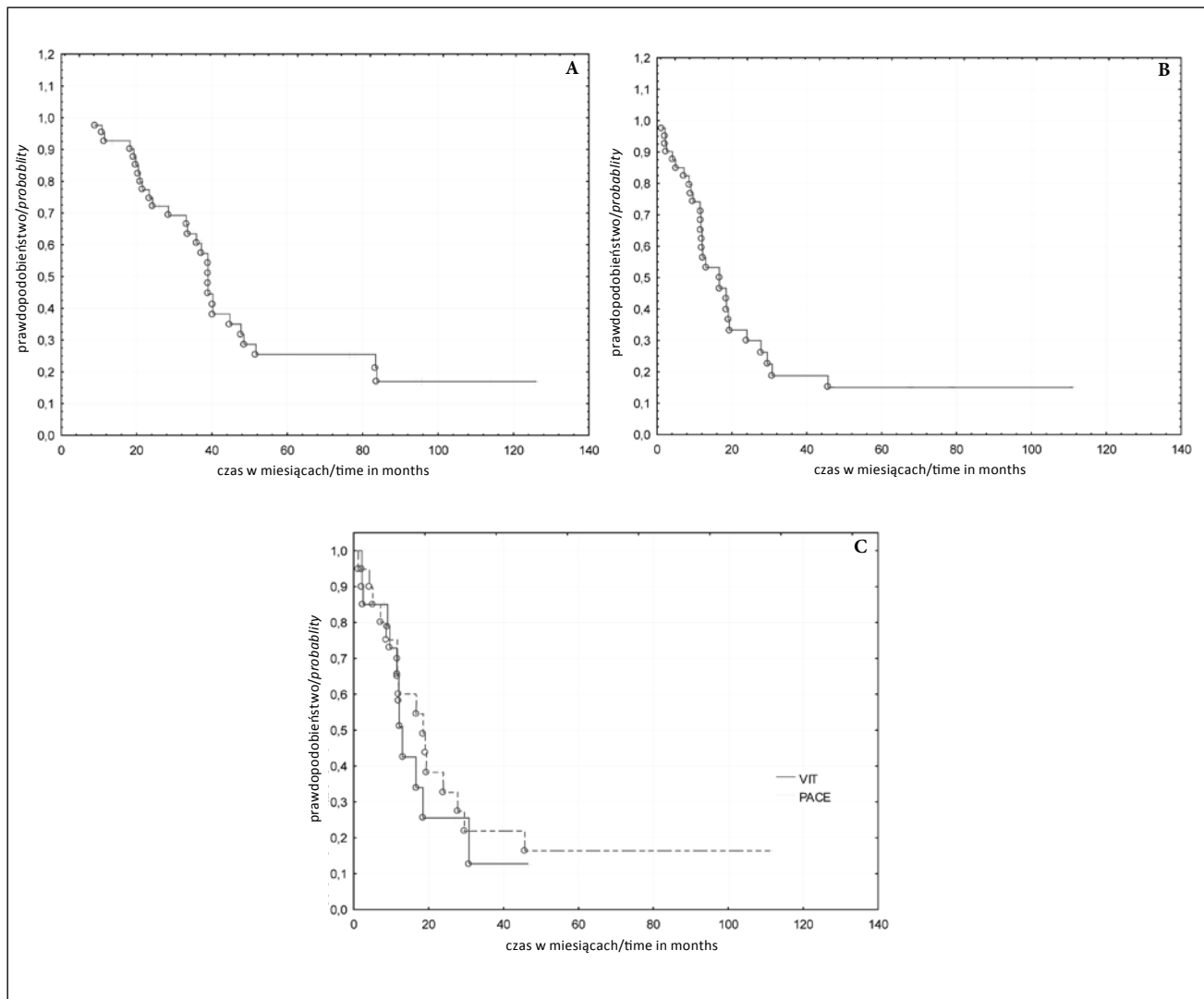
CR – całkowita regresja, PR – częściowa regresja, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, DOD – zgon z powodu choroby, NED – bez cech choroby, AWD – żyje z objawami choroby, PACE – cisplatyna doxorubicyna cyclofosfamid tenipozyd, VP – etopozyd, DTIC – dakarbazyna, RT – radioterapia, BMT – przeszczep komórek macierzystych

CR – complete response, PR – partial response, SD – stable disease, PD – progression disease, DOD – death from disease, NED – no evidence of disease, AWD – alive with disease, PACE – cisplatin doxorubicin cyclophosphamide teniposide, VP – etoposide, DTIC – dacarbazine, RT – radiotherapy, BMT – bone marrow transplant

Badania *Wagnera* i *Caseya* opisują skuteczność zastosowania połączenia temozolomidu z irynotekaniem w przypadku pacjenta ze wznową ES lub z opornością na leczenie (5, 6). W pracy *Casey'a* w grupie 12 pacjentów osiągnięto OS u 63% pacjentów (5). W materiale *Wagnera* OS wyniósł 29% (6). Należy zaznaczyć, że stosowany przez nas schemat podawania temozolomidu z irynotekaniem nieco różnił się od schematów zastosowanych przez powyższych autorów. Jednakże

u nich również nie obserwowano znaczących działań niepożądanych.

Dodatkowo należy zaznaczyć, iż w grupie naszych pacjentów z 9 żyjących dzieci, u 7 wykonano BMT. Wyniki te znajdują potwierdzenie w obserwacjach Bakera, w których przeprowadzenie wysokodawkowanej terapii jako konsolidacji leczenia pacjentów ze wznową związane było z poprawą OS (14). Także doniesienie *Al Farisa* potwierdzają skuteczność zastosowania aBMT u dzieci ze wznową ES (15).



Ryc. 1A. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla całej grupy.

Fig. 1A. Kaplan-Meier curve of survival for the study group.

Ryc. 1B. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera po wznowie choroby.

Fig. 1B. Kaplan-Meier curve of post-relapse survival for the study group.

Ryc. 1C. Porównanie krzywych przeżycia pacjentów po wznowie choroby leczonych protokołem VIT vs PACE.

Fig. 1C. Comparison of post-relapse survival between patients after VIT regimen vs. patients after PACE regimen.

W większości publikacji, mimo stosowania różnorodnych schematów chemioterapii, wyniki leczenia w tej grupie pacjentów są złe (16, 17, 18, 19). Podejmowane próby intensyfikacji terapii z zastosowaniem konwencjonalnych cytostatyków (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd – ICE, wysoko dawkowany IFO) nie spowodowały wzrostu liczby pozytywnych wyników leczenia, natomiast znacznie zwiększyły liczbę powikłań (20, 21, 22, 23). Przy zastosowaniu „nowszych” cytostatyków, takich jak topotekan czy imatynib, tolerancja leczenia była dobra, ale skuteczność ograniczona (24, 25, 26, 27).

Mając na uwadze ogólnoswiatowe tendencje do skracania hospitalizacji, poprawę komfortu pacjenta w trakcie CHT, poprawę jakości życia pomiędzy okresami stosowania CHT, należy podkreślić przewagę schematu VIT nad PACE, tym bardziej, że wyniki leczenia są porównywalne. Również w przypadku wyczerpania dawek

antracyklin, lub innych przeciwwskazań do zastosowania konwencjonalnych cytostatyków, VIT wydaje się być dobrą alternatywą do leczenia pacjentów ze wznową bądź oporną na leczenie ES.

WNIOSKI

Skuteczność terapii wg schematu VIT jest porównywalna z wynikami uzyskanymi stosując schemat PACE oparty o konwencjonalne cytostatyki. Objawy niepożądane przy stosowaniu schematu VIT są minimalne, w porównaniu do terapii prowadzonej wg schematu PACE.

PIŚMIENNICTWO

1. Rodriguez-Galindo C., Billups C.A., Kun L.E. et al. : Survival after Recurrence of Ewing Tumors. *Cancer*, 2002, 94(2), 561-569.

2. *Rodriguez-Galindo C., Navid F., Liu T. et al.*: Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Annals of Oncology*, 2008, 19, 814-820.
3. *Shankar A.G., Ashley S., Craft A.W. et al.*: Outcome After Relapse in an Unselected Cohort of Children and Adolescents With Ewing Sarcoma. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003, 40, 141-147.
4. *Stahl M., Ranft A., Paulussen M. et al.*: Risk of Recurrence and Survival after Relapse in Patients With Ewing Sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer*, 2011, 57, 549-553.
5. *Casey D.A., Wexler L.H., Merchant M.S. et al.*: Irinotecan and Temozolomide for Ewing Sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. *Pediatr. Blood Cancer*, 2009, 53, 1029-1034.
6. *Wagner L.M., McAllister N., Goldsby R.E. et al.*: Temozolomide and Intravenous Irinotecan for Treatment of Advanced Ewing Sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, 48, 132-139.
7. *Furman W.L., Stewart C.F., Poquette C.A. et al.*: Direct Translation of a Protracted Irinotecan Schedule From a Xenograft Model to a Phase I Trial in Children. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17(6), 1815-1824.
8. *Robinson C.G., Palomo J.M., Rahmathulla G. et al.*: Effect of alternative temozolomide schedules on glioblastoma O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase activity and survival. *British J. Cancer*, 2010, 103, 498-504.
9. *Wagner L.*: Camptothecin-Based Regimens for Treatment of Ewing Sarcoma: Past Studies and Future Directions. *Sarcoma* 2011; 2011: 957957.
10. *Mascarenhas L., Lyden E.R., Breitfeld P.B. et al.*: Randomized Phase II Window Trial of Two Schedules of Irinotecan with Vincristine in Patients With First relapse or progression of Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(30), 4658-4663.
11. *Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N. et al.*: Prognostic Factors for Patients With Ewing Sarcoma (EWS) at First Recurrence Following Multi-Modality Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer*, 2008, 51, 334-338.
12. *Wagner L.M., Perentesis J.P., Reid J.M. et al.*: Phase I Trial of Two Schedules of Vincristine, Oral Irinotecan, and Temozolomide (VOIT) for Children with Relapsed or Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *Pediatr. Blood Cancer*, 2010, 54(4), 538-545.
13. *Barker L.M., Pendergrass T.W., Sanders J.E. et al.*: Survival After Recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23(19), 4354-4362.
14. *Al-Faris N., Al Harbi T., Goia C. et al.*: Does Consolidation With Autologous Stem Cell Transplantation Improve the Outcome of Children With Metastatic or Relapsed Ewing Sarcomas? *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, 49, 190-195.
15. *Rapkin L., Qayed M., Brill P. et al.*: Gemcitabine and Docetaxel (GEMDOX) for the Treatment of Relapsed and Refractory Pediatric Sarcomas. *Pediatr. Blood Cancer*, 2012, 59, 854-858.
16. *Mora J., Cruz C.O., Parāreda A. et al.*: Treatment of Relapsed/Refractory Pediatric Sarcomas With Gemcitabine and Docetaxel. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2009, 31(10), 723-729.
17. *Zwerdling T., Krailo M., Monteleone P. et al.*: Phase II Investigation of Docetaxel in Pediatric Patients with Recurrent Solid Tumors. *Cancer*, 2006, 106(8), 1821-1828.
18. *Van Winkle P., Angiolillo A., Krailo M. et al.*: Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) Reinduction Chemotherapy in a Large Cohort of Children and Adolescents With Recurrent/Refractory Sarcoma: The Children's Cancer Group (CCG) Experience. *Pediatr. Blood Cancer*, 2005, 44, 338-347.
19. *Ferrari S., Brach del Prever A., Palmerini E. et al.*: Response to High-Dose Ifosfamide in Patients With Advanced/Recurrent Ewing Sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer*, 2009, 52, 581-584.
20. *Whelan J.S., McTiernan A., Kakouri E. et al.*: Carboplatin-Based Chemotherapy for Refractory and Recurrent Ewing's Tumours. *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, 43, 237-242.
21. *Granowetter L., Womer R., Devidas M. et al.*: Dose-Intensified Compared With Standard Chemotherapy for Nonmetastatic Ewing Sarcoma Family of Tumors: A Children's Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(15), 2536-2541.
22. *Hawkins D.S., Bradfield S., Whitlock J.A. et al.*: Topotecan by 21-Day Continuous Infusion in Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study. *Pediatr. Blood Cancer*, 2006, 47, 790-794.
23. *Hunold A., Weddeling N., Paulussen M. et al.*: Topotecan and Cyclophosphamide in Patients With Refractory or Relapsed Ewing Tumors. *Pediatr. Blood Cancer*, 2006, 47, 795-800.
24. *Saylors III R.L., Stine K.C., Sullivan J. et al.*: Cyclophosphamide Plus Topotecan in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 3463-3469.
25. *Bond M., Bernstein M.L., Pappo A. et al.*: A Phase II Study of Imatinib Mesylate in Children With Refractory or Relapsed Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study. *Pediatr. Blood Cancer*, 2008, 50, 254-258.
26. *Lin P.P., Jaffe N., Herzog C.E. et al.*: Chemotherapy Response Is an Important Predictor of Local Recurrence in Ewing Sarcoma. *Cancer*, 2007, 109(3), 603-611.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 08.01.2013 r.

Zaakceptowano/Accepted: 07.05.2013 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Anna Raciborska

Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa

tel. (22) 32-77-205, fax: (22) 63-29-851

e-mail: anna.raciborska@hoga.pl