

Miłosz Jazdon

**Ocena skojarzonego leczenia
przeciwnowotworowego ze szczególnym
uwzględnieniem radioterapii u dzieci z
rozpoznaniem guzów tkanek miękkich**

Rozprawa doktorska

Promotor:

Dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej
II Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2018

*Serdeczne podziękowania
kieruję do mojego Promotora,
Pani dr hab. n.med. Katarzyny Derwich,
za cierpliwość, cenne wskazówki i
wrozumiałość.*

Spis treści

Spis treści.....	3
Spis rycin.....	6
Spis tabel.....	8
Spis skrótów używanych w pracy.....	9
1. Wstęp.....	12
1.1 Mięsaaki tkanek miękkich.....	12
1.2. Grupa RMS.....	14
1.2.1. Etiopatogeneza w grupie RMS.....	14
1.2.2. Epidemiologia guzów w grupie RMS.....	14
1.2.3. Podtypy histopatologiczne w grupie RMS.....	14
1.2.4. Lokalizacja guzów w grupie RMS.....	15
1.2.5. Leczenie guzów w grupie RMS.....	16
1.2.6. Rokowanie w grupie RMS.....	18
1.3. Grupa “RMS-like”.....	18
1.3.1. Pozakostne mięsaaki Ewinga.....	18
1.3.2. Mięsak maziówkowy (SySa).....	20
1.3.3. Mięsak niezróżnicowany (UDS).....	21
1.3.4 Leczenie mięsaków RMS-like.....	21
1.4. Grupa “non-RMS-like”.....	22
1.4.1. Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (MPNST).....	24
1.4.2. Desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (DSRCT).....	25
1.4.3. Złośliwy guz rabdoidny (MRT).....	26
1.4.4. Pleuropulmonary blastoma (PPB).....	27
1.4.5. Hemangiopericytoma (HPC).....	27
1.4.6. Wrodzony włókniakomięsak (CFS).....	28
1.5. Radioterapia.....	29

1.6. Terapie eksperymentalne	30
1.7. Powikłania leczenia MTM	30
1.8. Wtórne MTM	31
2. Cele pracy	32
3. Pacjenci i metody	33
3.1. Czynniki ryzyka.....	33
3.2. Leczenie	37
3.2.1. Grupa RMS.....	38
3.2.2. Grupa RMS-like.....	45
3.2.3. Grupa non-RMS.....	47
3.2.4. Leczenie II linii.....	49
3.3. Metody statystyczne	52
4. Wyniki	53
4.1. Charakterystyka grupy badanej	53
4.2. Charakterystyka poszczególnych grup terapeutycznych	55
4.2.1. Grupa RMS.....	55
4.2.2. Grupa RMS-like.....	56
4.2.3. Grupa non-RMS.....	57
4.3. Zastosowane metody leczenia	58
4.3.1. Cała grupa badana.....	58
4.3.2. Leczenie I linii w poszczególnych grupach terapeutycznych	59
4.3.3. Leczenie wznowy choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych	63
4.4. Wyniki leczenia	65
4.4.1. Wyniki leczenia dla całej grupy badanej.....	65
4.4.2. Wyniki leczenia w poszczególnych grupach terapeutycznych.....	66
4.5. Analiza grupy pacjentów z pierwotną opornością na leczenie	70
4.5.1. Grupa RMS.....	70

4.5.2. Grupa RMS-like.....	70
4.5.3. Grupa non-RMS.....	71
4.6. Analiza zgonów w remisji.....	73
4.7. Analiza statystyczna wyników leczenia.....	75
4.7.1 Krzywe przeżycia	75
4.7.2. Analiza wieloczynnikowa.	81
5. Dyskusja.....	94
5.1. Grupa RMS	95
5.2. Grupa RMS-like.	101
5.3. Grupa non-RMS	103
5.4. Analiza krzywych przeżycia a czynniki prognostyczne.	105
6. Podsumowanie	107
7. Wnioski.....	108
Streszczenie	109
Summary.....	112
Piśmiennictwo.....	115

Spis rycin

Rycina 1. Schemat leczenia w podgrupie A	40
Rycina 2. Schemat leczenia w podgrupie B	41
Rycina 3. Schemat leczenia w podgrupie C	41
Rycina 4. Schemat leczenia w podgrupie D	42
Rycina 5. Schemat leczenia w podgrupie E, F, G.....	43
Rycina 6. Schemat leczenia w podgrupie H.....	44
Rysunek 7. Schemat intensywnej chemioterapii dla stopnia IV (z obecnością zmian przerzutowych).....	45
Rycina 8. Schemat leczenia podtrzymującego dla stopnia IV.....	45
Rycina 9. Schemat chemioterapii dla mięsaków zlokalizowanych grupy RMS-like.	46
Rycina 10. Schemat chemioterapii dla dzieci z rozpoznaniem MRT (Malignant Rabdoid Tumor).....	48
Rycina 11. Schemat chemioterapii dla dzieci z rozpoznaniem MRT z wykorzystaniem megachemioterapii z autotransplantacją.....	48
Rycina 12. Schemat chemioterapii II linii według CWS 2006 (SL).....	50
Rycina 13. Chemioterapia TECC.....	51
Rycina 14. Chemioterapia ACCTIVE.....	52
Rycina 15. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego dla grupy badanej	75
Rycina 16. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń .76	
Rycina 17. Krzywa prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla grupy badanej	77
Rycina 18. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla poszczególnych podgrup terapeutycznych.....	78
Rycina 19. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w poszczególnych podgrupach terapeutycznych	79
Rycina 20. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu (pRFS) dla poszczególnych podgrup terapeutycznych	80
Rycina 21. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w grupie badanej dla IRS I i II oraz III i IV	81
Rycina 22. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej w grupie badanej.....	82

Rycina 23. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) pacjentów grupy badanej z obecnością zmian przerzutowych w węzłach chłonnych.....	83
Rycina 24. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla grupy badanej w zależności od wieku dziecka	84
Rycina 25. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w grupie badanej, w zależności od zastosowania w leczeniu radioterapii.....	85
Rycina 26. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w grupie badanej	86
Rycina 27. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA	87
Rycina 28. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) dla pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA.....	88
Rycina 29. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (pRFS) dla pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA.....	89
Rysunek 30. Prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego w grupie RMS w zależności od stopnia zaawansowania.....	90
Rycina 31. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w podgrupie RMS dla dzieci z chorobą zlokalizowaną	91
Rycina 32. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego dla niemowląt i dzieci starszych	92
Rycina 33. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w zależności od wieku dziecka	93

Spis tabel

Tabela 1. Rozkład płci i wieku w poszczególnych grupach terapeutycznych.....	33
Tabela 2. Definicje lokalizacji guza.....	35
Tabela 3. Przedzabiegowa klasyfikacja TNM.....	36
Tabela 4. Pozabiegowa klasyfikacja TNM.....	36
Tabela 5. Klasyfikacja IRS.....	37
Tabela 6. Czynniki prognostyczne w grupie RMS.....	38
Tabela 7. Stratyfikacja do grup ryzyka w grupie RMS.....	39
Tabela 8. Podział guzów na grupy ryzyka w zależności od obecności czynników ryzyka.....	47
Tabela 9. Zalecenia II linii chemioterapii w zależności od stosowanego leczenia w I linii według CWS 2006.....	49
Tabela 10. Propozycja leczenia II linii według CWS guidance.....	51
Tabela 11. Rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie badanej.....	53
Tabela 12. Rozkład poszczególnych lokalizacji guza pierwotnego w grupie badanej.....	54
Tabela 13. Stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania według IRS w grupie badanej.....	54
Tabela 14. Zajęcie węzłów chłonnych w grupie badanej i poszczególnych podgrupach.....	54
Tabela 15. Rozkład lokalizacji guza w grupie RMS w zależności od podtypu.....	55
Tabela 16. Stopień zaawansowania klinicznego według IRS w momencie rozpoznania.....	56
Tabela 17. Klasyfikacja pacjentów z grupy RMS do grup ryzyka.....	56
Tabela 18. Rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie RMS-like.....	56
Tabela 19. Rozkład lokalizacji guza pierwotnego.....	57
Tabela 20. Stopień zaawansowania według IRS w grupie RMS-like w momencie rozpoznania.....	57
Tabela 21. Rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie non-RMS.....	58
Tabela 22. Rozkład lokalizacji guza pierwotnego w grupie non-RMS.....	58
Tabela 23. Stopień zaawansowania według IRS w grupie non-RMS.....	58
Tabela 24. Rozkład lokalizacji nawrotów choroby.....	66
Tabela 25. Podsumowanie wyników leczenia dla całej grupy badanej i poszczególnych grup terapeutycznych.....	69

Spis skrótów używanych w pracy

ACCTTIVE	chemioterapia ACCTTIVE (Adriamycyna, Cyklofosfamid, Karboplatyna, Topotecan, Trofosfamid, Idarubicyna, Vinkrystyna, Etopozyd)
AS	(ang. Angiosarcoma) mięsak naczyniowy
ASPS	(ang. Alveolar soft-part sarcoma) mięsak pęcherzykowy
BP	(ang. Bladder prostate) lokalizacja w pęcherzu i prostaty
CCS	(ang. Clear cell sarcoma) mięsak jasnokomórkowy
CEV	chemioterapia CEV (Karboplatyna, Epirubicyna, Vinkrystyna)
CEVAIE	chemioterapia CEVAIE (Karboplatyna, Epirubicyna, Vinkrystyna, Aktynomycyna, Ifosfamid, Etopozyd)
CFS	(ang. Congenital fibrosarcoma) wrodzony włókniakomięsak
COG	(ang. Children Oncology Group) grupa onkologii dziecięcych
CR	(ang. Complete remission) całkowita remisja
CWS	(niem. Cooperative Weichteilsarkom Studie) niemiecka grupa badawcza nad mięsakami tkanek miękkich
DOX	chemioterapia DOX (Doksorubicyna w 48 h wlewie)
DSRCT	(ang. Desmoplastic small round cell tumor) desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek
EESs	(ang. Extraosseus Ewing sarcomas) rodzina pozakostnego mięsaka Ewinga
EFS	(ang. Event free survival) przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych
ES	(ang. Epithelioid sarcoma) mięsak epitelioidny
EXT	lokalizacja kończynowa
GU	(ang. Genito-urinary) moczowo-płciowy
HN	lokalizacja w głowie i szyi
HPC	(ang. Hemangiopericitoma)
I2VA	chemioterapia I2VA (Ifosfamid 2 dni, Vinkrystyna, Aktynomycyna)
I3VA	chemioterapia I3VA (Ifosfamid 3 dni, Vinkrystyna, Aktynomycyna)
I2VAd	chemioterapia I2VAd (Ifosfamid 2 dni, Vinkrystyna, Adriamycyna)
I3VE	chemioterapia I3VE (Ifosfamid 3 dni, Vinkrystyna, Etopozyd)
ICE	chemioterapia ICE (Ifosfamid, Karboplatyna, Etopozyd)
IMRT	(ang. Intensity modulated radiotherapy) radioterapia z modulowaną intensywnością

IRS	(ang. International Rhabdomyosarcoma Study) stopień resekcji guza wg IRS
IVADo	chemioterapia IVADo (Ifosfamid, Vinkrystyna, Aktynomycyna, Adriamycyna)
KOHITP	Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej
MTM	mięsaki tkanek miękkich
MPNST	(ang. Malignant peripheral nerve sheath tumor) złośliwy guz z osłonek nerwów
MR	rezonans magnetyczny
MRT	(ang. Malignant rhabdoid tumor) złośliwy guz rabdoidny
NF1	neurofibromatoza typu 1
ORB	lokalizacja oczodołowa
OS	(ang. Overall survival) przeżycie całkowite
O-TIE	doustna chemioterapia O-TIE (Trofosfamid, Idarubicyna, Etopozyd)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAX	chemioterapia PAX (Paclitaxel)
PACE	chemioterapia PACE (Cisplatyna, Doksorubicyna, Cyklofosfamid, Etopozyd)
PD	(ang. Progressive disease) progresja choroby
pEFS	(ang. Probability of event free survival) prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń
PM	(ang. Parameningeal) okołooponowy
PNET	(ang. Primitive neuroectodermal tumor) prymitywny guz neuroektodermalny
pOS	(ang. Probability of overall survival) prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego
PPB	(ang. Pleuropulmonary blastoma)
PPGLGL	Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Guzów Litych
pRFS	(ang. Probability of relapse free survival) prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy
PRMS	(ang. Pleomorphic rhabdomyosarcoma) mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy podtyp pleomorficzny
RMA	(ang. Alveolar rhabdomyosarcoma) mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy podtyp pęcherzykowy
RME	(ang. Embryonal rhabdomyosarcoma) mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy podtyp zarodkowy
RMS	(ang. Rhabdomyosarcoma) mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy
RTX	radioterapia
SCA	(ang. Stem cell apheresis) afereza komórek macierzystych szpiku kostnego

SD	(ang. Stable disease) choroba stabilna
SL	(ang. Second line) druga linia leczenia
SySa	(ang. Synovial sarcoma) mięsak maziówkowy
TECC	chemioterapia TECC (Topotecan, Etopozyd, Karboplatyna, Cyklofosfamid)
TC	chemioterapia TC (Topotecan, Karboplatyna)
UDS	(ang. Undifferentiated sarcoma) mięsak niezróżnicowany
VA	chemioterapia VA (Vinkrystyna, Aktynomycyna)
VAIA	chemioterapia VAIA (bloki I2VA z I2VAd)
VCA	chemioterapia VCA (Vinkrystyna, Cyklofosfamid, Aktynomycyna)
VIT	chemioterapia VIT (Vinkrystyna, Irynotecan, Temozolamid)

1. Wstęp

1.1 Mięsaki tkanek miękkich

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to nowotwory złośliwe wywodzące się z drugiego listka zarodkowego, z komórek pierwotnej mezenchymy, które w swoim prawidłowym rozwoju histogenetycznym różnicowałyby się w kierunku tkanki mięśni poprzecznie prążkowanych, gładkich, tkanki tłuszczowej, naczyń krwionośnych i innych struktur tkanki łącznej. W swoim rozwoju komórki te tracą zdolność dojrzewania i różnicowania i zaczynają się niepoohamowanie dzielić, tworząc guz.

Każdego roku w Polsce, u około 80 - 100 dzieci rozpoznaje się mięsaka tkanek miękkich. Jest to najczęstszy guz tkanek miękkich o lokalizacji poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) i stanowi około 7-8% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci (1,2). Choć znaczna większość MTM pojawia się sporadycznie, a ich patogeneza jest nieznana, powiązano z ich rozwojem niektóre czynniki środowiskowe takie jak promieniowanie jonizujące, rakotwórcze związki chemiczne, czy wirusy onkogenne, jednak związek etiologiczny nadal nie jest do końca jasny (2). Kolejnym czynnikiem rozwoju MTM jest predyspozycja genetyczna stwierdzana w zespołach takich, jak neurofibromatoza typu pierwszego (NF1), Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, Castello, Noonan (2).

Mięsaki charakteryzuje szybki, wzrost oraz głębokie naciekanie tkanek wyjściowych. Z definicji charakteru nowotworu złośliwego, mięsaki posiadają olbrzymią zdolność do dawania przerzutów, czyli rozprzestrzeniania się komórek w odległe miejsca (3). Przerzuty są częstsze u chorych z dłuższą trwającą chorobą, ale mogą się wytworzyć w każdym momencie procesu wzrostu guza pierwotnego (3). W momencie rozpoznania w około 20% przypadków choroba jest już rozsiana. Ostatnie badania nad zrozumieniem podstaw molekularnych kaskady przerzutowania mogą w przyszłości stworzyć nowe możliwości terapeutyczne oraz sposoby zapobiegania temu procesowi (3).

Ostatnie 25 lat rozwoju nowoczesnej onkologii przyniosło ogromny postęp w terapii MTM (4,5), jednak pomimo zastosowania bardzo intensywnego leczenia przeżycie 5-letnie wynosi obecnie od 15% w chorobie rozsianej, do około 90% u dzieci z chorobą zlokalizowaną i z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (1). Jednym z czynników odpowiedzialnych za niepowodzenia terapii jest duża heterogenność grupy mięsaków wieku dziecięcego, która sprawia olbrzymi problem w określeniu najbardziej odpowiedniego leczenia dla poszczególnych podtypów histopatologicznych (4). Wprowadzenie wielodyscyplinarnych

protokołów terapeutycznych pozwoliło na obserwowany znaczny postęp w leczeniu, a zastosowanie wielolekowej, intensywnej chemioterapii wyeliminowało potrzebę stosowania wysokodawkowej radioterapii oraz okaleczających zabiegów chirurgicznych (4). Zauważalny postęp dotyczy głównie choroby zlokalizowanej, natomiast choroba rozsiana nadal obciążona jest wysokim ryzykiem niepowodzeń leczenia (5).

Badanie regionalnych węzłów chłonnych jest istotną częścią oceny stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Ich zajęcie stanowi niezależny czynnik złego rokowania zarówno dla przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. Event free survival, EFS), jak i przeżycia całkowitego (ang. Overall survival, OS) w porównaniu z dziećmi bez zajęcia (6,7). Określenie regionalności węzła chłonnego jest ściśle przyporządkowane do lokalizacji pierwotnej guza. W celu określenia stopnia zajęcia węzłów chłonnych wykorzystywane są badania ultrasonograficzne oraz badania radiologiczne, jednak potwierdzenie daje tylko badanie histopatologiczne całego węzła chłonnego (6). W celu pobraniu właściwego materiału, wykorzystuje się technikę znakowania węzła wartowniczego, co zwiększa prawdopodobieństwa pobrania odpowiedniego węzła (8). Jak wykazały badania International Rhabdomyosarcoma Grup IV, w około 17% przypadków, w których węzły chłonne klinicznie nie wykazywały cech choroby, w wykonanym badaniu histopatologicznym wykazywano nacieki nowotworowe (6). Według źródeł literaturowych u około 23% pacjentów z rozpoznaniem najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich – mięśniakomięsakiem (ang. Rhabdomyosarcoma, RMS) – obserwuje się przerzuty, a w lokalizacji kończynowej nawet u 50% (6,8). Czynniki ryzyka zajęcia węzłów chłonnych w RMS są: lokalizacja kończynowa, podtyp pęcherzykowy, wielkość guza > 5 cm, wiek >10 lat (8). Pozostałe mięsaki tkanek miękkich mają mniejszą skłonność do dawania przerzutów drogą chłonki, jednak niektóre z nich, takie jak: mięsak epithelioidny (ang. Epithelioid sarcoma [ES]), mięsak naczyński (ang. Angiosarcoma [AS]), mięsak jasnokomórkowy (ang. Clear cell sarcoma [CCS]), mięsak maziówkowy (ang. Synovial sarcoma [SySa]), mięsak pęcherzykowy (ang. Alveolar soft-part sarcoma [ASPS]), wykazują większe prawdopodobieństwo zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (8), które jest obserwowane aż u 30% pacjentów z tymi mięsakami (9). Ze względu na kwalifikację do grupy ryzyka, z którą wiąże się intensywność stosowanej terapii (chemio-, radioterapia, chirurgia), precyzyjne określenie zajęcia węzłów chłonnych jest bardzo istotne we wszystkich typach MTM, szczególnie w RMS o lokalizacji kończynowej (8).

Ze względu na różnice histopatologiczne, różną biologię nowotworów oraz prognozowaną reakcję na leczenie mięsaki tkanek miękkich dzielimy na trzy grupy terapeutyczne:

- 1) grupę guzów mięśniakomięsaków (ang. Rhabdomyosarcoma, RMS)
- 2) grupę guzów podobnych do RMS – „RMS-like”
- 3) grupę guzów „non-RMS-like”

1.2. Grupa RMS

1.2.1. Etiopatogeneza w grupie RMS

Mięśniakomięsak (RMS) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek mezenchymy, które w swoim naturalnym rozwoju różnicują się w komórki mięśnia poprzecznie prążkowanego (10).

1.2.2. Epidemiologia guzów w grupie RMS

RMS jest stosunkowo rzadkim nowotworem i stanowi 3,5% nowotworów złośliwych u dzieci w wieku od 0 – 14 roku życia i około 2% przypadków u dzieci w wieku 15 – 19 lat (11). Jest to trzeci najczęstszy guz tkanek miękkich u dzieci (po zwojaku zarodkowym i guzie Wilmsa), stanowi 5-15% guzów litych i jest najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich w tej grupie wiekowej (około 50% przypadków) (2,10). Średni wiek w momencie rozpoznania RMS to 4 lata, jednak obserwuje się dwa szczyty zachorowań – między 2 a 5 (2/3 przypadków) oraz między 15 a 19 rokiem życia (10,11). Na nowotwór ten częściej chorują chłopcy (10).

Wrodzony mięśniakomięsak to choroba bardzo rzadka i stanowi 1-2% wszystkich mięśniakomięsaków (12).

1.2.3. Podtypy histopatologiczne w grupie RMS

RMS należą do grupy nowotworów, które w badaniu histopatologicznym dają obraz małych, okrągłych, niebieskich komórek (13). Dla tego nowotworu charakterystyczne są dodatnie odczyny immunohistochemiczne z vimentyną, mięśniowospecyficzną aktyną, desminą i mioglobina, które służą do odróżnienia RMS od innych mięsaków tkanek miękkich (14).

Określenie podtypu histopatologicznego jest niezwykle istotne, gdyż kwalifikuje dziecko do odpowiedniej grupy ryzyka (11). RMS dzielimy na podtyp zarodkowy (ang. Embryonal rhabdomyosarcoma, RME) stanowiący około 50-60% rozpoznań, podtyp pęcherzykowy (ang. Alveolar rhabdomyosarcoma, RMA) – około 20% rozpoznań, oraz podtyp pleomorficzny (ang. Pleomorphic rhabdomyosarcoma, PRMS) – około 20% rozpoznań (10,11). Rozróżnia się również podtyp wrzecionowatokomórkowy (ang. Spindle cell) i groniasty (ang. Botryoid), które są wariantami podtypu RME (10). Ze względu na rokowanie RMS podzielono na trzy grupy:

- guzy z korzystną prognozą – podtyp groniasty i wrzecionowatokomórkowy,
- guzy z pośrednią prognozą – podtyp zarodkowy
- guzy ze złą prognozą – podtyp pęcherzykowy.

Nie tylko obraz histopatologiczny pozwala na rozpoznanie podtypu RMS. Znalezione charakterystyczne defekty genetyczne, specyficzne dla poszczególnych grup mięsaków. W komórkach RME często spotykana jest utrata heterozygotyczności w rejonie 11p15, a jej wzrost na chromosomie 8 (11). Natomiast typowe dla RMA są translokacje fragmentu chromosomu 13 na chromosom 2 i powstanie genu fuzyjnego *FOXO1/PAX3* [t(2;13)(q35;q14)] lub na chromosom 1 tworząc gen fuzyjny *FOXO1/PAX7* [t(1;13)(p36;q14)] (11,15). Translokacje te znajdowane są w około 80% przypadków rozpoznanego RMA (13). Te zmiany dowodzą istnienia istotnych różnic molekularnych między RME i RMA (11). Późniejsze prace pokazały, że to właśnie obecność w/w translokacji warunkuje agresywny przebieg choroby, bardziej niż sam obraz histopatologiczny (15). Wyniki leczenia RMA bez stwierdzonej translokacji są porównywalne do tych uzyskiwanych w RME (15). Również wyższy odsetek pacjentów z RMA z translokacją był wyjściowo rozpoznany jako choroba rozsiana, z przerzutami odległymi (15). Dlatego powstała koncepcja nowego podziału tej grupy MTM na guzy z obecnością niekorzystnej translokacji oraz bez niej, co automatycznie kwalifikowałoby pacjenta do grupy otrzymującej bardziej intensywne leczenie.

1.2.4. Lokalizacja guzów w grupie RMS

RMS może wystąpić w każdym organie czy tkance organizmu, oprócz kości, a jego lokalizacja jest istotnym czynnikiem prognostycznym (16). Najczęstszą lokalizacją RMS jest okolica głowy i szyi, układ moczowo-płciowy i kończyny (10). Najlepiej rokują pacjenci z lokalizacją oczodołową i moczowo-płciową – poza pęcherzem i prostatą (5-cio letni OS wynosi odpowiednio 86% i 80%) (4,10) oraz z lokalizacją w głowie i szyi nieobejmującą okolicy okołooonowej. Pozostałe, gorzej rokujące lokalizacje to oczodół z naciekiem jego ścian kostnych, okolica okołooonowa, kończyny, okolica moczowo-płciowa – guzy prostaty i pęcherza oraz inne lokalizacje – klatka piersiowa, śródpiersie, okolica za i wewnątrztrzewnowa.

Około 35% guzów RMS lokalizuje się w głowie i szyi, a połowa z nich w okolicy okołooonowej (14,16). Ze względu na miejsce wyjścia, można je podzielić na trzy grupy:

- 1) guzy o lokalizacji okołoponowej (ang. Parameningeal, PM), czyli mające styczność z oponami OUN – jama nosa, zatoki oboczne nosa, nosogardło, ucho środkowe, przestrzeń okołogardłowa, dół skroniowy i skrzydłowo-podniebienny (około 44%)
- 2) guzy oczodołu (około 26%) oraz
- 3) pozostałe, czyli o lokalizacji nie-okołoponowej (ang. Non-parameningeal, non-PM) – jama ustna, część ustna gardła, twarz, policzki, okolice przyusznicy (około 30%) (7,14).

Lokalizacja okołoponowa pozostaje wielkim wyzwaniem chirurgicznym, gdyż najczęściej guzy w tej okolicy rosną długo, do dużych rozmiarów, nie dając przy tym żadnych objawów, co opóźnia rozpoczęcie terapii (7). Jednocześnie często naciekają podstawę czaszki, rozprzestrzeniając się wewnątrzczaszkowo, co dodatkowo uniemożliwia przeprowadzenie zabiegu operacyjnego i znacznie pogarsza rokowanie (7).

Około 7% guzów z tej grupy jest zlokalizowanych w okolicy jąder (lokalizacja moczowopłciowa (ang. Genito-urinary, GU) (17). Wyrastają z tkanki mezenchymalnej najądrzy, powrózka nasiennego, jąder i ich osłonek (17). Rokowanie w tej lokalizacji jest korzystne (OS około 80%), głównie ze względu na wykrycie choroby w około 60-80% przypadków we wczesnym stadium, zazwyczaj zarodkowy podtyp i możliwość przeprowadzenia resekcji całkowitej (17). Czynnikiem rokującym niekorzystnie w tej lokalizacji są przerzuty do węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe (17).

Lokalizacja w ścianie klatki piersiowej związana jest ze złym rokowaniem (18). Dodatkowo jest też ogromnym wyzwaniem dla chirurga, ponieważ w odróżnieniu od dorosłych, klatka piersiowa dziecka wciąż rośnie, a usunięcie żebra, lub jego fragmentu może prowadzić do deformacji, mającej negatywny wpływ w przyszłości na oddychanie i poruszanie się (18).

1.2.5. Leczenie guzów w grupie RMS

Pierwszym etapem leczenia guzów RMS zawsze jest zabieg chirurgiczny, a jego rola w leczeniu RMS jest niezwykle istotna i ma wpływ na wieloletnie przeżycie wolne od nawrotu choroby. Nie tylko pozwala na pobranie materiału do badania histopatologicznego, ale odpowiednio zaplanowany zabieg i przeprowadzony radykalnie mikroskopowo daje szansę na odpowiednią kontrolę miejscową, a w niektórych przypadkach na rezygnację z radioterapii (7). Przy konieczności rezygnacji radioterapii, ze względu na wiek dziecka, rola chirurga w przeprowadzeniu zabiegu zakończonego nie tylko radykalnością mikroskopową, ale i zachowaniem funkcji narządu i odpowiednim efektem kosmetycznym, jest szczególnie ważna (7). Według badań IRS III, ponad połowa pacjentów z chorobą zlokalizowaną, na początku

leczenia miała przeprowadzoną jedynie biopsję albo resekcję subtotalną (7). Pacjenci z tej grupy mieli większe ryzyko wznowy miejscowej niż pacjenci z wyciętym całkowicie guzem lub tylko z mikroskopowymi pozostałościami (7). Metastatektomia w RMS powinna być wykorzystywana tylko w celach diagnostycznych, wykorzystując techniki małoinwazyjne, gdyż stwierdza się dobrą odpowiedź na chemio- i radioterapię, a nie wykazano korzyści z tej procedury (3).

Kolejnym etapem leczenia jest chemioterapia.

Zakłada się teoretycznie, że każdy rozpoznany mięsak z grupy RMS daje mikroprzerzuty, dlatego każdy pacjent otrzymuje ten etap leczenia. Leczenie rozpoczyna się po zakwalifikowaniu dziecka do grupy ryzyka, tak szybko, jak to możliwe po zabiegu operacyjnym. Jeśli wielkość i usytuowanie guza nie pozwalają na przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego, po otrzymaniu wyniku biopsji, rozpoczyna się chemioterapię neoadjuwantową, mającą za zadanie poprawić warunki operacyjności guza.

Terapia systemowa oparta jest na polichemioterapii z wykorzystaniem przynajmniej dwóch leków w najniższych grupach ryzyka, a ośmiu leków w grupie chorych z chorobą rozsianą. Ze względu na złośliwy charakter choroby, wykorzystuje się większość znanych grup cytostatyków:

1. alkaloidy barwinka – Winkrystyna.
2. antracykliny – Doksorubicyna, Epirubicyna, Idarubicyna
3. antybiotyki przeciwnowotworowe – Aktynomycyna
4. leki alkilujące – Ifosfamid, Cyklofosfamid, Trofosfamid
5. pochodne platyny – Karboplatyna
6. pochodne podofilotoksyny – Etopozyd

W trakcie leczenia systemowego, w celu poprawy kontroli miejscowej choroby, dzieci kwalifikowane są do leczenia radioterapią. Wskazania i stosowane dawki różnią się w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego, obecności przerzutów i rozpoznania histopatologicznego, a także odpowiedzi na leczenie chemiczne. Obecnie stosowane są nowoczesne metody radioterapii, które znacznie zmniejszają ilość powikłań miejscowych i odznaczają się lepszą skutecznością. Dostosowuje się również rodzaj promieniowania do lokalizacji guza. Najczęściej stosowane jest promieniowanie megawoltowe z akceleratora. W guzach twarzoczaszki oprócz standardowego leczenia, proponuje się napromienienie przy użyciu protonów ze względu na możliwość większej ochrony narządów promieniowrażliwych.

Najczęściej stosowana jest technika IMRT (ang. Intensity modulated radiotherapy), technika dynamiczna, w której ruchome listki kolimatora dostosowują kształt wiązki promieniowania do kształtu guza, pozwalając napromienić maksymalną dawką obszar guza z odpowiednim marginesem, a zaoszczędzić zdrowe tkanki.

Wszystkie mięsaki tkanek miękkich ze stwierdzoną w chwili rozpoznania chorobą rozсіяną (M1), leczone są w sposób indywidualny. Umieszczenie przerzutów, ich ilość, stan dziecka w istotny sposób warunkują intensywność zastosowanej terapii.

1.2.6. Rokowanie w grupie RMS

Przeżycie 5-cio letnie obserwuje się tylko u około 70% dzieci z rozpoznaniem RMS, a rokowanie we wznowie i w progresji choroby jest nadal bardzo złe (10). Śmiertelność w RMS jest ściśle związana z wiekiem pacjenta, lokalizacją guza oraz podtypem histopatologicznym (10). Pomimo intensywnego leczenia, przeżycie całkowite u pacjentów z chorobą rozсіяną w RMS jest nadal niskie (3). Udowodniono, że u pacjentów z RMS, z przerzutami do płuc, około 35 razy częściej dochodzi do wznowy w płucach, niż u pacjentów z innym mięsakiem z przerzutami do płuc (3).

1.3. Grupa “RMS-like”

Jest to grupa guzów o odmiennej budowie histopatologicznej, ale o podobnych do guzów RMS cechach klinicznych, a zwłaszcza wrażliwości na stosowane leczenie (19). W grupie tej znajdują się następujące nowotwory – rodzina pozakostnych mięsaków Ewinga (ang. Extraosseus Ewing sarcoma [EESs]), mięsak maziówkowy (ang. Synovial sarcoma [SySa]) oraz mięsak niezróżnicowany (ang. Undifferentiated sarcoma [UDS]).

1.3.1. Pozakostne mięsaki Ewinga

W 1921 James Ewing opisał, występujący głównie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych, rzadki typ mięsaka, cechujący się wysoką złośliwością, występujący głównie w kościach, tkankach miękkich, złożonego z małych, okrągłych komórek (20). Niezależnie w 1918 roku Stout i wsp. opisał guz o podobnym wyglądzie w badaniu histopatologicznym, formujący rozety, który rozwija się w tkankach miękkich w młodych organizmach w okolicy nerwu łokciowego, nazwali go prymitywnym guzem neuroektodermalnym (ang. Primitive

neuroectodermal tumor [PNET]) (20). Guz o takiej samej morfologii, rozwijający się w ścianie klatki piersiowej, pierwszy opisał Askin (20).

EESs to nowotwory wychodzące z tkanek miękkich (21). Są to niskozróżnicowane, wysoce złośliwe guzy zbudowane z małych, niebieskich, okrągłych komórek, pochodzenia neuroektodermalnego, niewykazujące cech komórkowego ani strukturalnego różnicowania, posiadające wspólną, spontaniczną translokację genetyczną (21–23). Cechują się agresywnym przebiegiem klinicznym i częstym rozsiewem oraz wysokim odsetkiem wznów miejscowych (21). Mięsak Ewinga jest drugim co do częstości złośliwym guzem kości u dzieci, natomiast pochodzenie pozakostne jest znacznie rzadsze i stanowi około 20% przypadków tego nowotworu (21,24). Najczęściej lokalizuje się osiowo – w okolicy okołokręgosłupowej, kończynach dolnych, głowie, szyi i miednicy, rzadziej w okolicy zaotrzewnowej, sieci, oczodole, skórze i ścianie klatki piersiowej – zwyczajowo nazywany guzem Askin’a (21). Klinicznie manifestuje się jako szybko rosnący, bolesny guz, niedający się odróżnić od innych MTM w badaniach obrazowych (21). Przez obecność pseudotorebki wydaje się być często dobrze oddzielony, a intensywne wzmocnienie kontrastowe świadczy o obfitym unaczynieniu (25). W badaniu immunohistochemicznym charakterystyczny jest dodatni odczyn dla CD99, a dla PNET: neuro-specyficznej enolazy, synaptofizyny, białka S100 i monoklonalnych przeciwciał MB2 (21,23). Badania cytogenetyczne doprowadziły do identyfikacji nieprzypadkowej, wspólnej rearanżacji chromosomowej t(11;22)(q24;q12) w mięsaku Ewinga, PNET i guzie Askin’a, a tym samym dostarczyły mocnych dowodów na wspólne pochodzenie histologiczne (23). W diagnostyce molekularnej opisywane są również inne translokacje z genem EWSR1 – t(21;22), t(7;22) (21). Wspólne translokacje, a zwłaszcza EWS-FLI-1 [t(11;22)], znajdująca w 85% przypadków, uznawana za patognomiczną, pozwoliły zmodyfikować podział histopatologiczny (WHO 2002) i zakwalifikować pozakostnego mięsaka Ewinga, prymitywnego guza neuroektodermalnego (PNET) i guza Askin’a, do jednej rodziny mięsaków Ewinga (20,23).

W diagnostyce obrazowej wykorzystuje się KT, MR oraz PET/CT, który wykazuje dużą czułość i specyficzność >90% w określaniu rozległości choroby (23).

Ogólnie grupa mięsaków Ewinga należy do nowotworów chemo- i radiowrażliwych, dlatego zarówno leczenie systemowe, jak i radioterapia są ważnymi elementami w leczeniu tych nowotworów (26). Radykalny zabieg chirurgiczny ma ogromne znaczenie w kontroli lokalnej choroby (23). Analizy retrospektywne pokazały, że ilość wznów miejscowych jest znacząco mniejsza po samym zabiegu chirurgicznym niż po zastosowaniu radioterapii jako jedyne go leczenia miejscowego (23). Jednocześnie wykazano taki sam stopień kontroli miejscowej po

zastosowaniu samej radioterapii, jak i nieradykalnego zabiegu operacyjnego z następowym napromienieniem (23). Dlatego, jeśli tylko jest technicznie możliwa, próba radykalnego usunięcia zmiany pierwotnej powinna być każdorazowo podjęta, a zabiegi z cięciem przebiegającym przez guza nie są zalecane, nie dając odpowiedniego stopnia kontroli miejscowej (23). Leczenie uzupełnia się napromienieniem miejsca pierwotnej lokalizacji guza z odpowiednim marginesem.

Całkowite 5-cio letnie całkowite przeżycie przy zastosowaniu jedynie leczenia miejscowego nie przekracza 10%, dopiero leczenie systemowe – polichemioterapia (z zastosowaniem Ifosfamidu, Vinkrystyny, Actynomycyny, Adriamycyny, Etopozydu, Karboplatyny w różnych kombinacjach), zwiększa je do 70% w chorobie zlokalizowanej, a do 20 – 30% w rozsianej (21,23).

Nie udowodniono jak dotąd znaczenia metastatektomii w EESs (3), jednak procedura ta jest wykonywana w celu usunięcia zmian resztkowych po intensywnej chemioterapii.

Czynnikami złej prognozy są wiek powyżej 14 lat, pierwotna objętość guza powyżej 200 cm³, przerzuty do szpiku kostnego i płuc oraz zła reakcja na chemioterapię (21,23).

1.3.2. Mięsak maziówkowy (SySa)

Stanowi 5-10% wszystkich MTM u dzieci (18). Może lokalizować się w każdym miejscu, ale najczęściej spotykany jest na kończynach u młodych dorosłych (9).

Postawienie diagnozy wymaga stwierdzenia dodatnich reakcji w badaniu immunohistochemicznym, dla EMA (ang. Epithelial membrane antigen) i dla cytokeratyny, a także wykazania obecności patognomicznej translokacji chromosomalnej t(X;18)(p11.2;q11.2) (9). Wynikiem tej translokacji jest rearanżacja genu SYT na chromosomie 18 z genem SSX na chromosomie X i wyciszenie aktywności kluczowego genu supresorowego guzów (mSWI/SNF) (9).

Pochodzenie komórek tego mięsaka nie jest pewne, ale najnowsze dowody wskazują na jego mięśniowe pochodzenie (27). Charakterystyczne dla tego nowotworu białko fuzyjne SYT-SSX2 zostało uzyskane na mięśniowych liniach komórkowych na modelach mysich, gdzie wzrastają, bardzo podobne do ludzkiego SySa, nowotwory wrzecionowatokomórkowe (27).

W badaniach obrazowych (głównie w MR) SySa może wykazywać złudny, niezłośliwy charakter, upodabniając się do łagodnych malformacji naczyniowych, guzów z osłonek nerwów, albo zmian zapalnych (27). Często obecne są zwapnienia w obrębie masy guza (9).

Leczenie tego nowotworu jest wieloetapowe i wielokierunkowe. Wykorzystuje się chirurgię, chemio- i radioterapię. Wykazano ścisłą korelację między radykalnym zabiegiem operacyjnym, stopniem zaawansowania a wzrostem przeżycia całkowitego w SySa (27). W około 40% przypadków guz ten jest chemiowrażliwy (9). Zastosowanie chemioterapii adiuwantowej i neoadjuwantowej w tym typie nowotworu może nie zwiększa OS, ale wpływa na zmniejszenie masy guza i poprawę warunków operacyjnych, dlatego stosowana jest rutynowo (27). Polichemioterapia składa się z Ifosfamidu, Vinkrystyny, Aktynomycyny-D i Adriamycyny. Ważnym elementem leczenia i kontroli miejscowej jest również radioterapia.

U pacjentów z guzem większym niż 5 cm, znacznie wzrasta ryzyko rozsiewu choroby (9). W około 40% przypadków stwierdza się obecność przerzutów, w tym w 80% choroba zajmuje płuca (3,9). Rokowanie w chorobie rozsianej jest złe, ale według ostatnich badań u chorych tych korzyści przynosi zastosowanie metastatektomii (3,9). Dlatego terapeutyczna metastatektomia powinna być przeprowadzana u pacjentów z SySa wtedy, gdy jest możliwa całkowita resekcja wszystkich przerzutów (3).

Czynnikami ryzyka w tym typie guza są: guzy w lokalizacji pozakończynowej, lokalizacja proksymalna, młodszy pacjenci i większa głębokość naciekania (9).

1.3.3. Mięsak nieodróżnicowany (UDS)

Według klasyfikacji WHO z 2002 roku złośliwy, pleomorficzny guz włóknistohistiocytarny jest nazywany pleomorficznym mięsakiem nieodróżnicowanym wysokiego stopnia i jest sam w sobie diagnozą z wykluczenia (27). Są to komórki bez specyficznych markerów linii komórkowych (27). Najczęściej lokalizuje się w kończynach oraz głowie i szyi (27). W około 43% przypadków choroba jest rozsiana w momencie rozpoznania, a przerzuty lokalizują się najczęściej w płucach (27). Radykalny zabieg operacyjny jest podstawą skutecznej terapii w tym typie MTM, chemio i radioterapia niewiele wnoszą w poprawę przeżycia (27). Pomimo wielokierunkowej terapii 5-cio letni OS kształtuje się na poziomie 65 – 70% (27).

1.3.4 Leczenie mięsaków RMS-like

Leczenie mięsaków grupy RMS-like oparte jest na terapii wielokierunkowej. Podstawą leczenia jest radykalny zabieg operacyjny. Przy braku możliwości jego wykonania pacjenci otrzymują chemioterapię neoadjuwantową. Chemioterapia wielolekowa, oparta na

antracyklinach i lekach alkilujących ma na celu ograniczyć chorobę i zlikwidować mikroprzerzuty. Ważnym elementem dla uzyskania kontroli miejscowej jest radioterapia.

1.4. Grupa “non-RMS-like”

Jest to bardzo heterogenna grupa rzadkich nowotworów tkanek miękkich, w skład której wchodzi ponad 50 różnych podtypów histopatologicznych (27,28). Podobnie jak RMS, wszystkie wywodzą się z prymitywnej komórki mezenchymalnej (9). Ich charakter biologiczny, a co się z tym wiąże – odpowiedź na leczenie – są różne (29). Stanowią około 50% wszystkich mięsaków wieku dziecięcego (29). Grupa ta zawiera wszystkie złośliwe nowotwory tkanek miękkich, których nie kwalifikuje się do grup RMS i RMS-like, a są to:

- Aggressive angiomyxoma (AAM)
- Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH)
- Alveolar soft part sarcoma (ASPS)
- Chordoma (CHORD)
- Clear cell sarcoma (CCS)
- Congenital (infantile) fibrosarcoma (cFS)
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)
- Desmoplastic small and round cell tumour (DSRCT)
- Extraskeletal chondrosarcoma (ECS) zawierający: mesenchymal chondrosarcoma (MesCS) i myxoid chondrosarcoma (MyxCS)
- Epithelioid sarcoma (ES)
- (Undifferentiated) Embryonal sarcoma of the liver (ESL)
- Endometrial stromal sarcoma (ESS)
- Fibrosarcoma (FS)
- Gastrointestinal stromal tumour (GIST)
- Giant cell tumour, extraosseous (GCT)
- Inflammatory myofibroblastic tumours/sarcoma (IMT/IMS)
- Juvenile nasopharyngeal fibroma (JNF)
- Kaposi sarcoma (KS)
- Low grade fibromyxoid sarcoma (LGFMS)
- Leiomyosarcoma (LMS)
- Lipoblastoma (LPB)
- Liposarcoma (LPS)
- Malignant ectomesenchymoma (MEM)
- Malignant fibrous histiocytoma (MFH)
- Malignant mesenchymal tumour (MMM)
- Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)
- Malignant rhabdoid tumour (MRT)
- Myofibroblastic sarcoma (MFS)
- Myo-/Fibromatoses (FBM)

- Myxoinflammatory fibroblastic tumour (MIFS)
- Myxofibrosarcoma (MYX)
- PEComa (PEC)
- Pleuropulmonary blastoma (PPB)
- Plexiform fibrohistiocytic tumour (PFT)
- Pigmented neuroectodermal tumour of childhood (Retina Anlage Tumour, RAT)
- Solitary fibrous tumour (SFT)
- Undifferentiated pleomorphic high-grade sarcoma (UPS)
- Guzy naczyniowe – Vascular tumours (VS), takie jak:
 - o hemangioendothelioma (HE)
 - o hemangiopericytoma (HP)
 - o angiosarcoma (AS) (30)

W większości przypadków patogeneza jest nieznana, jednakże stwierdzono związek z niektórymi czynnikami predysponującymi do rozwoju nowotworów z tej grupy. Są to między innymi ekspozycja na promieniowanie jonizujące, substancje rakotwórcze, czynniki immunologiczne, a także zakażenie wirusami onkogennymi (np. zakażenie EBV u chorych z HIV predysponuje do rozwoju leiomyosarcoma) (9,28). Udowodniono również zwiększoną częstość nowotworów z grupy non-RMS-like u pacjentów z chorobami genetycznymi, takimi jak neurofibromatoza typu I, zespół Li-Fraumeni, zespół Wernera, czy u chorych z mutacją genu RB (9,28).

Nowotwory te zwykle rozwijają się ze zdrowej tkanki *de novo*, rzadko z łagodnego guza (28). Mogą tworzyć dobrze ograniczoną, niebolesną masę w lokalizacji na kończynach, plecach, powierzchniach bocznych tułowia, ścianie jamy brzusznej (27). Niewiele z nich rozwija się wewnątrz jamy brzusznej (27). Często przebiegają bezobjawowo na początku choroby, dopóki nie zaczną naciekać pęczka nerwowo-naczyniowego (27). Okres od początku objawów, do postawienia rozpoznania jest dłuższy niż w guzach RMS, co niekorzystnie wpływa na przeżycie (9,27). Guzy w lokalizacji kończynowej, są często rozpoznawane przy okazji urazu, ale związek przyczynowo skutkowy nie został udowodniony(27).

Najważniejszym badaniem obrazowym miejsca pierwotnego dla tej grupy guzów jest rezonans magnetyczny (MR), ze względu na znacznie lepszą rozdzielczość dla tkanek miękkich oraz określenie stosunku do struktur naczyniowo nerwowych niż inne metody obrazowania (27).

Najważniejszym elementem diagnostyki jest pobranie reprezentatywnego materiału do diagnostyki histopatologicznej (9). Wykonywana może być biopsja otwarta lub gruboigłowa, natomiast biopsja cienkoigłowa jest metodą nieodpowiednią, ze względu na zbyt małą ilość materiału tkankowego (9). Biopsje wycinające zarezerwowane są dla guzów mniejszych niż 3 cm (9).

Guzy z tej grupy, z uwagi na ich rzadkość oraz niecharakterystyczny wygląd w badaniach obrazowych, są często źle diagnozowane (29). Przyczynia się to do braku radykalności pierwotnego zabiegu operacyjnego, a dalej do wyższego ryzyka wznowy miejscowej (29). Obok radykalności zabiegu, wielkość guza w momencie rozpoznania jest drugim kluczowym czynnikiem ryzyka w guzach non-RMS (27).

Pomimo różnorodności rozpoznań histopatologicznych, łączy je podobna strategia leczenia (9). Leczenie operacyjne to ważny element wielokierunkowej terapii (9). Całkowita resekcja z uzyskaniem czystych marginesów histopatologicznych, zmniejsza odsetek wznów miejscowych i podnosi całkowite przeżycie u tych pacjentów (9). Znaczenie chemioterapii w tych guzach nie jest jednoznaczne (9). Chemooporność jest często obserwowana w guzach non-RMS i trudno jest ocenić, którzy pacjenci mogą uzyskać korzyści z jej zastosowania (9). Leczenie systemowe stosuje się zatem u pacjentów z guzami nieresekcyjnymi i z chorobą rozsianą (9). W leczeniu tzw. złotym standardem jest radykalny zabieg operacyjny połączony z radioterapią (29). Uważa się, że radioterapia, w połączeniu z powtórzną resekcją, dają dopiero najlepszy efekt zminimalizowania ryzyka nawrotu miejscowego (29).

1.4.1. Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

Jest to rzadki, złośliwy guz, wywodzące się z komórek, które różnicują się w kierunku struktur budujących osłonki nerwów obwodowych w szczególności z komórek Schwanna i komórek okołonerwowych (31,32). Stanowi około 5-10% guzów tkanek miękkich (31). Może rozwinąć się na trzy sposoby: postać sporadyczna (około 50% przypadków), postać związana z neurofibromatozą typu I (około 20-50% przypadków), lub jako guz indukowany promieniowaniem jonizującym (9). Rozwija się de novo z nerwów obwodowych lub z łagodnych nerwiakowłókniaków (27,32). Klinicznie MPNST objawia się zazwyczaj jako bolesny guz z towarzyszącymi ogniskowymi objawami neurologicznymi (9).

Obserwowany jest ze zwiększoną częstością w neurofibromatozie typu I (31). Ryzyko rozwoju tego nowotworu w ciągu życia chorego z NF1 wynosi 8-13% versus 0,001% w populacji ogólnej (2). Chorzy z tym defektem genetycznym stanowią 25-50% pacjentów z rozpoznaniem MPNST (31). W patogenezie główną rolę pełni utrata aktywności białka supresorowego – neurofibrominy, która przyczynia się do zwiększonej aktywności onkogenu RAS i tym samym, zwiększenia proliferacji komórek i rozwoju nowotworu (2). Rokowanie u tych chorych jest gorsze aniżeli chorych ze sporadyczną postacią (9).

Drugim czynnikiem ryzyka rozwoju MPNST jest promieniowanie jonizujące, a zwłaszcza zastosowana wcześniej radioterapia (32).

Podobnie jak inne MTM, guz ten ma tendencje do wznów miejscowych i dawania przerzutów drogą krwiopochodną (31). Czynniki ryzyka pozostają identyczne jak w innych MTM, czyli wielkość i lokalizacja guza, które warunkują możliwość przeprowadzenia radykalnego zabiegu operacyjnego, wiek poniżej 10 roku życia i lokalizacja na kończynach (27,31). W zależności od lokalizacji około 5-80% MPNST jest nieresekcyjnych w momencie rozpoznania, z powodu naciekania ważnych struktur nerwowo-naczyniowych. Najgorzej rokują pacjenci z lokalizacją wewnątrz klatki piersiowej i jamy brzusznej (27,32). W przypadkach naciekania struktur nerwowych wykonanie radykalnego zabiegu jest olbrzymim wyzwaniem i wiąże się z dużym prawdopodobieństwem ubytków neurologicznych (32). Radioterapia jest zalecana w tym typie MTM, natomiast rola chemioterapii pozostaje kontrowersyjna (32).

Pomimo zastosowania agresywnego leczenia (zabieg operacyjny, chemio- i radioterapia), rokowanie w MPNST pozostaje złe, a 5-cio letnie przeżycie całkowite wynosi 23% - 69% (9,31).

1.4.2. Desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (DSRCT)

Desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek po raz pierwszy został opisany w 1989 roku przez Gerald i Rosai (33). Opisali oni nowotwór jako gniazda małych, niebieskich, okrągłych komórek otoczonych desmoplastycznym podścieliskiem, o wielofenotypowym różnicowaniu w immunohistochemii (33). Dodatnie odczyny uzyskuje się w barwieniu z desminą (różnicowanie mezenchymalne), cytokeratyną (nabłonkowe) i S100 (nerwowe) (33). To rzadki, wysoce złośliwy nowotwór o nieznannej wyjściowej komórce macierzystej, o bardzo złym rokowaniu, występujący u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (5-30r.ż.), w 90% płci męskiej (15,27,34). W lokalizacji wewnątrztrzewnowej jest to najczęstszy mięsak (27). Rozwija się i rozprzestrzenia na powierzchni otrzewnej, dlatego obraz kliniczny u większości pacjentów to rozsiana, wieloogniskowa choroba w jamie brzusznej, rzadko 1-2 guzy (sytuacja spotykana w przypadkach, związanych z otwarciem jamy brzusznej z innych powodów, lub w badaniach obrazowych wykonanych z innych przyczyn) (27,34). Guz ten ma duże powinowactwo do sieci, ale wszczepy komórek guza obserwuje się również na powierzchni przepony, we wnętrzu śledziony, na krezce, powierzchni jelita cienkiego i grubego, zachyłków otrzewnej miednicy – między pęcherzem a odbytnicą (27). Najczęstszymi objawami klinicznymi są uczucie pełności w jamie brzusznej i zaparcia (27). Przerzuty lokalizują się

najczęściej w jamie opłucnej, śródpiersiu, płucach, wątrobie, okolicy okołojądrowej i w tkankach miękkich (27). Oprócz standardowej diagnostyki obrazowej (USG, KT i MR), badanie PET/CT jest pomocne i rekomendowane we wstępnym określeniu rozległości choroby (27,34).

Podobnie jak w RMA, znana jest charakterystyczna translokacja z powstaniem fuzji genów EWS i WT1 t(11;22)(p13;q12), której stwierdzenie jest patognomiczne dla tej choroby (15,27,34,35). Brak białka fuzyjnego w tkance guza wyklucza rozpoznanie (33).

W badaniu histopatologicznym stwierdzane jest skąpe unaczynienie zmian, co może być powodem słabej reakcji na stosowane leczenie systemowe (34). Ostatnie badania wykazują korzyść u pacjentów poddanych cytoredukcyjnemu zabiegowi chirurgicznemu z następowym płukaniem jamy otrzewnej podgrzaną do 41st. C cisplatyną (34). Ma to za zadanie wzmocnić kontrolę miejscową brzusznej DSRCT i zapobiec, lub opóźnić wznowę procesu (34).

Oprócz standardowych i niestandardowych schematów chemioterapii stosuje się również radioterapię (15). Konsolidacyjne napromienienie całej jamy brzusznej w dawce 30 Gy z lub bez *boost'ów* na poszczególne ogniska przeprowadza się zazwyczaj po cytoredukcyjnym zabiegu chirurgicznym (33). Zastosowanie radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT) znacznie redukuje ilość powikłań gastroenterologicznych i hematologicznych związanych z tą procedurą (33).

Próby z zastosowaniem różnych schematów chemioterapii, z agresywnymi zabiegami chirurgicznymi, megachemioterapią z autologiczną transplantacją komórek macierzystych szpiku kostnego nie poprawiły w znaczący sposób wyników leczenia (27). Badania wykazują pewne korzyści z zastosowania Irinotekanu z Bewacizumabem, jednak nadal całkowite 5-cio letnie przeżycie wynosi zaledwie 15% - 30% (15,34).

1.4.3. Złośliwy guz rabdoidny (MRT)

Guz ten opisał jako pierwszy Beckwith i wsp. w 1979 roku jako odrębną jednostkę chorobową (36). Jest to bardzo rzadki, złośliwy nowotwór, pojawiający się głównie u niemowląt (ponad 60% przypadków) (37). Nazwę swą guz zawdzięcza podobieństwu jego komórek do rabdomyoblastów, jednak pochodzenie mięśniowe nie zostało potwierdzone (36). W większości przypadków w komórkach tego guza stwierdza się somatyczną mutację inaktywującą obydwu alleli genu SMARCB1, który jest częścią kompleksu remodelingu chromatyny SW1/SFW, działającego jako gen supresorowy rozwoju nowotworów (37). Mutacja ta predysponuje nosicieli do rozwoju guza rabdoidnego w różnych lokalizacjach

anatomicznych, szczególnie w nerkach (48% przypadków), ale również mózgu, wątrobie i płucach w pierwszym roku życia (36,38). MRT jest często opisywany jako choroba śmiertelna, z minimalną poprawą przeżywalności w ostatnich latach (37). Całkowite 1-roczone przeżycie w tym typie guza nie przekracza 31% (37). W leczeniu MRT stosuje się wielolekową chemioterapię, a także megachemioterapię z autologiczną transplantacją komórek macierzystych szpiku kostnego. Młody wiek w momencie rozpoznania często ogranicza możliwość stosowania wielokierunkowej terapii, a w szczególności radioterapii, która wydaje się być istotnym elementem leczenia MRT (37).

1.4.4. Pleuropulmonary blastoma (PPB)

Pleuropulmonary blastoma jest to bardzo rzadki nowotwór złośliwy o agresywnym przebiegu, lokalizujący się wewnątrz klatki piersiowej u dzieci poniżej 6-go roku życia (39). Zwykle zlokalizowany jest w płucu, ale może również zajmować śródpiersie, wielkie naczynia, węzły chłonne, przeponę i opłucną (39).

Komponentą komórkową złośliwego utkania PPB jest wysokiego stopnia mięsak, który pochodzi z niedojrzałej komórki mezenchymy płucnej (39).

Z nowotworem tym wiąże się genetyczny zespół DICER1. Jest to zespół, w którym występuje rodzinna zwiększona predyspozycja do nowotworzenia, a u jego podstawy leży mutacja *de novo* lub wrodzona genu DICER1 (40). Jest to gen zlokalizowany na chromosomie 14q 32.13 i koduje rodzinę rybonukleaz III (40). Nosiciele tej mutacji mają zwiększone ryzyko powstania nowotworu we wczesnym etapie życia (40). Spektrum nowotworów związanych z tą mutacją jest duże, ale najczęstszym jest Pleuropulmonary blastoma (40).

Występują 3 podtypy tego nowotworu: I – torbielowaty, wymagający jedynie zabiegu operacyjnego, z 91% 5-letnim przeżyciem; II – lito-torbielowaty i III – lity (39,40). Podtyp II i III mogą dawać przerzuty odległe, zwykle zlokalizowane w mózgu, kościach, wątrobie, trzustce, nerkach i nadnerczach, jednak sytuacja taka jest rzadko spotykana (39). W PPB, pomimo udowodnionej chemiowrażliwości, to pierwotna radykalna resekcja wydaje się znacznie poprawiać przeżycie (39).

Pomimo stosowanego leczenia – chirurgii i chemioterapii – podtyp II i III mają gorszą prognozę, z 5-cio letnim przeżyciem sięgającym odpowiednio 71% i 53% (40).

1.4.5. Hemangiopericytoma (HPC)

Jest to rzadki mięsak tkanek miękkich, którego komórką wyjściową jest pericyt Zimmermanna (komórki otaczające naczynia włosowate) i należy do grupy guzów fibroblastycznych /

miofibroblastycznych (41,42). Pojawia się głównie u dorosłych, jedynie 5-10% przypadków stwierdzana jest u dzieci (43). Został zdefiniowany jako guz składający się z wrzecionowatych i owalnych, proliferujących, niezróżnicowanych komórek okołonaczyniowych, które są ściśle związane z cienkościennej, rozgałęzionymi naczyniami włosowatymi (43). Może wystąpić w każdym miejscu ciała, w którym występują naczynia; najczęściej spotykany jest na kończynach dolnych, głowie i szyi, okolicy zaotrzewnowej, narządach wewnętrznych (41). HPC jest nowotworem złośliwym o niskim potencjale przerzutowania, a odsetek wznów miejscowych mieści się w granicach 20-57% (44). Przerzuty stwierdzane są w 50% przypadków, w których znajdują się histologiczne cechy złośliwości, takie jak ogniskowa martwica, wysoki indeks mitotyczny (44). Nowotwór podzielony jest na dwa podtypy – niemowlęcy (< 1 r.ż.) i podtyp dorosłych (> 1 r.ż.) (44). Podtyp niemowlęcy odznacza się lepszym rokowaniem, mniejszym odsetkiem wznów miejscowych i obecności przerzutów niż podtyp dorosłych, który wymaga wielokierunkowej terapii (44). Leczenie opiera się na radykalnym zabiegu operacyjnym. U niemowląt z olbrzymimi, nieoperacyjnymi guzami opisywane są spontaniczne regresje zmian, a także skuteczność podawanej chemioterapii VAC (44).

1.4.6. Wrodzony włókniakomięsak (CFS)

Wrodzony włókniakomięsak to rzadki guz wieku dziecięcego, ale jest najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich u dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia i stanowi 12% przypadków (41). Około 50% tych guzów stwierdzana jest w momencie urodzenia, reszta rozwija się do ukończenia pierwszego roku życia (41). Choroba w 70% przypadków zajmuje kończyny, pozostałe lokalizacje to tułów, głowa i szyja, ale także okolica zaotrzewnowa, okrężnica, jama brzuszna, miednica, osierdzie, ściana klatki piersiowej (41). Przerzuty odległe stwierdzane są w około 8% przypadków, najczęściej do płuc (41). Histologicznie CFS jest bardzo podobny do włókniakomięsaka występującego u dorosłych pacjentów, jednak przebieg kliniczny choroby jest bardziej łagodny (41). Przeżycie 5-cio letnie dla CFS jest wysokie i wynosi od 84% do 93% (41).

Standardowe leczenie opiera się na radykalnym zabiegu operacyjnym, które nawet w 50% przypadków kończy się amputacją (41). Mimo to częstość nawrotów miejscowych jest wysoka i występuje nawet u 33% pacjentów (41). Neoadjuwantowa chemioterapia stosowana jest w celu poprawy warunków operacyjnych i według danych piśmiennictwa nawet w 43%

przypadków może prowadzić do całkowitej remisji (41). Stosowane jest leczenie oparte o Winkrystynę, Cyklofosfamid i Aktynomycynę (41).

1.5. Radioterapia

Jest to leczenie promieniowaniem jonizującym, które przenikając przez tkanki uszkadza DNA komórek intensywnie dzielących się doprowadzając do ich śmierci.

Odkąd stwierdzono, że większość niepowodzeń w leczeniu wynikała ze wznowy miejscowej, radioterapia zaczęła odgrywać istotną rolę w kontroli miejscowej choroby (7,9).

Stosuje się ją zarówno przed, jak i po zabiegu operacyjnym (9). Marginesy pól naświetlanych sięgają zazwyczaj 2-4 cm poza obrys zmiany pierwotnej (9). Pole i dawka uzależnione są od wyniku zabiegu operacyjnego (radykałość i status marginesów), sąsiedztwa narządów ważnych życiowo, wieku pacjenta i względów kosmetycznych (9). Przedoperacyjna RTX związana jest z lepszą kontrolą lokalną, ma mniejsze objętości tkankowe z stosunkowo mniejszą dawką napromienienia, spowodowana obecnością normalnego unaczynienia (9). Wiąże się z kolei ze zwiększoną częstością powikłań pooperacyjnych w postaci upośledzonego gojenia się rany, co może być równoważone mniejszą ilością późnych powikłań związanych z zastosowaną wyjściowo mniejszą dawką promieniowania (9).

Udowodniono również mniejszy odsetek wznów w obrębie płuc po uprzednim ich naświetleniu (3).

Eskalowanie dawek radioterapii, które dopuszczalne jest u dojrzałego organizmu, w którym zakończyły się procesy wzrostu i dojrzewania tkanek, może skutkować poważnymi powikłaniami w organizmach rozwijających się, a szczególnie najmłodszych dzieci. Dlatego u najmłodszych pacjentów – tych poniżej pierwszego roku życia, całkowicie zrezygnowano z wykorzystania radioterapii w leczeniu.

Szczególną ostrożność zachowuje się u dzieci między pierwszym a trzecim rokiem życia.

W grupie RMS, w podtypie zarodkowym, napromieniani są tylko pacjenci z chorobą resztkową po zakończeniu leczenia, przy zminimalizowaniu naświetlonego obszaru zdrowych tkanek. Wyjątek stanowią dzieci z lokalizacją okołoozonową, które zawsze otrzymują pełną dawkę RTX, bez względu na radykałość zabiegu. Leczenie przeprowadza się po zakończeniu intensywnej chemioterapii. W podtypie pęcherzykowym w grupie IRS II i III kwalifikuje się dzieci do naświetlań w dawce jak dla starszych pacjentów. Grupa IRS I nie otrzymuje RTX.

W grupie RMS-like i Non RMS-like również kwalifikacja zależy od radykałości zabiegu operacyjnego:

- IRS I – brak uzupełniającej RTX
- IRS II – RTX jak dla starszych pacjentów
- IRS III – przy radykalnym mikroskopowo powtórny zabieg bez RTX, a przy braku radykalności lub braku możliwości przeprowadzenia zabiegu operacyjnego – pełna dawka jak dla starszych dzieci.

Nowoczesne techniki radioterapii, włączając w to protonoterapię, brachyterapię, mogą obniżyć ryzyko powikłań odległych w porównaniu z tradycyjną, konformalną radioterapią z planowaniem 3D (16).

1.6. Terapie eksperymentalne

Ze względu na dużą liczbę nawrotów choroby, a także oporność na intensywne leczenie w grupie MTM, prowadzone są próby zastosowania leków niestandardowych. Badania kliniczne dowodzą możliwości ich skuteczności u chorych, u których standardowe leczenie zawiodło.

Aktywacja kinazy serynowo-treoninowej, znanej jako ‘mammalian target of rapamycin’ (mTOR), w połączeniu z odpowiednimi częściami kompleksu funkcjonalnego, pełni ważną rolę w regulacji syntezy białek, wzrostu komórek i proliferacji (45). Rapamycyna i jej analogi, między innymi Temsirolimus, łączą się z mTOR i białkiem wiążącym FK 506, formując kompleks i prowadząc do zahamowania szlaku sygnałowego mTOR (45).

Inhibitory mTOR mogą grać rolę w ponownym uwrażliwianiu komórek guza na stosowaną chemioterapię (45).

Wykazano wrażliwość komórek RMS i EESa na inhibitory mTOR, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (45). Przeprowadzone badania w obrębie populacji dzieci z oporną lub nawrotową postacią tych guzów tkanek miękkich wykazały stabilizację choroby w terapii Temsirolimusem (45). Badania nad użyciem tych leków w połączeniu ze standardową chemioterapią – IRN/TMZ, mającą stosunkowo bezpieczny profil – wkraczają w kolejne fazy i wydają się być obiecujące (stabilizacja lub regresja zmian) (45).

Wykazano również pewną skuteczność w badaniach klinicznych inhibitora kinazy tyrozynowej (Pazopanib) w leczeniu nawrotowych i opornych MTM (9).

1.7. Powikłania leczenia MTM

Ze względu na olbrzymią złośliwość nowotworów z grupy MTM, toksyczność stosowanej intensywnej terapii jest również znaczna. Powikłania dzielą się na wczesne, związane z bezpośrednią toksycznością leków cytostatycznych i miejscową radioterapią oraz późne, czyli

uszkodzenie narządów wewnętrznych, które manifestować się może wiele lat po zakończeniu terapii (46). Najbardziej zagrożeni są pacjenci, którzy leczeni byli wszystkimi dostępnymi metodami, a w szczególności chemioterapią (3-krotnie wyższe ryzyko) (46). Chemioterapia, w odróżnieniu od radioterapii i zabiegu operacyjnego, wywiera wpływ na różne organy, poza miejscem samej choroby (46). Te późne powikłania to między innymi: drugie nowotwory, choroby układu krążenia, układu oddechowego itp. (46). Około 10 lat od rozpoznania choroby, u około 35% pacjentów po leczeniu MTM diagnozuje się przynajmniej jedno poważne lub zagrażające życiu schorzenie, wymagające hospitalizacji (46).

1.8. Wtórne MTM

Obecnie ozdrowieńcy stanowią około 70% pacjentów leczonych z powodu różnych nowotworów (47). Niestety w grupie tej istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drugiej choroby nowotworowej, z częstością około 3% w ciągu 20 lat (według niektórych źródeł, częstość ta jest znacznie wyższa) po przebytych w dzieciństwie leczeniu przeciwnowotworowym (47). Stosowanie radioterapii i chemioterapii – w szczególności leków alkilujących i pochodnych podofilotoksyny, może mieć kancerogeny efekt (47). Współwystępowanie pierwotnych zespołów, takich jak zespół Li-Fraumeni, neurofibromatoza, wrodzona retinoblastoma, może także predysponować do nowotworzenia (47). MTM to mała grupa nowotworów wtórnych, stanowiąca około 10% przypadków (47). Odznaczają się szczególnie złym rokowaniem (47). Badania dowodzą, że pacjenci ci powinni być leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi dla pierwotnych guzów MTM, a sukces terapii w dużej mierze zależy od możliwości przeprowadzenia radykalnego mikroskopowo zabiegu operacyjnego, chociaż obserwuje się podobną wrażliwość na zastosowaną chemioterapię jak w przypadku pierwotnych MTM (47).

2. Cele pracy

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest:

1. Ocena wyników leczenia pacjentów z rozpoznaniem MTM, u których zastosowano skojarzone leczenie (wielolekową chemioterapię, leczenie operacyjne oraz radioterapię) według Protokołów CWS, realizowanych w KOHITP w Poznaniu w latach 2007 – 2017.
2. Analiza czynników prognostycznych wpływających na rokowanie pacjentów z rozpoznaniem MTM leczonych według Protokołów CWS.
3. Ocena znaczenia i wpływu radioterapii na wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem MTM.
4. Analiza przyczyn rezygnacji z radioterapii u dzieci z rozpoznaniem MTM i leczonych według Protokołów CWS.
5. Analiza niepowodzeń leczenia u dzieci z rozpoznaniem MTM leczonych według Protokołów CWS w KOHITP.

3. Pacjenci i metody

Retrospektywną analizą objęto 62 dzieci z rozpoznaniem mięsakiem tkanek miękkich leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od września 2007 do września 2017. Do badania zakwalifikowano 39 (62,9%) dziewczynek i 23 (37,1 %) chłopców w wieku od 0 miesięcy do 17 lat i 11/12 (mediana – 6 lat i 9/12). W Tabeli 1 przedstawiono rozkład wieku i płci w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Grupa terapeutyczna	Liczba pacjentów	Płeć męska	Płeć żeńska	Rozkład wieku
RMS	33 (53,2%)	20 (61%)	13 (39%)	4/12 – 16 i 7/12
RMS-like	12 (19,4 %)	7 (58%)	5 (42%)	0 – 17 i 8/12
Non-RMS-like	17 (27,4%)	12 (71%)	5 (29%)	0 – 17 i 11/12

Tabela 1. Rozkład płci i wieku w poszczególnych grupach terapeutycznych.

U wszystkich pacjentów rozpoznano mięsaka tkanek miękkich na podstawie wykonanej biopsji lub resekcji całkowitej zmiany. Badanie histopatologiczne przeprowadzono w Pracowni Patomorfologii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, a weryfikację rozpoznania z wykorzystaniem badania immunohistochemicznego, przeprowadzono w Ośrodkach Referencyjnych w Warszawie – Instytucie Matki i Dziecka lub w Samodzielnym Publicznym Dziecięcym Szpitalu Klinicznym. Zabieg operacyjny u większości dzieci przeprowadzono w Klinice Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Leczenie systemowe prowadzono w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej (KOHTP) UM w Poznaniu, a radioterapię przeprowadzono w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

Pacjenci leczeni byli według przyjętego przez Polską Pediatriczną Grupę do spraw Leczenia Guzów Litych, międzynarodowego programu CWS 2006 i CWS Guidance, a trójka dzieci z rozpoznaniem złośliwym guzem rabdoidnym – programem EURHAB 2010.

3.1. Czynniki ryzyka.

Poddano analizie następujące czynniki rokownicze – wiek i płeć dziecka, rozpoznanie histopatologiczne, lokalizację (Tabela 2) i wielkość guza, stadium zaawansowania w oparciu o

klasyfikację TNM przedzabiegową (Tabela 3), pozabiegową (Tabela 4) oraz klasyfikację IRS (Tabela 5).

Lokalizacja	Okolica ciała
Oczodół (ang. Orbit – ORB)	<ul style="list-style-type: none"> • powieki • ściany kostne oczodołu i jego zawartość
Głowa i szyja - okołooponowo (ang. Head and Neck Parameningeal – HN-PM)	<ul style="list-style-type: none"> • ucho środkowe • jama nosowa i zatoki oboczne nosa • nosogardło • dół skroniowy, skrzydłowo podniebienny • okolica okołogardłowa • guzy oczodołowe z naciekaniem ścian kostnych • rozsiew do płynu mózgowo rdzeniowego • guzy powodujące porażenia nerwów czaszkowych • wzrost wewnątrzczaszkowy
Głowa i szyja – nieokołooponowo (ang. Head and Neck nonParameningeal – HN-nonPM)	<ul style="list-style-type: none"> • tkanki miękkie powierzchni głowy i twarzy • przyusznica • jama ustna • krtań • część ustna gardła • zachyłek gruszkowaty • tarczyca i przytarczyce • szyja
Układ moczowo-płciowy – pęcherz i prostata (ang. Genito Urinary Bladder/Prostate – GU-BP)	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • prostata • pęcherz/prostata – guzy niedające się jednoznacznie zakwalifikować
Układ moczowo-płciowy – poza pęcherzem i prostatą (ang. Genito Urinary Bladder/Prostate – GN-non BP)	<ul style="list-style-type: none"> • guzy okołojądrowe • jądro • macica • pochwa • srom

Kończyny (ang. Extremities – EXT)	<ul style="list-style-type: none"> • ręka • przedramię • ramię • bark • stopa • podudzie • udo • pośladki
Inne (ang. Other – OTH)	<ul style="list-style-type: none"> • klatka piersiowa • brzuch • okolica okołodzeniowa • miednica • okolica okołodbytnicza • krocze

Tabela 2. Definicje lokalizacji guza.

Guz (ang. Tumor)	
T0	Brak obecności guza
T1	Guz ograniczony do narządu lub tkanki wyjściowej <ul style="list-style-type: none"> • T1a guz mniejszy lub równy 5 cm w największym wymiarze • T1b guz większy niż 5 cm w największym wymiarze
T2	Guz wychodzący poza narząd lub tkankę wyjściową <ul style="list-style-type: none"> • T2a guz mniejszy lub równy 5 cm w największym wymiarze • T2b guz większy niż 5 cm w największym wymiarze
TX	Brak informacji o wielkości i naciekaniu guza
Wzły chłonne (ang. Lymph Nodes)	
N0	Brak zajęcia węzłów chłonnych
N1	Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych
NX	Brak informacji o zajęciu węzłów chłonnych
Przerzuty (ang. Metastasis)	
M0	Brak przerzutów odległych lub zajęcia nieregionalnych węzłów chłonnych
M1	Przerzuty odległe lub zajęcie nieregionalnych węzłów chłonnych

MX	Brak informacji o obecności przerzutów
-----------	--

Tabela 3. Przedzabiegowa klasyfikacja TNM.

pT	
pT0	Brak obecności guza w badaniu histopatologicznym próbki
pT1	Guz ograniczony do narządu lub tkanki wyjściowej, wycięty całkowicie z wolnymi od nacieków marginesami w badaniu histopatologicznym
pT2	Guz naciekający poza narząd lub tkankę wyjściową, wycięcie całkowite z wolnymi od nacieków marginesami w badaniu histopatologicznym
pT3	Guz naciekający lub nie narząd lub tkankę wyjściową, wycięcie niecałkowite <ul style="list-style-type: none"> • pT3a – brak radykalności mikroskopowej • pT3b – brak radykalności makroskopowej • pT3c – wysięk z obecnością komórek nowotworowych
pTX	Status guza nie może być określony
pN	
pN0	Brak nacieków w badaniu histopatologicznym regionalnych węzłów chłonnych
pN1	Nacieki w regionalnych węzłach chłonnych <ul style="list-style-type: none"> • pN1a regionalne węzły chłonne całkowicie usunięte • pN1b regionalne węzły chłonne niecałkowicie usunięte
pNX	Status regionalnych węzłów chłonnych nie może być określony z powodu braku badania histopatologicznego lub informacje są niejednoznaczne
pM	
pM0	Brak nacieków w badaniu histopatologicznym
pM1	Nacieki nowotworowe w badaniu histopatologicznym przerzutów
pMX	Status przerzutów nie może być określony z powodu braku badania histopatologicznego lub informacje są niejednoznaczne

Tabela 4. Pozabiegowa klasyfikacja TNM.

Grupa IRS		Definicja grupy
I – zabieg radykalny mikroskopowo	A	Guz ograniczony do tkanki wyjściowej
	B	Guz nacieka tkanki okoliczne

II – zabieg radykalny makroskopowo, pozostałości mikroskopowe	A	Guz usunięty całkowicie makroskopowo, w badaniu histopatologicznym komórki nowotworowe w linii cięcia. Brak zajęcia węzłów chłonnych
	B	Guz usunięty całkowicie makroskopowo, w badaniu mikroskopowym komórki nowotworowe w linii cięcia. Całkowicie usunięte zajęte węzły chłonne regionalne
	C	Guz usunięty całkowicie makroskopowo, w badaniu histopatologicznym komórki nowotworowe w linii cięcia. Zajęcie najdalszych anatomicznie usuniętych węzłów chłonnych bądź komórki nowotworowe w linii cięcia usuniętego węzła
III – zabieg nieradykalny, pozostałości makroskopowe	A	Wykonana jedynie biopsja guza
	B	Usunięcie ponad 50% masy guza
IV		Obecność przerzutów w momencie rozpoznania

Tabela 5. Klasyfikacja IRS.

Przeprowadzono również analizę zastosowanego leczenia (zabieg chirurgiczny, chemio- i radioterapia), ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania napromienienia u dzieci poniżej trzeciego roku życia oraz przeanalizowania przyczyny niepowodzeń leczenia – zgony wczesne, brak remisji, progresja choroby, wznowa, zgon w remisji.

3.2. Leczenie.

Od roku 2007 dzieci z rozpoznaniem mięsakiem tkanek miękkich leczone były według Programu zaproponowanego przez Niemieckie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej – grupę badawczą CWS (Cooperative Weichteilsarkom Study Group). Program pod nazwą CWS 2006 zaktualizowano w 2014 roku pod nazwą CWS – Guidance.

Programy zakładają podział mięsaków na trzy grupy terapeutyczne:

- 1) RMS
- 2) RMS-like
- 3) non-RMS

Każda z grup dodatkowo podzielona została na podgrupy, w zależności od występujących czynników rokowniczych.

3.2.1. Grupa RMS

Klasyfikacja do grup ryzyka

Klasyfikacja terapeutyczna RMS opiera się na systemie TNM (guz (Tumor), węzły chłonne (lymph Nodes), przerzuty (Metastasis) oraz na klasyfikacji zaproponowanej przez Międzynarodową Grupę Badań nad RMS (IRSG) (14). W skład tej drugiej wchodzi naciekanie miejscowe, możliwość przeprowadzenia całkowitej resekcji, a także obecność przerzutów (14). Niekorzystne umiejscowienie, przerzuty do kości lub szpiku kostnego i wiek <1r.ż. lub >10 r.ż. są niezależnymi czynnikami złego rokowania (3). W Tabeli 6 przedstawiono podział czynników prognostycznych na korzystne i niekorzystne.

Histopatologia	Korzystna	Wszystkie guzy RME z podtypem groniastym i wrzecionowatokomórkowym
	Niekorzystna	RMA
Status pooperacyjny IRS	IRS I	Resekcja radykalna mikroskopowo (R0)
	IRS II	Pozostałości mikroskopowe (R1), lub brak pozostałości mikroskopowych, ale zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N1)
	IRS III	Pozostałości makroskopowe (R2)
Lokalizacja	Korzystna	Oczodół, układ moczowo-płciowy (poza pęcherzem/prostatą), głowa i szyja poza okolicą okołoozonową
	Niekorzystna	Okolica okołoozonowa, oczodół z naciekaniem ścian kostnych, kończyny, pęcherz, prostata, pozostałe
Status węzłów chłonnych (N)	Korzystna	N0 – brak klinicznych i histopatologicznych cech zajęcia węzłów chłonnych
	Niekorzystna	N1 – cechy klinicznego lub histopatologicznego zajęcia węzłów chłonnych
Wielkość guza i wiek dziecka	Korzystna	Wielkość ≤ 5 cm i wiek < 10 lat
	Niekorzystna	Wszystkie pozostałe

Tabela 6. Czynniki prognostyczne w grupie RMS.

Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego oraz zebraniu pozostałych wyników badań obrazowych, na podstawie czynników prognostycznych wyszczególnionych w Tabeli 6, dziecko kwalifikuje się do odpowiedniej grupy ryzyka. Poniższa Tabela 7 przedstawia stratyfikację do tych grup.

Grupa ryzyka	Podgrupa	Histopatologia	Status IRS	Lokalizacja	Status N	Wielkość guza i wiek
1) Niskie	A	Korzystna	I	Każda	N0	Korzystna
2) Standardowe	B	Korzystna	I	Każda	N0	Niekorzystna
	C	Korzystna	II, III	Korzystna	N0	Każda
	D	Korzystna	II, III	Niekorzystna	N0	Korzystna
3) Wysokie	E	Korzystna	II, III	Niekorzystna	N0	Niekorzystna
	F	Korzystna	II, III	Każda	N1	Każda
	G	Niekorzystna	I, II, III	Każda	N0	Każda
4) Bardzo wysokie	H	Niekorzystna	II, III	Każda	N1	Każda

Tabela 7. Stratyfikacja do grup ryzyka w grupie RMS.

- 1) Do grupy niskiego ryzyka kwalifikuje się dzieci z korzystnymi czynnikami ryzyka, takimi jak histopatologia, wielkość guza, wiek, brak zajęcia węzłów chłonnych oraz resekcja R0.
- 2) Grupa standardowego ryzyka jest podzielona na trzy podgrupy, w każdej z nich korzystny jest wynik badania histopatologicznego, brak zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych. W podgrupie B znajdują się pacjenci z niekorzystną wielkością guza lub wiekiem dziecka, radykalnym zabiegiem operacyjnym R0, bez względu na lokalizację guza. W podgrupie C znajdują się pacjenci w każdym wieku i bez względu na wielkość guza, po nieradykalnym mikroskopowo lub makroskopowo zabiegu operacyjnym (R1/2), i korzystną lokalizacją. Natomiast podgrupa D obejmuje pacjentów z niekorzystną lokalizacją, po zabiegu nieradykalnym mikro i makroskopowym, ale korzystnymi czynnikami wieku i wielkości guza.
- 3) Grupa wysokiego ryzyka również podzielona została na trzy podgrupy. Do podgrupy E zakwalifikowano dzieci w grupie IRS II lub III, z korzystną histopatologią, ale niekorzystną lokalizacją, wielkością guza i wiekiem. W podgrupie F znajdują się pacjenci również w grupie IRS II lub III, z korzystną histopatologią, w każdym wieku, z każdą wielkością i lokalizacją, ale z zajęciem węzłów chłonnych. Podgrupa G to wszyscy pacjenci z niekorzystną histopatologią, ale bez zajęcia węzłów chłonnych.
- 4) Dzieci z niekorzystną histopatologią i zajęciem węzłów chłonnych (N1), ale bez przerzutów odległych, kwalifikowani są do grupy bardzo wysokiego ryzyka.

Leczenie w poszczególnych grupach ryzyka:

Poszczególne grupy ryzyka różnią się od siebie intensywnością leczenia systemowego oraz radioterapii.

- 1) U dzieci zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka (A) nie ma wskazań do uzupełniającego zabiegu operacyjnego. Leczenie systemowe obejmuje 4 kursy chemioterapii VA – Winkrystyna z Aktynomycyną, trwające 22 tygodnie (Rycina 1). Brak jest również wskazań do zastosowania radioterapii.

Rycina 1. Schemat leczenia w podgrupie niskiego ryzyka – A.

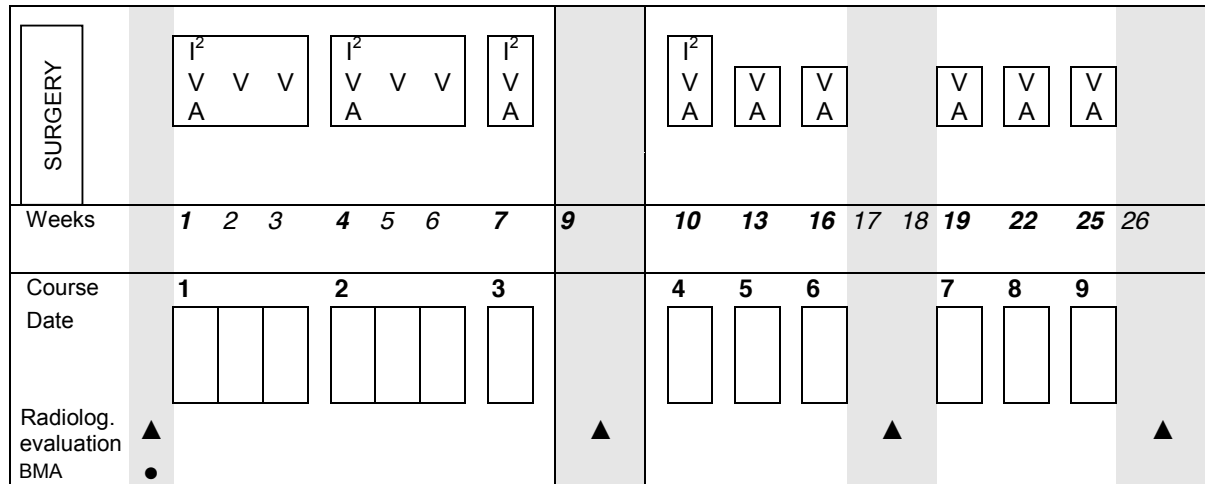
SURGERY	V V V V A A				V V V V A A				V V V V A A				V V V V A A			
	1	2	3	4	7	8	9	10	13	14	15	16	19	20	21	22
Weeks																
Course	1				2				3				4			
Date	□□□□				□□□□				□□□□				□□□□			
Radiolog. evaluation	▲												▲			
BMA	●															

V – Winkrystyna, A – Aktynomycyna – D (30)

- 2) W grupie standardowego ryzyka (B, C, D), u pacjentów poddanych wstępnie nieradykalnemu zabiegowi operacyjnemu R2 planowany jest powtórny zabieg operacyjny po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, natomiast w resekcji R1 zalecane jest podjęcie próby całkowitego usunięcia, przed rozpoczęciem chemioterapii. Leczenie systemowe obejmuje chemioterapię I2VA – Winkrystyna, Aktynomycyna oraz Ifosfamid, w dziewięciu kursach podanych w ciągu 25 tygodni. W podgrupie B Ifosfamid pomijany jest od piątego kursu (Rycina 2), a w podgrupie C u dzieci ze wskazaniami do radioterapii od kursu szóstego (Rycina 3). Podgrupa D otrzymuje pełne 9 kursów leczenia (Rycina 4). Napromienianie pomijane jest u dzieci po zabiegu pierwotnym R0 (podgrupa B) oraz powtórny R0 w podgrupie C z korzystnym wiekiem i wielkością guza. Pozostali pacjenci otrzymują naświetlenie pierwotnej

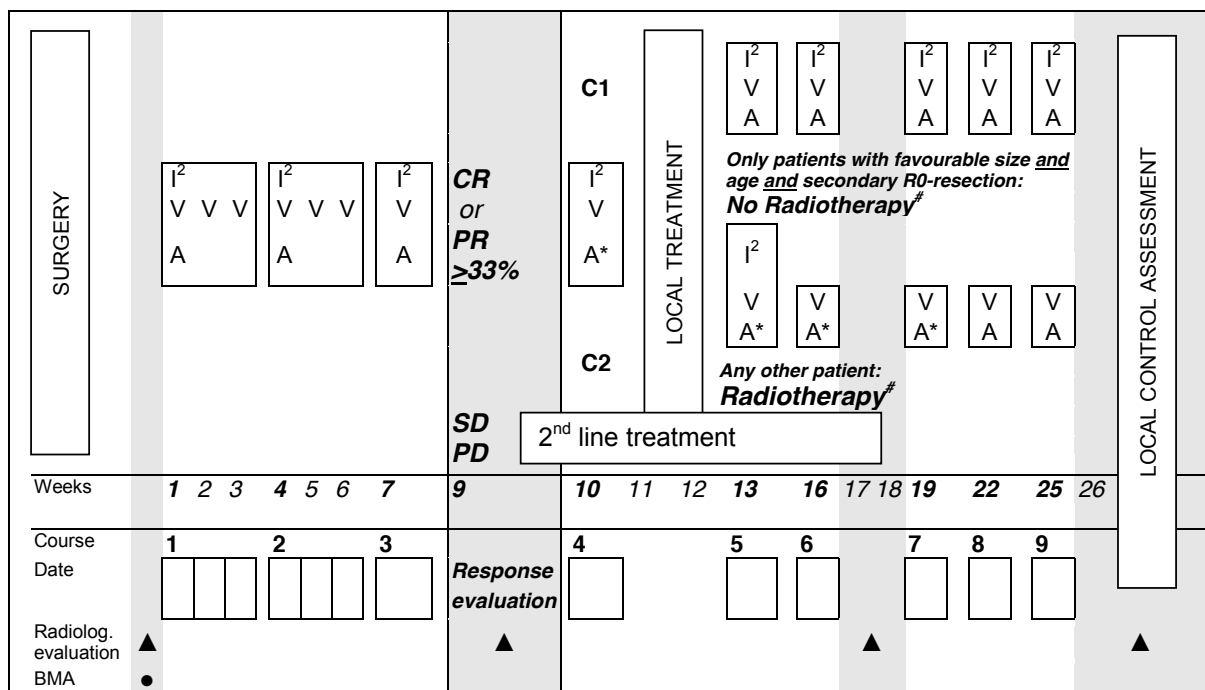
lokalizacji guza sumaryczną dawką od 36 do 50,4 Gy, w zależności od marginesu resekcji i odpowiedzi na wstępną chemioterapię.

Rycina 2. Schemat leczenia w podgrupie standardowego ryzyka – B.



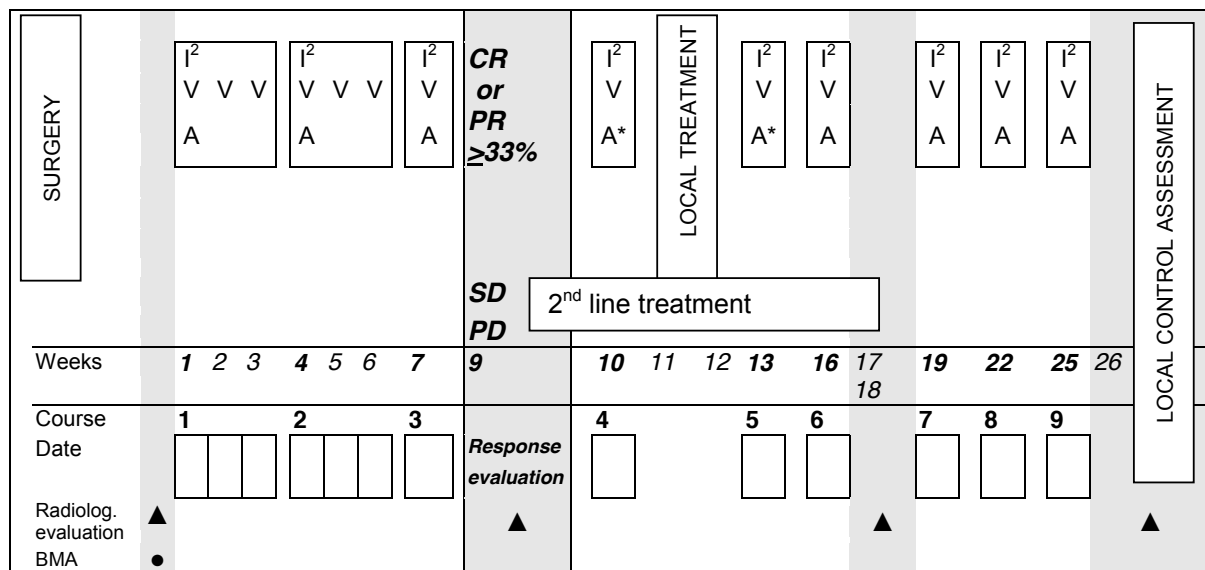
I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D (30)

Rycina 3. Schemat leczenia w podgrupie standardowego ryzyka – C.



I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D (30)

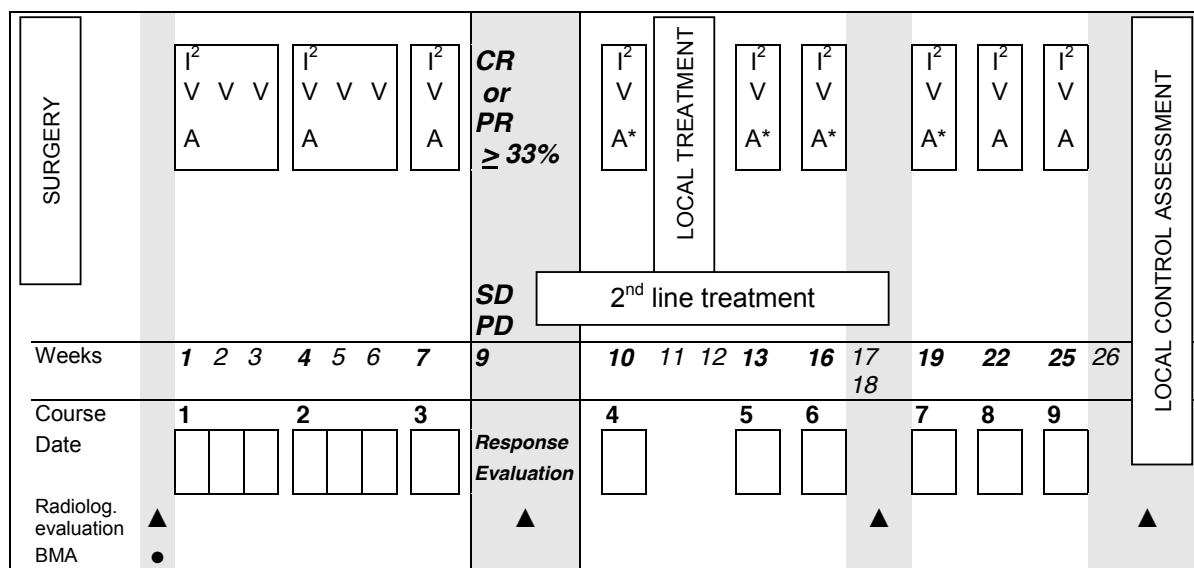
Rycina 4. Schemat leczenia w podgrupie standardowego ryzyka – D.



I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D (30)

- 3) W grupie wysokiego ryzyka (E, F, G), w resekcjach nieradykalnych – IRS III, planowany jest powtórny zabieg operacyjny po wstępnej chemioterapii indukcyjnej lub radioterapii, natomiast w grupie IRS II zalecane jest podjęcie próby całkowitego usunięcia, przed rozpoczęciem chemioterapii. Leczenie systemowe obejmuje 9 kursów I2VA – Ifosfamid, Winkrystyna, Aktynomycyna podanych przez 25 tygodni (Rycina 5). W tej grupie wszyscy pacjenci otrzymują radioterapię w sumarycznych dawkach od 36 do 50,4 Gy w zależności od histopatologii, marginesów resekcji i odpowiedzi na leczenie.

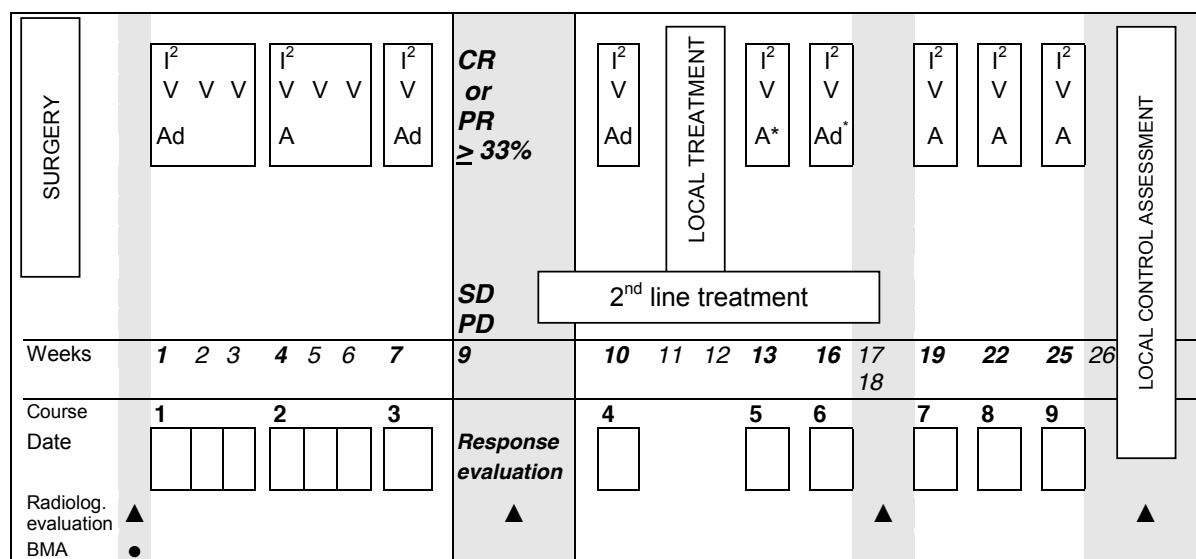
Rycina 5. Schemat leczenia w podgrupie wysokiego ryzyka – E, F, G.



I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D (30)

- 4) W grupie bardzo wysokiego ryzyka (H), u dzieci z resekcją nieradykalną – IRS III, planowany jest powtórny zabieg operacyjny po wstępnej chemioterapii indukcyjnej lub radioterapii, natomiast w grupie IRS II zalecane jest podjęcie próby całkowitego usunięcia resztkowej masy guza, przed rozpoczęciem chemioterapii. Leczenie systemowe obejmuje chemioterapię VAIA III, złożonej z czterech bloków I2VAd (Ifosfamid, Vinkrystyna, Adriamycyna) oraz pięciu bloków I2VA (Ifosfamid, Vinkrystyna Aktynomycyna-D) podawanych jak przedstawiono na Rycinie 6. Wszyscy pacjenci otrzymują radioterapię w dawkach sumarycznych od 41,4 do 50,4 Gy w zależności od marginesu resekcji i odpowiedzi na leczenie.

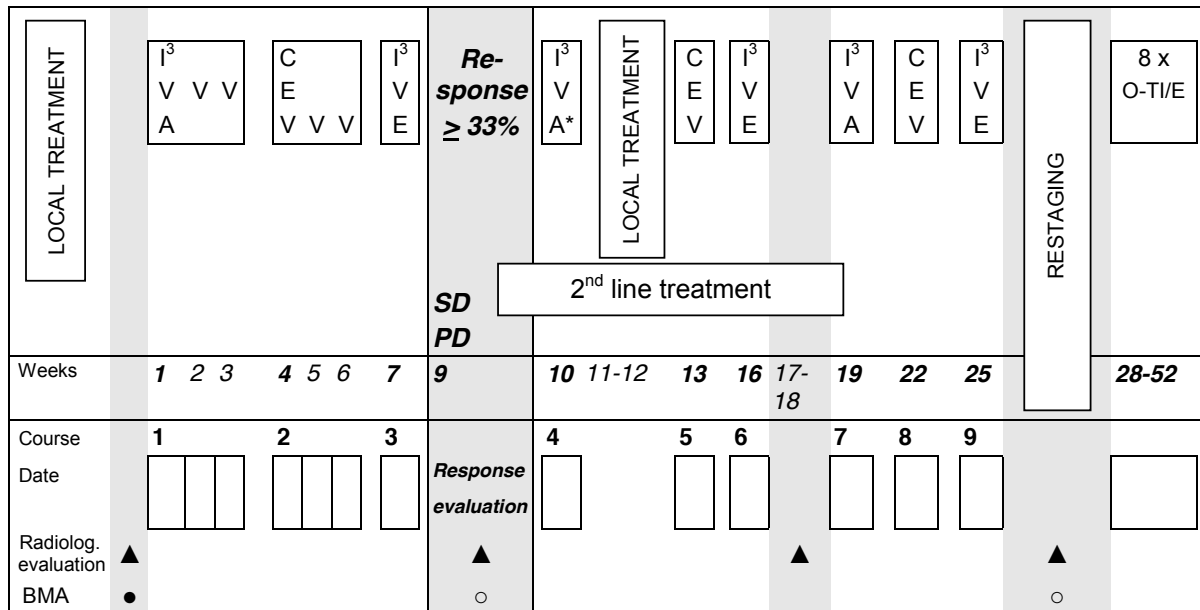
Rycina 6. Schemat leczenia w podgrupie bardzo wysokiego ryzyka – H.



I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D, Ad – Adriamycyna (30)

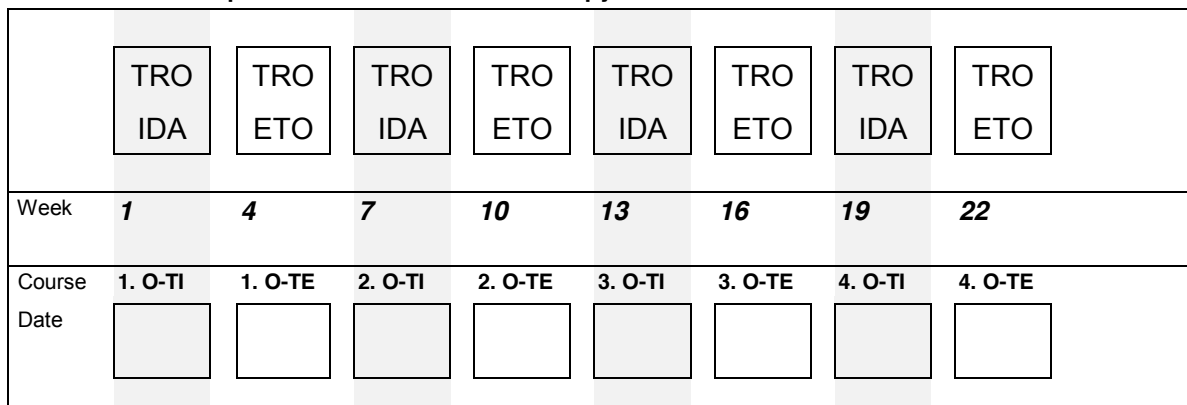
- 5) Pacjenci z obecnością zmian przerzutowych (stopień IV) w momencie rozpoznania traktowani są indywidualnie, w zależności od liczby i lokalizacji przerzutów. W grupie RMS pacjenci kwalifikowani są do tej grupy niezależnie od innych czynników ryzyka. Ponieważ przerzuty świadczą o rozsiały procesie nowotworowym, leczenie zależy w głównej mierze od skuteczności terapii systemowej, ale chirurgiczna resekcja zmian może mieć czasem charakter terapeutyczny (3). Im mniej nowotwór jest wrażliwy na leczenie adjuwantowe, tym większą korzyść uzyskać można z metastatektomii (3). W ognisku pierwotnym leczenie chirurgiczne stosowane jest według takich samych wytycznych jak w chorobie zlokalizowanej. Zmiany przerzutowe najczęściej nie wymagają interwencji, chyba że ich lokalizacja zagraża życiu. Wskazana jest również weryfikacja histopatologiczna zmian, których charakter jest niejasny. Decyzja o powtórnej operacji, ewentualnego usunięcia zmian resztkowych podejmowana jest w zależności od sytuacji klinicznej i reakcji na zastosowane leczenie. Leczenie systemowe obejmuje chemioterapię CEVAIE – 9 cykli – naprzemiennie I3VA (Ifosfamid, Vinkrystyna, Aktynomycyna-D), CEV (Karboplatyna, Epirubicyna, Vinkrystyna) oraz I3VE (Ifosfamid, Vinkrystyna, Etopozyd) (Rycina 7). Intensywne leczenie trwa 25 tygodni, po których następuje terapia metronomiczna – leczenie podtrzymujące O-TIE. Trwa 22 tygodni, a złożone jest z dwóch naprzemiennych bloków chemioterapii doustnej – Trofosfamid z Etopozydem i Trofosfamid z Idarubicyną (Rycina 8).

Rysunek 7. Schemat intensywnej chemioterapii dla stopnia IV (z obecnością zmian przerzutowych).



I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D, C – Karboplatyna, E – Epirubicyna w bloku z Karboplatyną, lub Etopozyd w bloku z Ifosfamidem (30)

Rycina 8. Schemat leczenia podtrzymującego dla stopnia IV.



TRO – Trofosfamid, IDA – Idarubicyna, ETO – Etopozyd (30)

Pacjenci otrzymują radioterapię w dawkach sumarycznych od 41,4 do 50,4 Gy w zależności od histopatologii, marginesu resekcji i odpowiedzi na leczenie.

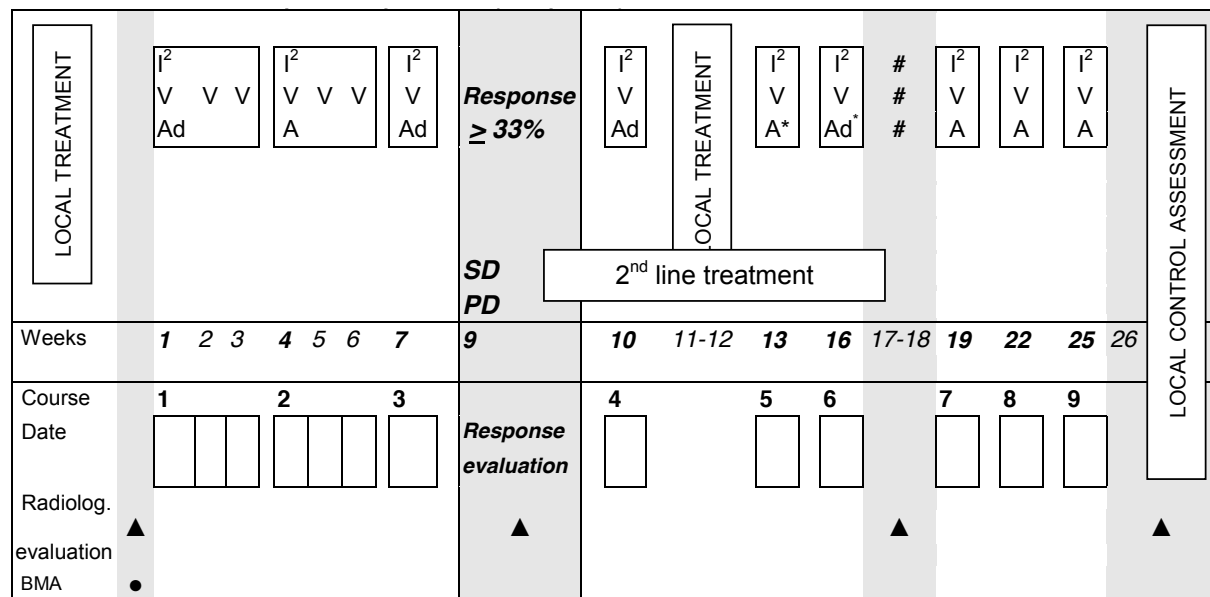
3.2.2. Grupa RMS-like

Pacjentów z rozpoznaniem mięsaka grupy RMS-like dzieli się na dwie grupy, w zależności od obecności przerzutów. Podstawę leczenia, w obydwu przypadkach, stanowi radykalny zabieg

operacyjny guza pierwotnego. Jeśli na podstawie badań obrazowych stwierdza się brak możliwości przeprowadzenia takiego zabiegu, należy unikać zabiegów okaleczających i wkroczyć z leczeniem systemowym.

Wszystkie dzieci z rozpoznaniem zlokalizowanym mięsakiem tej grupy otrzymują wielolekową chemioterapię opartą na schemacie VAIA III (jak w grupie RMS dla grupy bardzo wysokiego ryzyka) (Rycina 9).

Rycina 9. Schemat chemioterapii dla mięsaków zlokalizowanych grupy RMS-like.



I – Ifosfamid, V – Vinkrystyna, A – Aktynomycyna – D, Ad – Adriamycyna

- modyfikacja leczenia dla dzieci z mięsakiem maziówkowym (SySa) – w grupie IRS I i II pacjenci nie otrzymują trzech ostatnich bloków chemioterapii. (30)

W chorobie rozsianej schemat leczenia dla wszystkich mięsaków jest taki sam, pacjenci otrzymują intensywną chemioterapię CEVAIE i doustne leczenie podtrzymujące O-TIE (Rycina 7 i 8).

Aby wzmocnić leczenie miejscowe stosuje się radioterapię. Jedynie pacjenci po radykalnym miejscowo zabiegu operacyjnym (resekcja R0) nie wymagają dodatkowego napromienienia. Pacjenci po resekcji R1 i R2 otrzymują leczenie sumaryczną dawką 50,4 Gy w 28 frakcjach. W przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie chemioterapii dawkę radioterapii zwiększa się do 54 Gy w 28 frakcjach i podaje dodatkowy *boost* na masę guza w wielkości 5,4 Gy w 3 frakcjach.

3.2.3. Grupa non-RMS

Pomimo dużego zróżnicowania rozpoznań histopatologicznych, strategia leczenia w grupie non-RMS jest ujednolicona. W Tabeli 8 przedstawiono podział guzów na grupy ryzyka w zależności od obecności czynników prognostycznych.

Grupa ryzyka	Histopatologia	Status węzłów chłonnych	Grupa IRS	Wielkość guza
Niskie	Każda (z wyjątkiem DSRCT i MRT)	N0	I	≤ 5 cm
Standardowe	Każda (z wyjątkiem DSRCT i MRT)	N0	I	> 5 cm
		N0	II	Każda
		N0	III	≤ 5 cm
Wysokie	DSRCT/MRT	N0/N1	I, II, III	Każda
	Każda	N0	III	> 5 cm
	Każda	N1	II,III	Każda
Stopień IV	Każda	N0/N1	IV	Każda

Tabela 8. Podział guzów na grupy ryzyka w zależności od obecności czynników ryzyka.

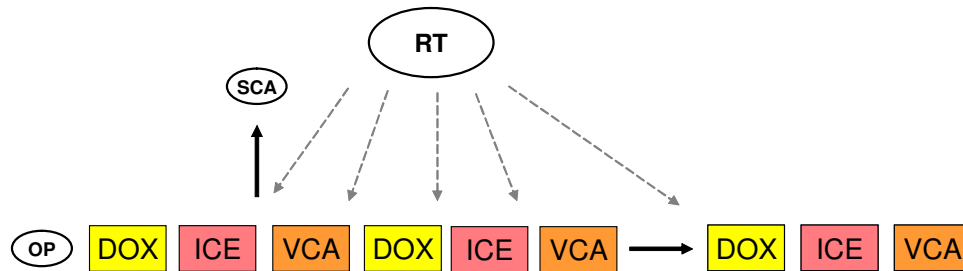
DSRCT – desmoplastic small round cell tumor, MRT – malignant rabdoid tumor

Grupa niskiego ryzyka nie otrzymuje leczenia uzupełniającego. W grupie standardowego ryzyka stosuje się radioterapię w sumarycznej dawce 50,4 Gy. Pacjenci w grupie wysokiego ryzyka otrzymują pełne leczenie uzupełniające oparte na chemioterapii według schematu VAIA III oraz radioterapię w dawce 50,4 Gy. Leczenie w IV stopniu zaawansowania jest zindywidualizowane w zależności od lokalizacji i ilości przerzutów. Chemioterapia oparta jest na schemacie CEVAIE + O-TIE i radioterapii pierwotnej lokalizacji guza z ewentualnym naświetleniem miejsc przerzutowania.

Ze względu na ogromną złośliwość guzów rabdoidnych i częste niepowodzenia leczenia w tej grupie chorych, decyzją Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych, nowotwory te leczone były według Programu EU-RHAB 2010. Program zakłada intensywne chemioterapie złożoną z Doksorubicyny, Ifosfamid, Karboplatyny, Etopozydu, Winkrystyny, Aktynomycyny i Cyklofosfamid według schematu przedstawionego na Rycinie 10. Decyzją

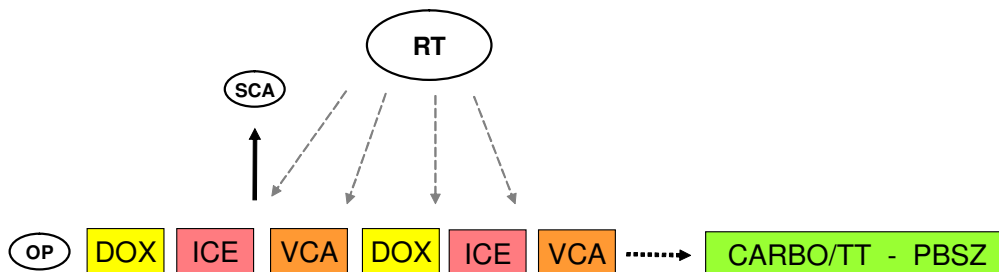
ośrodka leczącego dziecko może otrzymać zintensyfikowane leczenie z wykorzystaniem megachemioterapii opartej na wysokich dawkach Karboplatyny i Tiotepy, z następującą autotransplantacją komórek macierzystych szpiku kostnego. Schemat takiego leczenia przedstawia Rycina 11.

Rycina 10. Schemat chemioterapii dla dzieci z rozpoznaniem MRT (Malignant Rhabdoid Tumor) (48).



OP-zabieg operacyjny; DOX – Doksorubicyna w 48h wlewie; ICE – Ifosfamid, Karboplatyna, Etopozyd; VCA – Winkrystyna, Cyklofosfamid, Aktynomycyna; RT – radioterapia; SCA – afereza komórek macierzystych szpiku kostnego

Rycina 11. Schemat chemioterapii dla dzieci z rozpoznaniem MRT z wykorzystaniem megachemioterapii z autotransplantacją (48).



CARBO/TT – kondycjonowanie z Karboplatyną i Tiotepą; PBSZ – przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego z krwi obwodowej

Dawka napromienienia różni się u dzieci w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego. W przypadku dzieci po zabiegu radykalnym mikroskopowo, stosuje się napromienienie sumaryczną dawką 36 Gy w 20 frakcjach. Pacjenci po nieradykalnym mikroskopowo zabiegu otrzymują 45 Gy w 25 dawkach frakcyjnych. Natomiast dzieci z guzami nieoperacyjnymi, tylko po biopsji diagnostycznej, otrzymują 50,4 Gy w 28 dawkach frakcyjnych.

U dzieci poniżej 18-tego miesiąca życia radioterapii się nie stosuje.

3.2.4. Leczenie II linii.

Protokół CWS 2006 zakłada włączenie drugiej linii chemioterapii w kilku sytuacjach. Pierwszą z nich jest brak odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w 9 tygodniu leczenia. Zmniejszenie masy guza poniżej 33% określane jest mianem choroby stabilnej (ang. Stable disease, SD) i kwalifikuje pacjenta do intensyfikacji leczenia. Druga sytuacja to progresja choroby (ang. Progressive disease, PD) w 9 tygodniu chemioterapii. Określenie to obejmuje pacjentów, u których stwierdza się przyrost objętości guza powyżej 40% lub 25% powierzchni jakiegokolwiek zmiany, lub pojawienie się nowych zmian. Druga linia chemioterapii znajduje także zastosowanie w przypadku nawrotu choroby. Tabela 9 przedstawia zalecenia postępowania w zależności od stosowanej pierwszej linii leczenia we wszystkich trzech sytuacjach klinicznych.

Odpowiedź	Zastosowana chemioterapia I linii	Proponowane leczenie II linii	Terapia miejscowa
Progresja w trakcie leczenia (PD)	Każda	Rezygnacja z chemioterapii	Resekcja, nawet okaleczająca W przypadku resekcji R1 następową RTX
Stabilizacja choroby (redukcja poniżej 33%) (SD) lub wznowa	VA	VAIA	Radykalna resekcja / RTX
	I2VA	CEVAIE / VAIA	Radykalna resekcja / RTX
	VAIA	Chemioterapia II linii (ang. Second line, SL) lub CEVAIE jeśli odpowiedź poniżej 50%	Radykalna resekcja / RTX
	CEVAIE	Do rozważenia udział w badaniach klinicznych II/III fazy	Radykalna resekcja / paliatywna RTX

Tabela 9. Zalecenia II linii chemioterapii w zależności od stosowanego leczenia w I linii według CWS 2006.

VA – Vinkrystyna, Aktynomycyna; I2VA – Ifosfamid, Vinkrystyna, Aktynomycyna; VAIA – Vinkrystyna, Aktynomycyna, Ifosfamid, Adriamycyna; CEVAIE – Karboplatyna, Epirubicyna, Vinkrystyna, Aktynomycyna, Ifosfamid, Etopozyd; RTX - radioterapia (49)

Chemioterapia VAIA i CEVAIE została szczegółowo opisana w leczeniu I linii.

Chemioterapia II linii (SL) jest to intensywne leczenie oparte na Karboplatynie, Etopozydzie i Ifosfamidzie w różnych kombinacjach. Blok A to połączenie Karboplatyny i Etopozydu, blok B Ifosfamidu i Etopozydu, a blok C Karboplatyny i Ifosfamidu. Kolejne cykle podawane są co trzy tygodnie, a całość leczenia trwa około 18 tygodni – Rycina 12.

Rycina 12. Schemat chemioterapii II linii według CWS 2006 (SL).

First line treatment	Resp. <50%, PR <2/3 or PD, Relapse	CARBO ETO	CARBO ETO	IFO ETO	CARBO ETO	CARBO IFO	CARBO IFO
Week		1	4	7	10	13	16
Course		A	A	B	A	C	C
Date							
Radiolog evaluation BMA	▲ ●			▲		▲	▲

CARBO – Karboplatyna, ETO – Etopozyd, IFO- Ifosfamid (49)

Protokół CWS Guidance również zakłada włączenie leczenia drugiej linii w sytuacji braku odpowiedzi na zastosowaną terapię po trzech pierwszych cyklach chemioterapii – czyli zmniejszenie masy guza poniżej 33%, progresji w trakcie leczenia oraz w momencie wznowy choroby. W Tabeli 10 przedstawiono propozycję leczenia dla poszczególnych sytuacji klinicznych.

Odpowiedź	Zastosowana chemioterapia I linii	Proponowane leczenie II linii	Terapia miejscowa
Progresja w trakcie leczenia	Każda	Kontakt z koordynatorem.	Resekcja, nawet okaleczająca W przypadku resekcji R1 następową RTX
Stabilizacja choroby (redukcja poniżej 33%) lub wznowa	VA	VAIA	Radykalna resekcja / RTX
	I2VA	CEVAIE / VAIA / ACCTTIVE	Radykalna resekcja / RTX
	VAIA	TECC / CEVAIE	Radykalna resekcja / RTX

	CEVAIE	Kontakt z koordynatorem	Radykalna resekcja / paliatywna RTX
--	--------	-------------------------	-------------------------------------

Tabela 10. Propozycja leczenia II linii według CWS guidance.

VA – Vinkrystyna, Aktynomycyna; I2VA – Ifosfamid, Vinkrystyna, Aktynomycyna; VAIA – Vinkrystyna, Aktynomycyna, Ifosfamid, Adriamycyna; CEVAIE – Karboplatyna, Epirubicyna, Vinkrystyna, Aktynomycyna, Ifosfamid, Etopozyd; RTX - radioterapia (30)

Chemioterapia TECC jest to schemat leczenia II linii zaproponowany w poprzednich Protokołach – CWS 2002. Leczenie opiera się na trzech blokach chemioterapii podawanych jak na Rycinie 12. Blok A to połączenie Topotekanu z Karboplatyną, Blok B Topotekanu z Cyklofosfamidem oraz Bloku C – Karboplatyny z Etopozydem. Leczenie podawane jest w cyklach trzytygodniowych i trwa około 18 tygodni.

Rycina 13. Chemioterapia TECC.

	First line treatment	Response <33% or Relapse	TOP CARBO	TOP CARBO	TOP CYC	CARBO ETO	TOP CYC	CARBO ETO
Week			1	4	7	10	13	16
Course #			A	A	B	C	B	C
Date	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Radiolog. evaluation BMA		▲ ●			▲		▲	▲

TOP – Topotekan, CARBO – Karboplatyna, CYC-Cyklofosfamid, ETO – Etopozyd (30)

Chemioterapia ACCTTIVE jest zalecana dla pacjentów z rozpoznaną wznową mięśniakomięśaka, po leczeniu zgodnie ze schematem I2VA w I linii. Pacjenci ci nie otrzymali uprzednio antracyklin, dlatego do bloków A i C z TECC dodano bloki z Cyklofosfamidem, Vinkrystyną i Adriamycyną. Leczenie zakończone jest ośmioma blokami chemioterapii O-TI/E. Szczegóły schematu przedstawia Rycina 14.

Rycina 14. Chemioterapia ACCTTIVE.

FIRST LINE TREATMENT	Response <33% or Relapse	CYC V Ad**	CYC V Ad**	TOP CAR	Response evaluation*	CYC V Ad**	CAR ETO	CYC V Ad**	TOP CAR	CYC V Ad**	CAR ETO	LOCAL CONTROL ASSESSMENT*	8 x O- TIE***
	Weeks	1	4	7	9	10	13	16	17 18	19	22	25	28-52
Course Date	1	2	3		4	5	6		7	8	9		
Radiolog. evaluation	▲			▲				▲				▲	
BMA	●			○								○	

CYC – Cyklofosfamid, V – Vinkrystyna, Ad – Adriamycyna, TOP – Topotekan, CAR – Karboplatyna, ETO – Etopozyd, O-TIE – doustna chemioterapia Trofosfamid, Idarubicyna, Etopozyd (30)

3.3. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program Statistica ver 9.0 firmy StatSoft. Przy obliczaniu krzywych przeżycia wykorzystano metodę Kaplan-Meier, a do porównania krzywych pomiędzy poszczególnymi grupami test log-rank.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy badanej.

Grupę badaną stanowiło 62 dzieci z rozpoznaniem mięsakiem tkanek miękkich w latach 2007 do 2017 w Klinice Onkologii Hematologii i Transplantologii Pediatricznej w Poznaniu. Rozkład poszczególnych rozpoznań histopatologicznych przedstawiono w Tabeli 11.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów (n=62)	%
RME	24	38,7
RMA	9	14,6
PNET/sa Ewing	6	9,8
PNET	2	3,2
SySa	3	4,8
Bifenotypowy PNET	1	1,6
MPNST	4	6,5
RAT	1	1,6
DSRCT	1	1,6
Congenital fibrosarcoma	1	1,6
Fibromatosis	1	1,6
MRT	3	4,8
Haemangiopericitoma	1	1,6
Histiocytic sarcoma	1	1,6
Sarcoma embryonale	1	1,6
PPB	1	1,6
AS	1	1,6
UPS	1	1,6

Tabela 11. Rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie badanej.

RME – mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy, RMA – mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy, PNET – prymitywny guz neuroendokryny, sa Ewing – mięsak Ewinga, MPNST – złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych, RAT – barwnikowy guz neuroektodermalny wieku dziecięcego, DSRCT – desmoplastyczny guz małych okrągłych komórek, MRT – złośliwy guz rabdoidny, PPB – pleuropulmonaryblastoma, AS – mięsak naczyńniowy, UDPS – nieodróżniony mięsak pleomorficzny wysokiego stopnia

W Tabeli 12 zamieszczono rozkład lokalizacji guza pierwotnego, natomiast w Tabeli 13 status według IRS po pierwotnym zabiegu operacyjnym.

Lokalizacja	Liczba pacjentów (n=62)	%
ORB	1	1,6
HN-PM	14	22,6
HN-nonPM	1	1,6
UG-BP	9	14,5
UG-nonBP	6	9,7
EXT	13	21
OTH	18	29,0

Tabela 12. Rozkład poszczególnych lokalizacji guza pierwotnego w grupie badanej.

ORB – lokalizacja oczodołowa, HN-PM – lokalizacja okołooonowa, HN-nonPM - lokalizacja w głowie i szyi nieokołooonowo, UG-BP – lokalizacja moczowo-płciowa – pęcherz i prostata, UG – nonBP – lokalizacja moczowo-płciowa poza pęcherzem i prostatą, EXT – lokalizacja kończynowa, OTH – pozostałe lokalizacje

IRS	Liczba pacjentów (n=62)	%
I	5	8,1
II	7	11,3
III	28	45,1
IV	22	35,5

Tabela 13. Stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania według IRS w grupie badanej.

W Tabeli 14 przedstawiono rozkład pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych w momencie rozpoznania w całej grupie badanej oraz w poszczególnych podgrupach.

	Grupa badana (%)	Grupa RMS	Grupa RMS-like	Grupa non-RMS
N0	46 (74%)	19 (56,4%)	12 (100%)	15 (88,2%)
N1	16 (26%)	14 (42,4%)	0	2 (11,8%)

Tabela 14. Zajęcie węzłów chłonnych w grupie badanej i poszczególnych podgrupach.

4.2. Charakterystyka poszczególnych grup terapeutycznych.

4.2.1. Grupa RMS

W grupie RMS znalazło się 33 dzieci z rozpoznaniem mięśniakomięśaka (RMS), 20 (61%) chłopców i 13 (39%) dziewczynek, w wieku w chwili rozpoznania od 4 miesięcy do 16 i 7/12 lat w chwili rozpoznania. Mediana wieku wyniosła 4 i 11/12 lat. W badaniu histopatologicznym u 23 (69,7 %) dzieci rozpoznano podtyp zarodkowy mięśniakomięśak a u 10 (30,3 %) pacjentów podtyp pęcherzykowy. Tabela 15 przedstawia rozkład lokalizacji guza pierwotnego w zależności od podtypu RMS.

Lokalizacja	Liczba pacjentów	%	RME (%)	RMA (%)
ORB	1	3,0	1 (100)	0 (0)
HN-PM	11	33,4	9 (82)	2 (18)
HN-nonPM	1	3,0	1 (100)	0 (0)
UG-BP	8	24,2	7 (100)	0 (0)
UG-nonBP	5	15,2	4 (80)	1 (20)
EXT	4	12,1	1 (25)	3 (75)
OTH	3	9,1	1 (25)	3 (75)

Tabela 15. Rozkład lokalizacji guza w grupie RMS w zależności od podtypu.

ORB – lokalizacja oczodołowa, HN-PM – lokalizacja okołooonowa, HN-nonPM - lokalizacja w głowie i szyi nieokołooonowo, UG-BP – lokalizacja moczowo-płciowa – pęcherz i prostata, UG – nonBP – lokalizacja moczowo-płciowa poza pęcherzem i prostatą, EXT – lokalizacja kończynowa, OTH – pozostałe lokalizacje

W Tabeli 16 zamieszczono stopień zaawansowania klinicznego według IRS w momencie rozpoznania.

IRS	Liczba pacjentów	%	RME	RMA
I	3	9,1	2	1
II	1	3	1	0
III	16	48,5	14	2

IV	13	39,4	7	6
----	----	------	---	---

Tabela 16. Stopień zaawansowania klinicznego według IRS w momencie rozpoznania.

W Tabeli 17 przedstawiono klasyfikację do poszczególnych grup ryzyka.

Grupa ryzyka	Liczba pacjentów	%
Niskie	0	-
Standardowe	7	21,2
Wysokie	11	33,3
Bardzo wysokie	2	6,1
Stopień IV	13	39,4

Tabela 17. Klasyfikacja pacjentów z grupy RMS do grup ryzyka.

4.2.2. Grupa RMS-like

W grupie RMS-like znalazło się 12 dzieci, 7 (58%) chłopców i 5 (42%) dziewczynek, w wieku w chwili rozpoznania od 23 dni do 17 i 8/12 lat. Mediana wieku wyniosła 10 i 4/12 lat. Tabela 18 przedstawia rozkład rozpoznań histopatologicznych w tej grupie.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów	%
ESa	9	75
SySa	3	25

Tabela 18. Rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie RMS-like.

ESa – rodzina mięsaka Ewinga, SySa – mięsak maziówkowy

W Tabeli 19 przedstawiono rozkład lokalizacji guza pierwotnego w momencie rozpoznania.

Lokalizacja	Liczba pacjentów	%	PNET+sa. Ewing	SySa
HN-PM	1	8,3	1	-
UG-BP	1	8,3	1	-
UG-nonBP	1	8,3	1	-
EXT	5	41,7	2	3

OTH	4	33,4	4	-
-----	---	------	---	---

Tabela 19. Rozkład lokalizacji guza pierwotnego.

HN-PM – lokalizacja okołooonowa, UG-BP – lokalizacja moczowo-płciowa – pęcherz i prostata, UG – nonBP – lokalizacja moczowo-płciowa poza pęcherzem i prostatą, EXT – lokalizacja kończynowa, OTH – pozostałe lokalizacje

W Tabeli 20 przedstawiono stopień zaawansowania klinicznego guza według IRS w momencie rozpoznania.

IRS	Liczba pacjentów	%	PNET + sa Ewing	SySa
I	0	0	0	0
II	3	25	2	1
III	5	41,7	3	2
IV	4	33,3	4	0

Tabela 20. Stopień zaawansowania według IRS w grupie RMS-like w momencie rozpoznania.

4.2.3. Grupa non-RMS

W grupie non-RMS znalazło się 17 dzieci, 12 (70,6%) chłopców i 5 (29,4%) dziewczynek, w wieku w chwili rozpoznania od 29 dni do 17 i 9/12 lat. Mediana wieku wyniosła 3 i 8/12 lat.

Tabela 21 przedstawia rozkład rozpoznań histopatologicznych w tej grupie.

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentów	%
MPNST	4	23,5
MRT	3	17,5
RAT	1	5,9
DSRCT	1	5,9
Histiocytic sarcoma	1	5,9
cFS	1	5,9
Fibromatosis	1	5,9
HPC	1	5,9
Sarcoma embryonale	1	5,9

PPB	1	5,9
AS	1	5,9
UPS	1	5,9

Tabela 21. Rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie non-RMS.

MPNST – złośliwy guza z osłonek nerwów obwodowych, MRT – złośliwy guz rabdoidny, RAT – barwnikowy guz neuroektodermalny wieku dziecięcego, DSRCT – desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek, cFS – wrodzony włókniakomięsak, HPC – Haemangiopericitoma, PPB – pleuropulmonaryblastoma, AS – mięsak naczyniowy, UPS – niezróżnicowany mięsak pleomorficzny wysokiego stopnia

W Tabeli 22 przedstawiono rozkład lokalizacji guza pierwotnego, a w Tabeli 23 stopień zaawansowania klinicznego według IRS.

Lokalizacja	Liczba pacjentów	%
HN-PM	2	8,3
EXT	4	23,5
OTH	11	64,7

Tabela 22. Rozkład lokalizacji guza pierwotnego w grupie non-RMS.

HN-PM – lokalizacja okołooonowa, EXT – lokalizacja kończynowa, OTH – pozostałe lokalizacje

IRS	Liczba pacjentów	%
I	3	17,7
II	3	17,7
III	6	35,3
IV	5	29,3

Tabela 23. Stopień zaawansowania według IRS w grupie non-RMS.

4.3. Zastosowane metody leczenia

4.3.1. Cała grupa badana.

U wszystkich dzieci w grupie badanej przeprowadzono pierwotny zabieg operacyjny, który był podstawą do uzyskania rozpoznania histopatologicznego. U czwórki dzieci (6,5 %), z powodu przeniesienia do innego ośrodka leczącego brak jest danych odnośnie zastosowanego dalej

leczenia i dalszych losów. U czwórki dzieci (6,5 %) pierwotny doszczętny zabieg chirurgiczny pozostał jedyną metodą leczenia, natomiast pozostałe dzieci wymagały terapii uzupełniającej w pierwszej linii leczenia. Wyłącznie chemioterapię zastosowano u 16 (26,2 %) pacjentów. Zastosowania leczenia skojarzonego – radioterapii i chemioterapii – wymagało 36 (59,0 %) dzieci. Wyłącznie radioterapię przeprowadzono u 2 (3,2 %) dzieci.

4.3.2. Leczenie I linii w poszczególnych grupach terapeutycznych.

4.3.2.1. Grupa RMS

a) Pierwotny zabieg operacyjny

U wszystkich dzieci (33) przeprowadzono pierwotny zabieg operacyjny. W 2 (6%) przypadkach był to zabieg radykalny mikroskopowo. U 1 (3%) dziecka zabieg był radykalny jedynie makroskopowo, natomiast linie cięcia nie były wolne od nacieku nowotworowego. U 30 (91%) dzieci wykonano jedynie biopsję guza pierwotnego.

b) Chemioterapia

Jeden chłopiec z RME w lokalizacji UG-BP, po otrzymaniu pierwszego bloku I2VA, kontynuował terapię w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.

Wszystkie pozostałe dzieci (32) otrzymały leczenie systemowe zgodnie z kwalifikacją do grupy ryzyka.

Dwójka dzieci z grupy standardowego ryzyka w podgrupie B otrzymało 4 bloki chemioterapii I2VA i 5 bloków VA.

Dwoje dzieci z grupy standardowego ryzyka zakwalifikowano do podgrupy C, z czego jedno otrzymało leczenie zgodnie z podgrupą C1 – 9 bloków I2VA, drugie C2 – 5 bloków IVA i 4 VA. Jedno dziecko w podgrupie D otrzymało 9 bloków I2VA. Ośmioro pacjentów zakwalifikowano do podgrupy E, troje do podgrupy F, jedno do podgrupy G i zgodnie z Protokołem otrzymali 9 bloków I2VA. Podgrupa H objęła dwójkę dzieci, które otrzymały leczenie zgodnie ze schematem VAIA – 4 bloki chemioterapii I2VAd i 5 bloków chemioterapii I2VA.

U trzynaściorga dzieci z chorobą rozsianą w momencie rozpoznania zastosowano schemat chemioterapii CEVAIE – trzy bloki I3VA, trzy bloki CEV i trzy bloki I3VE. W pełni leczenie zrealizowało 8/13 (61,5%) dzieci, które otrzymały również leczenie podtrzymujące zgodnie ze schematem O-TI/E. Jedna z 8, dziewczynka z RMA przedramienia, w momencie analizy była w trakcie jego realizacji.

Pozostałe 5/13 (38,5%) dzieci nie zrealizowało całego zaplanowanego leczenia:

- chłopiec z rozpoznaniem RME twarzoczaszki w IV stopniu zaawansowania, otrzymał 9 bloków chemioterapii CEVAIE, po których obserwowano brak remisji choroby, dlatego nie zrealizował chemioterapii podtrzymującej;

- chłopiec z rozpoznaniem RME jamy brzusznej w IV stopniu zaawansowania, po zrealizowaniu 9 bloków chemioterapii CEVAIE i trzech pierwszych blokach O-TI/E, obserwowano nasilone toksyczności jelitowe i przerwano leczenie.

- chłopiec z RME okolicy wnęki wątroby, w IV stopniu zaawansowania, ze względu na toksyczności po przeprowadzeniu dwóch bloków chemioterapii CEVAIE miał przeprowadzony radykalny zabieg usunięcia guza. Dalsze leczenie przebiegło niestandardowo, a jego przebieg opisano w podrozdziale dotyczącym zgonów w remisji.

- dwie dziewczynki z rozpoznaniem RMA okolicy odbytu rozpoczęło leczenie zgodnie ze schematem CEVAIE, jednak u obydwu po 6 cyklach i radioterapii stwierdzono progresję choroby i zmieniono schemat na leczenie II linii.

c) Radioterapia

W grupie RMS 23/32 (72 %) dzieci otrzymało napromienienie na łożę po guzie zgodnie z kwalifikacją do grupy ryzyka. Minimalną zastosowaną dawką było 31,5 Gy, a maksymalną 56,4 Gy. 12/23 (52,2 %) dzieci otrzymało 50,4 Gy na łożę po guzie. 5/23 (21,7 %) pacjentów otrzymało 41,4 Gy. Pozostałe 6/32 (26,1 %) dzieci otrzymały kolejno 31,5 Gy, 36 Gy, 38,4 Gy, 45 Gy, 54 Gy i 56,4 Gy.

Dziewięcioro z 32 (28%) dzieci nie otrzymało naświetlań:

- 5/9 (55,6%) dzieci zdyskwalifikowano z radioterapii ze względu na wiek poniżej pierwszego roku życia.

- 2/9 (22,2 %) dzieci (dziewczynka z RME oczodołu i chłopiec z RME jądra po zabiegach R0 nie wymagało naświetlenia zgodnie z Protokołem.

- 1/9 (11,1 %) – chłopiec z RMA jądra, pomimo niekorzystnej histopatologii, po konsultacji z krajowym koordynatorem leczenia mięsaków tkanek miękkich, również nie otrzymał napromienienia z powodu radykalnego zabiegu operacyjnego i korzystnej lokalizacji.

- 1/9 (11,1 %) – chłopiec z RME okolicy okołoołonowej, nie otrzymał naświetlań, ze względu na głębokie upośledzenie umysłowe związane z wrodzoną wadą OUN (agenezja ciała modzelowatego).

4.3.2.2. Grupa RMS like

a) Pierwotny zabieg operacyjny

Żadne dziecko nie miało zabiegu R0. U trójki dzieci (25 %) w tej grupie przeprowadzono zabieg R1, radykalnym makroskopowo, ale z brakiem radykalności mikroskopowej. U dziewięcioro dzieci (75 %) przeprowadzono jedynie biopsję guza (R2).

b) Chemioterapia

Wszystkie dwanaścioro dzieci jako leczenie uzupełniające otrzymało chemioterapię zgodnie z Protokołem CWS. Jedno dziecko z rozpoznaniem SySa otrzymało dwa bloki chemioterapii VAIA, następnie osiągnęło pełnoletność i kontynuowało leczenie systemowe w ośrodku dla dorosłych. Siedmioro pacjentów otrzymało leczenie zgodnie z schematem VAIA – 4 bloki I2VAd i 5 bloków I2VA. U trójki dzieci z chorobą rozsianą w momencie rozpoznania zastosowano schemat chemioterapii CEVAIE – trzy bloki I3VA, trzy bloki CEV i trzy bloki I3VE, z czego jeden chłopiec z PNET/sa Ewing okolicy podłopatkowej z licznymi przerzutami do kości, rozpoczął leczenie według CEVAIE, otrzymał 9 bloków chemioterapii oraz radioterapię na ogniska przerzutowe w kręgosłupie lędźwiowym. W wykonanych badaniach kontrolnych na zakończenie leczenia stwierdzono progresję choroby. Pozostałe dzieci otrzymały również leczenie podtrzymujące zgodnie ze schematem O-TI/E. Jedno dziecko z wrodzonym, bifenotypowym PNET otrzymało chemioterapię dla noworodków – dwa bloki VAC. Obserwowano masywną progresję procesu nowotworowego, dlatego nie kontynuowano leczenia.

c) Radioterapia

Spośród 11 dzieci, u 10 (90,9%) pacjentów zrealizowano radioterapię zgodnie z Protokołem. Siedmioro (70%) dzieci otrzymało maksymalną dawkę - 50,4 Gy. Troje pacjentów otrzymało kolejno - 48,6 Gy, 45 Gy i 30 Gy. Dziecko z bifenotypowym PNET, ze względu na wiek i masywną progresję choroby nie otrzymało napromienienia.

4.3.2.3. Grupa non-RMS

a) Pierwotny zabieg operacyjny

Trójka spośród 17 (17,7%) dzieci w grupie non-RMS miała przeprowadzony zabieg radykalny mikroskopowo – R0. Kolejnych troje z 17 (17,7%) pacjentów przeszło zabieg radykalny makroskopowo z pozostawieniem resztek mikroskopowych. Pozostałe 11/17 (64,6%) dzieci miało wykonaną jedynie biopsję guza.

b) Chemioterapia

Dwójka z 17 dzieci, po zabiegu operacyjnym, kontynuowała leczenie w innym ośrodku onkologicznym, dlatego brak jest danych o prowadzonym leczeniu systemowym. Zgodnie z

Protokołem trójka dzieci po zabiegu R0 i trójka po zabiegu R1 nie otrzymała leczenia uzupełniającego w postaci chemioterapii.

Jedno dziecko z rozpoznaniem PPB otrzymało pełne leczenie według schematu VAIA – 4 bloki I2VAd i 5 bloków I2VA.

Chłopiec z rozpoznaniem wtórnym MPNST po leczeniu chłoniaka Hodgkina otrzymał 5 pierwszych bloków według VAIA (3 razy I2VAd, 2 razy I2VA), następnie przeszedł na leczenie drugiej linii.

Dziewczynka z MPNST podudzia również rozpoczęła leczenie zgodnie ze schematem VAIA, otrzymała 4 bloki I2VAd i 1 blok I2VA, następnie przeszła na leczenie drugiej linii z powodu dominującego żywego utkania nowotworu w materiale histopatologicznym usuniętej kończyny.

Chłopiec z rozpoznaniem DSRCT otrzymał początkowo pięć bloków chemioterapii CEVAIE (2 x I3VA, 2 x CEV, 1 x I3VE), następnie otrzymał leczenie drugiej linii.

Z trójki dzieci z rozpoznaniem MRT jedno zrealizowało pełną chemioterapię zgodnie ze schematem EU-RHAB, po którym obserwowano masywną progresję i zgon. Drugie dziecko otrzymało jedynie trzy pierwsze bloki (DOX, ICE, VCA) po których obserwowano nasilone toksyczności, następnie przeprowadzono zabieg usunięcia guza, po którym chłopiec zmarł w obrazie progresji miejscowej choroby.

U trzeciego dziecka z guzem wątroby z przerzutami do skóry początkowo rozpoznano malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy with myogenic differentiation. Leczone było jak dzieci z guzem mózgu i otrzymała 2 cykle chemioterapii według Protokołu dla dzieci poniżej 3 r.ż. (Pierwszy cykl: Cisplatyna, Etopozyd, Vinkrystyna; drugi Cyklofosfamid, Etopozyd, Vinkrystyna). Ze względu na pojawienie się zmian guzowatych w nerkach, przeprowadzono biopsję. Otrzymano wynik – pozanerkowy guz rabdoidny. Dziewczynka kontynuowała leczenie według schematu CWS dla IV stopnia zaawansowania – CEVAIE. Otrzymała 2 pierwsze bloki – I3VA oraz CEV, ale ze względu na obserwowaną progresję kliniczną, zmieniono schemat na EU-RHAB 2010. Zrealizowała trzy pierwsze bloki – DOX, ICE i VCA, po których również stwierdzono progresję choroby, w obrazie której dziecko zmarło.

Dziewczynka z AS otrzymała leczenie zgodnie z Protokołem CWS, według propozycji dla angiosarcoma – chemioterapii VAC (Vinkrystyna, Cyklofosfamid i Adriamycyna) na zmianę z Paklitakselem podanym trzykrotnie w ciągu jednego bloku. Sumarycznie otrzymała 3 bloki VAC i 3 bloki PAX. Następnie, po osiągnięciu pełnoletności, w trakcie opracowywania danych, kontynuowała leczenie w ośrodku dla dorosłych.

Chłopiec z rozpoznaniem mięsakiem zarodkowym jelita czczego z przerzutami do wątroby, początkowo rozpoznany był jako mięsak maziówkowy. Jednak ze względu na niejednoznaczny obraz immunohistochemiczny konsultowano dziecko w ośrodku w Kilonii. Tam rozpoznano mięsaka zarodkowego (sarcoma embryonale). Konsultant leczenia guzów litych zalecił podanie chemioterapii VAIA zamiast CEVAIE, pomimo IV stopnia zaawansowania. Chłopiec otrzymał 5 bloków leczenia, po których obserwowano brak remisji choroby. Następnie kontynuował leczenie II linii według CWS 2006.

c) Radioterapia

Ze względu na kontynuację leczenia w innym ośrodku brak jest danych o zastosowaniu radioterapii u trójki dzieci.

Dziesięcioro (66,7 %) pacjentów nie otrzymało napromienienia. Ze względu na wiek poniżej pierwszego roku życia, z tej metody leczenia zrezygnowano u czwórki dzieci (26,7 %), w tym u trójki z rozpoznaniem MRT. Pięcioro dzieci (33,4 %) nie otrzymało radioterapii ze względu na brak wskazań w Protokole. Jeden chłopiec (6,7 %) z rozpoznaniem mięsakiem zarodkowym nie otrzymał radioterapii z uwagi na progresję w trakcie leczenia systemowego, niemożność identyfikacji ogniska pierwotnego oraz rozsianą postać choroby.

Dwójka dzieci po radykalnym makroskopowo zabiegu, w leczeniu uzupełniającym otrzymała wyłącznie napromienienie w dawce sumarycznej 50,4 Gy. Jeden chłopiec z wtórnym MPNST otrzymał w trakcie chemioterapii sumaryczną dawkę 50,4 Gy radioterapii. Dziecko z rozpoznaniem DSRCT otrzymało paliatywną radioterapię na jamę brzuszną w dawce 28 Gy.

4.3.3. Leczenie wznowy choroby w poszczególnych grupach terapeutycznych

4.3.3.1. Grupa RMS

W grupie RMS wznowę choroby rozpoznano u 11 pacjentów. 8/11 z rozpoznaniem RME, a 3/11 z rozpoznaniem RMA.

a) W grupie pacjentów z rozpoznaniem RME:

- 4/8 pacjentów otrzymało leczenie zgodnie z CWS 2006 – SL. U dwójki z nich, z miejscowa wznową, w trakcie leczenia doszło do progresji choroby i zgonu. Dwójka kolejnych dzieci (jedno ze wznową miejscową drugie z miejscową i płucną), po zakończeniu SL, otrzymała inne schematy chemioterapii – O-TI/E, Irynotekan z Temodalem, IVADo (Ifosfamid, Vinkrystyna, Aktynomycyna i Doksorubicyna), Gemcytabina z Docetakselem, jednak również nie uzyskano remisji i doszło do zgonu z progresji choroby.

- 1/8 dziewczynka ze wznową węzłową otrzymała leczenie według CWS Guidance – TECC. Również nie uzyskała remisji i zmarła w progresji choroby.

- 2/8 dzieci we wznowie nie otrzymała żadnego leczenia. U pierwszego z nich - chłopca ze wznową miejscową RME dołu skrzydłowo-podniebiennego, wyjściowo z chorobą rozsianą, obserwowano masywną, bardzo szybką progresję, z nasilonymi objawami bólowymi ze strony głowy, uniemożliwiającą rozpoczęcie leczenia. Chłopiec zmarł. Drugie dziecko, dziewczynka, wyjściowo z guzem podstawy czaszki i zatok obocznych nosa, trafiło do Kliniki w obrazie postępujących objawów neurologicznych – głównie osłabienia siły mięśniowej kończyn dolnych i zaburzeń czucia. W obrazowaniu rezonansu magnetycznego wysunięto pierwotnie podejrzenie jałowego zapalenia opon mózgowo rdzeniowych. Dziewczynka leczona była dużymi dawkami glikokortykosteroidów bez poprawy, z progresją objawów. W obrazie niewydolności oddechowej przekazana została na Oddział Intensywnej Terapii, gdzie zmarła po kilku dniach. W badaniu pośmiertnym stwierdzono liczne, rozsiane zmiany w oponach mózgowo - rdzeniowych w mózgu, a w badaniu histopatologicznym znaleziono utkanie RMS.

- 1/8 dziecko ze wznową miejscową RME pochwy, w trakcie opracowywania danych, realizowała chemioterapię ACCTTIVE, uzyskując remisję zmian.

b) W grupie pacjentów ze wznową RMA:

- 1/3 dziecko ze wznową miejscową w okolicy oczodołu otrzymała chemioterapię SL według CWS 2006 uzyskując II remisję.

- 1/3 dziewczynka ze wznową RMA dna pęcherza otrzymała chemioterapię II linii według CWS 2006, następnie leczenie podtrzymujące O-TI/E, uzyskując nietrwałą II remisję. Kolejna wznowa leczona była Irynotekanem z Temodalem oraz Gemcytabiną z Docetaxelem, bez efektu. Dziewczynka zmarła.

- 1/3 chłopiec ze wznową węzłową RMA przedramienia w trakcie opracowywania danych kontynuował leczenie. Początkowo otrzymał schemat ACCTIVE, następnie Gemcytabina, Vinorelbina, Docetaxel. Uzyskał częściową regresję zmian.

4.3.3.2 Grupa RMS-like

W grupie RMS-like wznowę choroby rozpoznano u 2 pacjentów.

- 1/2 – dziewczynka ze wznową miejscową guza Askina leczona była chemioterapią SL według CWS 2006. Następnie otrzymała leczenie według IVADo (Ifosfamid, Vinkrystyna, Aktynomycyna i Doxorubicyna) wzmocnione megachemioterapią z następową autotransplantacją. Dziewczynka zmarła w obrazie progresji choroby.

- 1/2 – chłopiec ze wznową miejscową i płucną PNET/sa Ewing przestrzeni zaotrzewnowej otrzymał SL według CWS 2006, następnie z uwagi na brak remisji bloki według TECC. W obrazie progresji chłopiec zmarł.

4.3.3.3 Grupa non-RMS

W grupie non-RMS wznowę choroby rozpoznano u 1 dziecka.

- dziewczynka z Histiocytic sarcoma okolicy gruczołu sutkowego, u której początkowo wykonano tylko zabieg operacyjny, po którym w 5 miesiącu doszło do wznowy miejscowej i płucnej choroby. Ze względu na brak leczenia systemowego w I linii, rozpoczęła chemioterapię CEVAIE i zrealizowała 7 bloków, uzyskując częściową regresję zmian w płucach. Następnie, decyzją krajowego konsultanta do spraw leczenia guzów tkanek miękkich, otrzymała leczenie Metotrexatem z Vinblastyną podawanych raz w tygodniu. Po 14 podaniach zakończono leczenie z powodu hepatotoksyczności. Dziecko pozostaje w II remisji choroby.

4.4. Wyniki leczenia.

4.4.1. Wyniki leczenia dla całej grupy badanej.

Czwórka pacjentów została wyłączona z opracowania wyników, ze względu na prowadzenie leczenia systemowego oraz obserwacji w innym ośrodku onkologii dziecięcej (dwójka dzieci) lub dla dorosłych (dwójka pacjentów). Zatem ostateczną analizę wyników leczenia przeprowadzono u 58 pacjentów.

W grupie badanej remisję całkowitą po zastosowaniu leczenia I linii uzyskało 45/58 (77,5 %) dzieci. Pomimo zastosowanego intensywnego leczenia, remisji nie udało się uzyskać u 11/58 (18,9 %) dzieci, z których dziesięcioro zmarło w wyniku progresji choroby, natomiast 1/58 (1,7 %) - chłopiec – pozostawał opiece paliatywnej z progresją choroby. W trakcie opracowywania danych 2/58 (3,4 %) dzieci pozostawało w trakcie leczenia I linii.

Jeden z 45 – chłopiec – zmarł w I remisji choroby w wyniku powikłań po leczeniu – nasilonych toksyczności narządowych.

U 14 (31,1 %) dzieci spośród 45, które uzyskały remisję, rozpoznano wznowę choroby w okresie od 2 do 20 miesięcy od uzyskania CR. Większość wznów, bo aż 11 (78,6%) wystąpiło w grupie RMS, dwie (14,3%) w grupie RMS-like, i jedna (7,1%) w grupie nonRMS. W Tabeli 24 przedstawiono rozkład lokalizacji wznowy w poszczególnych grupach terapeutycznych.

Grupa	Typ wznowy		
	Miejscowa	Węzłowa	Miejscowa i płucna
RMS	8	2	1
RMS-like	0	1	1
non-RMS	0	0	1

Tabela 24. Rozkład lokalizacji nawrotów choroby.

II remisję uzyskało 2/14 (14,3%) dzieci, 2/14 (14,3%) w trakcie opracowywania danych kontynuowało leczenie II linii, natomiast pozostałe dzieci (10/14; 71,4%) zmarły w progresji choroby.

Ostatecznie w grupie badanej 58 dzieci, w I i II remisji żyje 32 (55,2 %) pacjentów, w wyniku choroby zmarło 20/58 (34,5 %) dzieci, 1/58 (1,7 %) zmarł w CR w wyniku powikłań leczenia, 4/58 (6,9 %) dzieci kontynuuje leczenie I i II linii, 1/58 (1,7 %) pozostaje pod opieką hospicjum w progresji choroby.

4.4.2. Wyniki leczenia w poszczególnych grupach terapeutycznych.

4.4.2.1 Grupa RMS

Jeden chłopiec z RME pęcherza moczowego kontynuował leczenie w innym ośrodku onkologii dziecięcej, dlatego wyłączono go z opracowywania danych.

Remisję w pierwszej linii leczenia uzyskało 28 z 32 (87,5%) dzieci. 3/32 dzieci (9,4%), pomimo leczenia nie uzyskała remisji choroby i zmarła z progresji. 1/32 dziewczynka z rozpoznaniem RMA przedramienia pozostawała w trakcie leczenia I linii w momencie opracowywania danych.

Wznowę w grupie RMS rozpoznano u 11 z 28 (39,3 %) pacjentów, w okresie od 2 do 20 miesięcy (mediana 8, średnia 9,1 miesięcy), którzy uzyskali I remisję, w tym u 8 (72,7 %) z podtypem zarodkowym (RME) i 3 (27,3 %) z podtypem pęcherzykowym (RMA). II remisję

choroby uzyskało 1/11 (9,1 %) dziecko. 2/11 (18,2 %) w trakcie opracowywania danych kontynuowało leczenie II linii. Pozostałe 8/11 (72,7 %) dzieci zmarło w progresji choroby.

Jedno dziecko z rozpoznaniem RME okolicy wnęki wątroby, po uzyskaniu remisji choroby zmarło z powodu powikłań narządowych.

Ostatecznie w I i II remisji żyje 17/32 (53,1%) dzieci, natomiast 11/32 (34,4%) zmarło z powodu progresji choroby, 1/32 (3,1%) w CR z powodu powikłań po leczeniu, 3/32 (9,4%) kontynuowało leczenie I i II linii.

4.4.2.2 Grupa RMS-like

Jedna dziewczynka z rozpoznaniem mięsakiem maziówkowym (SySa) uda prawego, kontynuowała leczenie w ośrodku onkologii dla dorosłych, dlatego wyłączono ją z opracowywania danych.

W grupie RMS-like remisję po leczeniu I linii uzyskało 9 (81,8 %) z 11 dzieci. Dwójka dzieci (18,2%) zmarła w progresji nie uzyskując remisji.

W grupie tej doszło do wznowy choroby u dwójki (22,2 %) z 9 dzieci, które zmarły z powodu progresji choroby.

Ostatecznie w grupie RMS-like w remisji choroby żyje 7/11 (63,6%) dzieci, 4/11 (36,4%) dzieci zmarło z progresji choroby.

4.4.2.3 Grupa non-RMS

Chłopiec z rozpoznaniem guzem żuchwy – RAT, kontynuował leczenie w innym ośrodku onkologii dziecięcej, dlatego wyłączono go z opracowywania danych, jak również dziewczynkę z rozpoznaniem złośliwym guzem z osłonek nerwów przestrzeni zaotrzewnowej, która leczyla się w ośrodku dla dorosłych.

Spośród 15 dzieci objętych analizą, 8 (53,3 %) uzyskało remisję choroby po zastosowaniu leczenia pierwszej linii. Brak remisji, następnie progresję choroby i zgon stwierdzono u pięciorga (33,3%) z 15 pacjentów.

Jeden chłopiec z rozpoznaniem mięsakiem zarodkowym nie uzyskał remisji w wyniku zastosowania kilku schematów chemioterapii, a w trakcie opracowywania danych objęty był opieką paliatywną w obrazie progresji choroby.

Jedna dziewczynka z rozpoznaniem Angiosarcoma, w trakcie opracowywania danych, kontynuowała leczenie I linii w Ośrodku dla dorosłych.

W tej grupie doszło do wznowy tylko u jednego z 8 w I remisji (12,5 %) dzieci. Dziewczynka żyje w II remisji choroby.

Ostatecznie w I i II remisji żyje 8/15 (53,3%) dzieci, 5/15 (33,3%) zmarło z progresji choroby, 1/15 (6,7%) pozostawało pod opieką paliatywną w progresji, 1/15 (6,7%) kontynuowało leczenie I linii.

Zestawienie wyników w grupie badanej i poszczególnych grupach terapeutycznych przedstawiono w Tabeli 25.

Grupa	Liczba pacjentów	Liczba dzieci, które uzyskały I remisję	Liczba dzieci z pierwotną opornością	Liczba dzieci ze wznową choroby	Liczba dzieci, które uzyskały II remisję	Liczba dzieci żyjących w I i II remisji	Zgony z powodu choroby	Zgony w remisji	Dzieci w trakcie leczenia
RMS	32	28 (87,5 %)	3 (9,4 %)	11 (34,4 %)	1 (3,1 %)	17 (53,1 %)	11 (34,4 %)	1 (3,1 %)	3 (9,4 %)
RMS-like	11	9 (81,8 %)	2 (18,2 %)	2 (18,2%)	0	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	0	0
Non-RMS	15	8 (53,3 %)	6 (40%)	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	8 (53,3 %)	5 (33,3 %)	0	1 + 1 - paliatyw (13,3 %)
Ogółem	58	45 (77,6 %)	10 (17,2 %)	14 (24,1 %)	2 (34,5 %)	32 (55,2 %)	20 (37,9 %)	1 (17,2 %)	4 (6,9 %)

Tabela 25. Podsumowanie wyników leczenia dla całej grupy badanej i poszczególnych grup terapeutycznych

4.5. Analiza grupy pacjentów z pierwotną opornością na leczenie.

W grupie badanej (58 dzieci), pomimo zastosowanego leczenia, nie uzyskano remisji u 11 (18,9 %) chorych (w podgrupie RMS – 3/32 dzieci [9,4 %]; RMS-like – 2/11 dzieci [18,2 %], non-RMS 6/15 dzieci [40 %]). Dziesięcioro z nich (10/58 – 17,2 %), zmarło z powodu progresji choroby w okresie od 1,5 do 23,5 miesiąca po rozpoznaniu (mediana 10,5 miesiąca). 1 dziecko (1/58 – 1,7 %), w trakcie opracowywania danych, znajdowało się w opiece paliatywnej z progresją choroby.

4.5.1. Grupa RMS.

W grupie RMS u 3 z 32 (9,4%) dzieci stwierdzono brak remisji w trakcie leczenia.

- 1/3 - chłopiec, z RME w lokalizacji okołoołonowej (HN-PM) – guz przestrzeni przygardłowej z penetracją do jamy czaszki, wyjściowo z przerzutami do płuc. Zrealizował chemioterapię CEVAIE wraz z radioterapią w dawce 50,4 Gy na okolicę guza pierwotnego i 15 Gy na płuca, uzyskując częściową remisję (PR) guza pierwotnego i remisję całkowitą w płucach. Ze względu na niekorzystną lokalizację i naciekanie ważnych struktur, nie było możliwości przeprowadzenia radykalnego zabiegu operacyjnego. Kontynuowano chemioterapię według II linii CWS 2006. Po trzecim cyklu w badaniach obrazowych stwierdzono progresję masy guza. Zmieniono leczenie na chemioterapię TECC, w trakcie której również stwierdzono progresję miejscową i płucną choroby. Chłopiec zmarł 18 miesięcy po rozpoznaniu.

- 2/3 - dziewczynki w grupie RMS z rozpoznaniem podtypem pęcherzykowym (RMA) okolicy odbytu w IV stopniu zaawansowania, również nie uzyskały remisji w trakcie leczenia chemioterapią I linii – CEVAIE. Po szóstym bloku leczenia i radioterapii ogniska pierwotnego obserwowano progresję choroby. Po włączeniu chemioterapii II linii według CWS Guidance – TECC, po dwóch pierwszych blokach, również obserwowano masywną progresję, a następnie zgon odpowiednio w 10 i 11 miesięcy od rozpoznania.

4.5.2. Grupa RMS-like

W grupie RMS-like u dwójki z 11 (18,2 %) dzieci doszło do progresji choroby i zgonu bez uzyskania remisji.

- 1/2 – dziewczynka z wrodzonym guzem okolicy obręczy barkowej po stronie prawej, histopatologicznie – bifenotypowy PNET, otrzymała dwa bloki chemioterapii VAC (Vinkrystyna, Aktynomycyna i Cyklofosfamid), po których obserwowano masywną progresję

guza. Próby radykalnego usunięcia nie powiodły się. Dziewczynka zmarła 48 dni po rozpoznaniu.

- 1/2 – chłopiec z rozpoznaniem PNET/sa Ewing okolicy podłopatkowej, z licznymi przerzutami do kości, początkowo zrealizował 9 bloków chemioterapii CEVAIE i radioterapię na ogniska przerzutowe. Ognisko pierwotne uległo całkowitej resorpcji, jednak w wykonanych badaniach obrazowych na zakończenie leczenia stwierdzono pojawienie się nowych, rozsianych przerzutów w kościach. Podano chemioterapię PACE (Cisplatyna, Doksorubicyna, Cyklofosfamid i Etopozyd). Po dwóch cyklach ponownie stwierdzono progresję. Po kolejnych próbach z użyciem różnych kombinacji leków cytostatycznych - VIT (Vinkrystyna, Irynotecan, Temozolamid), TC (Topotecan, Karboplatyna) oraz Gemcytabina z Docetaxelem, również obserwowano progresję choroby. Chłopiec zmarł rok i dwa miesiące po rozpoznaniu choroby.

4.5.3. Grupa non-RMS.

W grupie non-RMS 6 spośród 15 dzieci (40 %) nie uzyskało remisji w trakcie stosowanego leczenia I linii:

- 1/6 – chłopiec z rozpoznaniem desmoplastycznym guzem z małych okrągłych komórek (DSRCT), w IV stopniu zaawansowania, wieloogniskową zmianą zlokalizowaną w jamie brzusznej. Chłopiec otrzymał jako pierwszą linię leczenia cykl CEVAIE. Po pierwszych pięciu blokach chemioterapii (2xI3VA, 2xCEV, I3VE), ze względu na stwierdzoną w badaniach obrazowych stabilizację choroby, chłopiec rozpoczął leczenie według II linii chemioterapii CWS 2006 – SL. W kolejnej kontroli stwierdzono progresję choroby w badaniach obrazowych, dlatego chłopiec otrzymał paliatywną radioterapię jamy brzusznej w dawce sumarycznej 12 Gy. Następnie otrzymał chemioterapię Irynotecan z Karboplatyną, bez poprawy klinicznej i obrazowej. Ostatnią linią leczenia była doustna chemioterapia Cyklofosfamid z Vinorelbina. Chłopiec zmarł w progresji choroby niespełna 14 miesięcy po rozpoznaniu choroby.

- 1/6 – chłopiec z rozpoznaniem wtórnym, złośliwym guzem z osłonek nerwów obwodowych tylnego śródpiersia, który w wieku 4 lat był leczony z powodu chłoniaka Hodgkina, i z tego powodu otrzymał radioterapię na pole śródpiersiowe zgodnie ze schematem. Wtórny nowotwór zlokalizowany był w polu napromienionym. Chłopca zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka i rozpoczęto chemioterapię VAIA. Po zrealizowaniu 5 bloków stwierdzono częściową remisję choroby. Następnie otrzymał radioterapię w dawce 50,4 Gy zgodnie z zaleceniami Protokołu. Równolegle prowadzono chemioterapię Vinkrystyna z Cyklofosfamidem (6 bloków). W kolejnych badaniach obrazowych stwierdzano stabilizację

choroby, jednak rozległość i lokalizacja guza uniemożliwiały przeprowadzenie zabiegu operacyjnego. Następnie podjęto próbę podania chemioterapii TECC. Po trzech blokach stwierdzono progresję choroby w postaci zespołu ucisku rdzenia kręgowego. Objawy neurologiczne postępowaly, powodując stopniowe porażenie mięśni oddechowych. Chłopiec zmarł w 23,5 miesiąca po rozpoznaniu w wyniku progresji choroby.

- 3/6 dzieci to pacjenci z rozpoznaniem guzem rabdoidnym.

Pierwsze dziecko to dziewczynka z rozpoznaniem po porodzie guzem wątroby, początkowo obserwowanym jako hamartoma. Ze względu na powiększenie się zmiany w wątrobie i pojawienie się nowych zmian w nerce i w tkance podskórnej łuku brwiowego, poszerzono diagnostykę. W MR głowy stwierdzono guza w robaku mózdzku. W pobranej biopsji zmiany z wątroby i skóry początkowo rozpoznano *Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy with myogenic differentiation*, czyli złośliwego guza neuroektodermalnego z różnicowaniem mięśniowym. Z powodu obecności guza w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), podano dziewczynce 2 cykle chemioterapii jak dla dzieci z guzami OUN poniżej 3 roku życia – Cyklofosfamid, Vinkrystyna, Etopozyd i Cisplatyna, Etopozyd, Vinkrystyna. Następnie przeprowadzono biopsję guza nerki, w której rozpoznano pozanerkowego guza rabdoidnego. Rozpoczęto leczenie według CWS 2006 dla rozsianego mięsaka – CEVAIE. Po dwóch pierwszych blokach (I3VA, CEV), ze względu na brak regresji masy guza wątroby w badaniach obrazowych, kontynuowano chemioterapię według Protokołu EU-RHAB 2010. Otrzymała pierwsze trzy bloki leczenia – DOX, ICE, VCA bez efektu. Dziewczynka zmarła w 3,5 miesiąca po ustaleniu rozpoznania.

Drugim dzieckiem był chłopiec z rozpoznaniem w drugim miesiącu życia guzem wątroby. W materiale z biopsji guza uzyskano rozpoznanie złośliwego guza rabdoidnego i rozpoczęto leczenie zgodnie z Programem EU-RHAB 2010. Po pierwszym bloku chemioterapii obserwowano nasilone toksyczności zastosowanego leczenia w postaci gorączki neutropenicznej, która spowodowała przesunięcie w czasie podanie kolejnego bloku. Następnie otrzymał drugi cykl chemioterapii – ICE, po którym również obserwowano nasilone toksyczności, w postaci choroby okluzyjnej naczyń wątrobowych o ciężkim przebiegu z płynem w otrzewnej oraz gorączki neutropenicznej. Trzeci, niepełny blok chemioterapii podano również z opóźnieniem, w trakcie którego obserwowano progresję choroby. Kolejno przeprowadzono zabieg usunięcia guza. Zabieg powikłany był wyciekami żółci z miejsca cięcia miąższu wątroby. W kolejnych badaniach obrazowych obserwowano odrost guza w miejscu cięcia. W trzecim miesiącu od rozpoznania chłopiec zmarł z progresji choroby.

Trzecim dzieckiem był chłopiec z rozpoznaniem guza głowy w okolicy policzka lewego, z penetracją do jamy czaszki, naciekający wszystkie struktury w obrębie swojej lokalizacji i z przerzutami do płuc. U chłopca przeprowadzono wyjściowo częściowe usunięcie masy guza ze względu na niedrożność dróg oddechowych. Założono również tracheostomię. Następnie chłopiec rozpoczął chemioterapię według EU-RHAB 2010. Początkowo obserwowano zmniejszenie masy guza i remisję zmian w płucach. Chłopiec zrealizował wszystkie zaplanowane bloki – 3 x DOX, 3 x ICE, 3x VCA. Choroba uległa regresji, a na koniec przeprowadzono próbę usunięcia resztkowej masy guza. Zabieg powikłany był zakażeniem rany. Następnie obserwowano szybki odrost guza i progresję choroby, w obliczu której chłopiec zmarł w osiem miesięcy po rozpoznaniu.

- 1/6 to chłopiec z rozpoznaniem mięsakiem zarodkowym niezróżnicowanym jelita czczego z przerzutami do wątroby, który decyzją konsultanta ds. leczenia mięsaków tkanek miękkich, początkowo otrzymał bloki VAIA, po których stwierdzono częściową regresję. Po piątym bloku obserwowano zwiększenie ilości ognisk przerzutowych. Otrzymał chemioterapię II linii wg CWS 2006, po której również obserwowano progresję choroby. Następnie podejmowano próbę leczenia różnymi schematami chemioterapii – Irynotekan z Dakarbazyną; Vinkrystyna, Dakarbazyna z Aktynomycyną; Etopozyd, Ifosfamid, Karboplatyna; Cisplatyna z Doksorubicyną. Przeprowadzono również zabieg chemoembolizacji zmian przerzutowych w wątrobie z podaniem Irynotekanu w mikrosferach. Po przejściowej poprawie w badaniach obrazowych, u chłopca każdorazowo dochodziło do wytworzenia chemiooporności na kolejne cytostatyki. W momencie opracowywania danych (3 lata i 3 miesiące od rozpoznania) chłopiec przekazany był pod opiekę hospicjum w obrazie progresji choroby.

4.6. Analiza zgonów w remisji.

Jedynym dzieckiem (1,7 %) w całej analizowanej grupie (58 chorych), które zginęło w remisji choroby był chłopiec z rozpoznaniem mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym zarodkowym okolicy wnęki wątroby z przerzutami do otrzewnej. Początkowo chłopiec otrzymał dwa pierwsze bloki leczenia według schematu CEVAIE, jednak ze względu na utrzymujące się dolegliwości bólowe przeprowadzono embolizację tętnicy doprowadzającej krew do guza. W obrazie wysokiego ciśnienia w otrzewnej przeprowadzono zabieg usunięcia guza. Usunięto również wszczepy z otrzewnej. Ze względu na zły stan ogólny dziecka wstrzymano kontynuację chemioterapii i przeprowadzono radioterapię w dawce sumarycznej

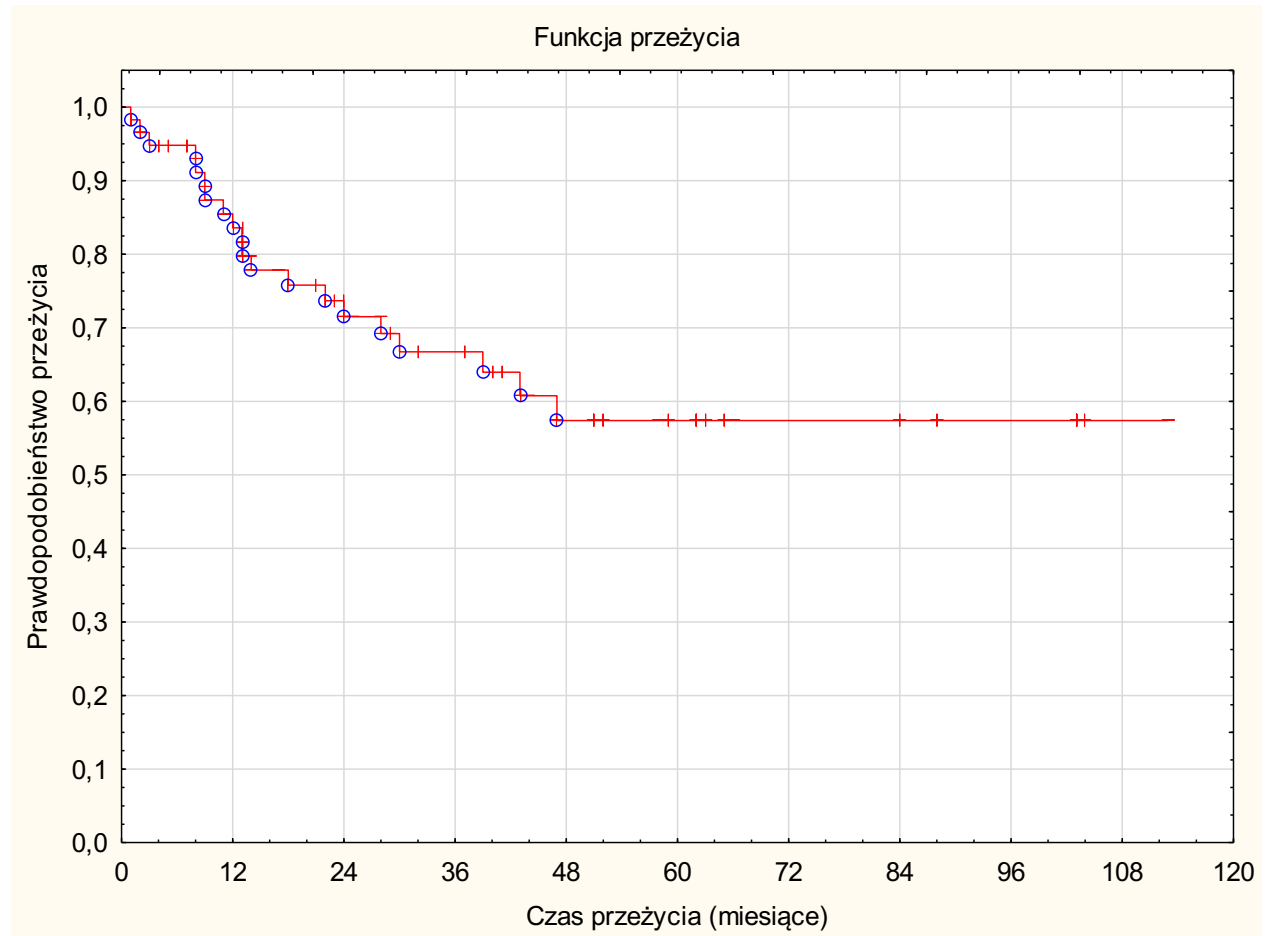
41,4 Gy. Leczenie kilkakrotnie przerywano ze względu na brak tolerancji napromieniania i toksyczności jelitowe. Kolejno otrzymał dwa bloki chemioterapii I2VA, a w trakcie ostatniego uczulił się na Ifosfamid z objawami wstrząsu anafilaktycznego. Kontynuowano chemioterapię według schematu TECC. Otrzymał trzy pierwsze bloki, jednak z uwagi na obserwowaną mielotoksyczność odstąpiono od intensywnego leczenia. Następnie podano pierwszy blok leczenia podtrzymującego według O-TI/E. Również po nim obserwowano nasilone toksyczności ze strony szpiku kostnego. Chłopca zdyskwalifikowano z kontynuacji leczenia cytostatycznego i obserwowano. W kolejnych badaniach obrazowych utrzymywała się remisja choroby, jednak w okresie obserwacji kilkakrotnie dziecko wymagało hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu ciężkich, zagrażających życiu zakażeń oraz nawracających powikłań ze strony przewodu pokarmowego, pod postacią niedrożności. W ostatniej hospitalizacji dołączyły się objawy niewydolności wątroby i innych narządów. Chłopiec zmarł w obrazie niewydolności wielonarządowej po 3 latach i 8 miesiącach od rozpoznania RMS.

4.7. Analiza statystyczna wyników leczenia.

4.7.1 Krzywe przeżycia

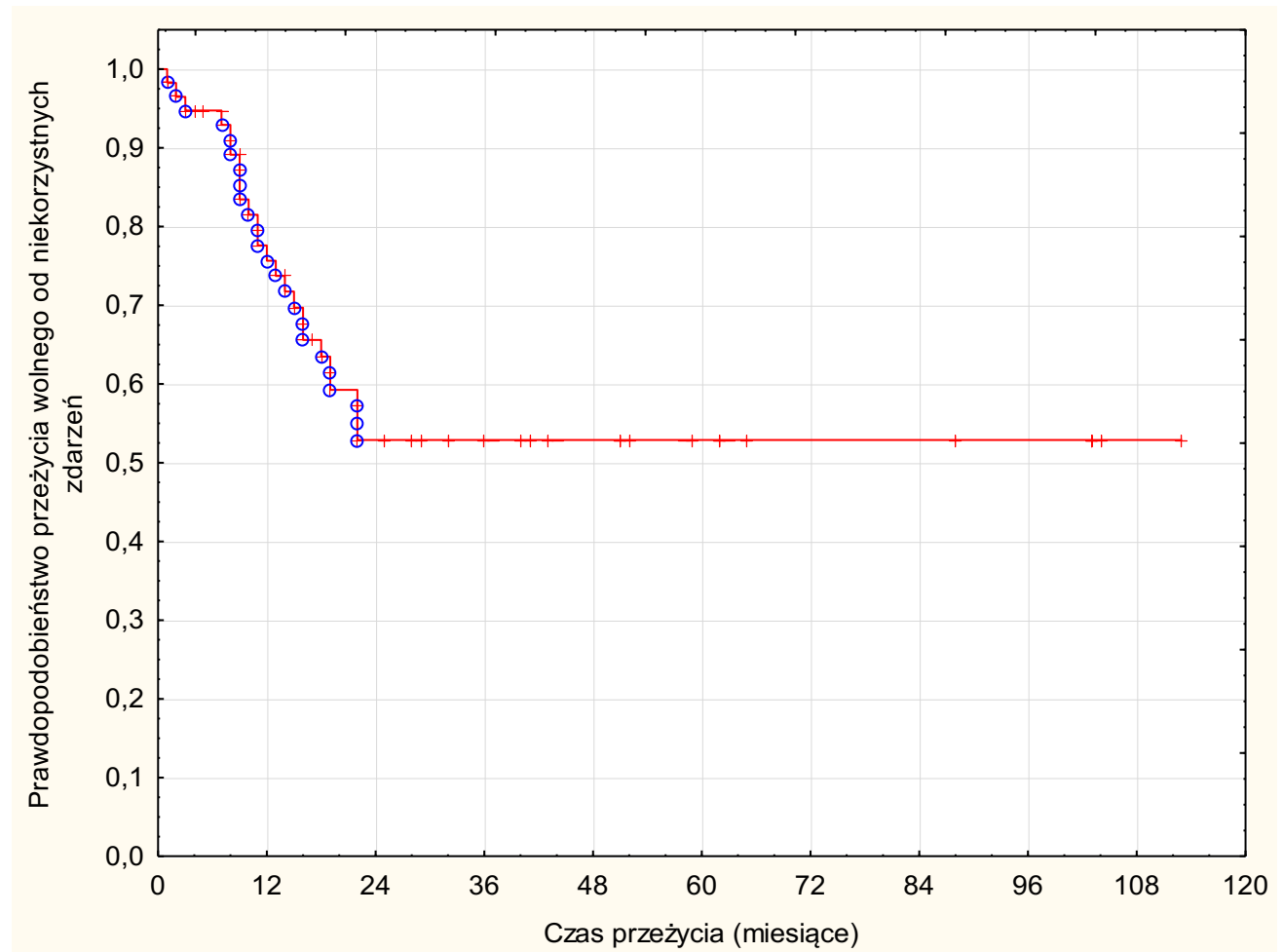
W grupie badanej prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (ang. Probability of overall survival, pOS) wyniosło $0,573 \pm 0,076$, a jego krzywą przedstawia Rycina 15.

Rycina 15. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego dla grupy badanej (pOS = $0,573 \pm 0,076$).



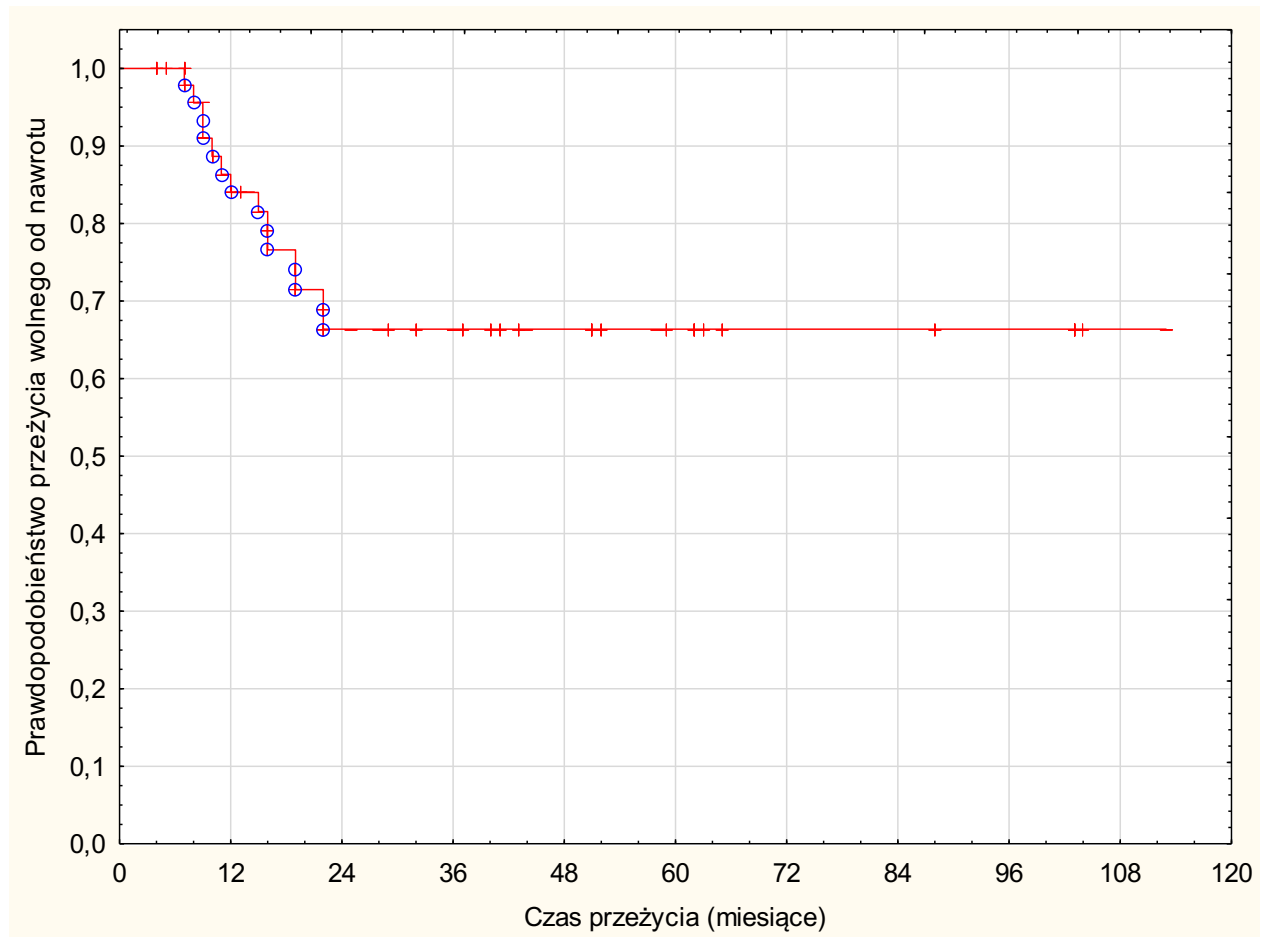
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (ang. Probability of event free survival, pEFS) wyniosło $0,528 \pm 0,070$. Krzywa EFS przedstawiona została na Rycinie 16.

Rycina 16. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS = $0,528 \pm 0,070$).



Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ang. Probability of relapse free survival, pRFS) dla grupy badanej wyniosło $0,664 \pm 0,073$, a krzywą przedstawia Rycina 17.

Rycina 17. Krzywa prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla grupy badanej (pRFS = $0,664 \pm 0,073$).

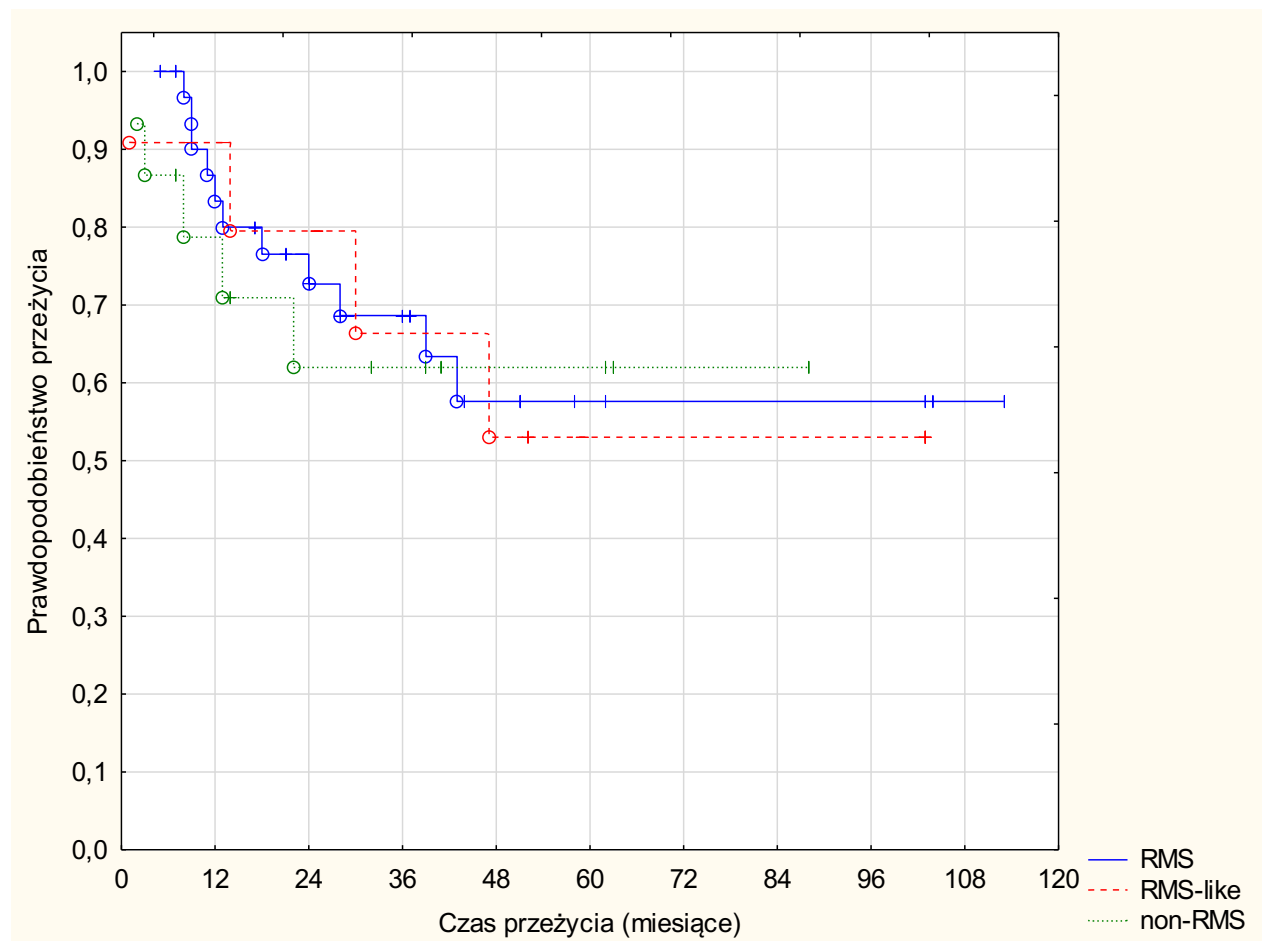


Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla poszczególnych podgrup terapeutycznych wyniosło kolejno:

- dla grupy RMS: 0,576 +/- 0,102,
- dla grupy RMS-like: 0,503 +/- 0,0176,
- dla grupy non-RMS: 0,602 +/- 0,136.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego (pOS, $p=0,782$) dla tych podgrup. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia przedstawia Rycina 18.

Rycina 18. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla poszczególnych podgrup terapeutycznych (grupa RMS: 0,576 +/- 0,102; grupa RMS-like: 0,503 +/- 0,0176, grupa non-RMS: 0,602 +/- 0,136); $p=0,782$.

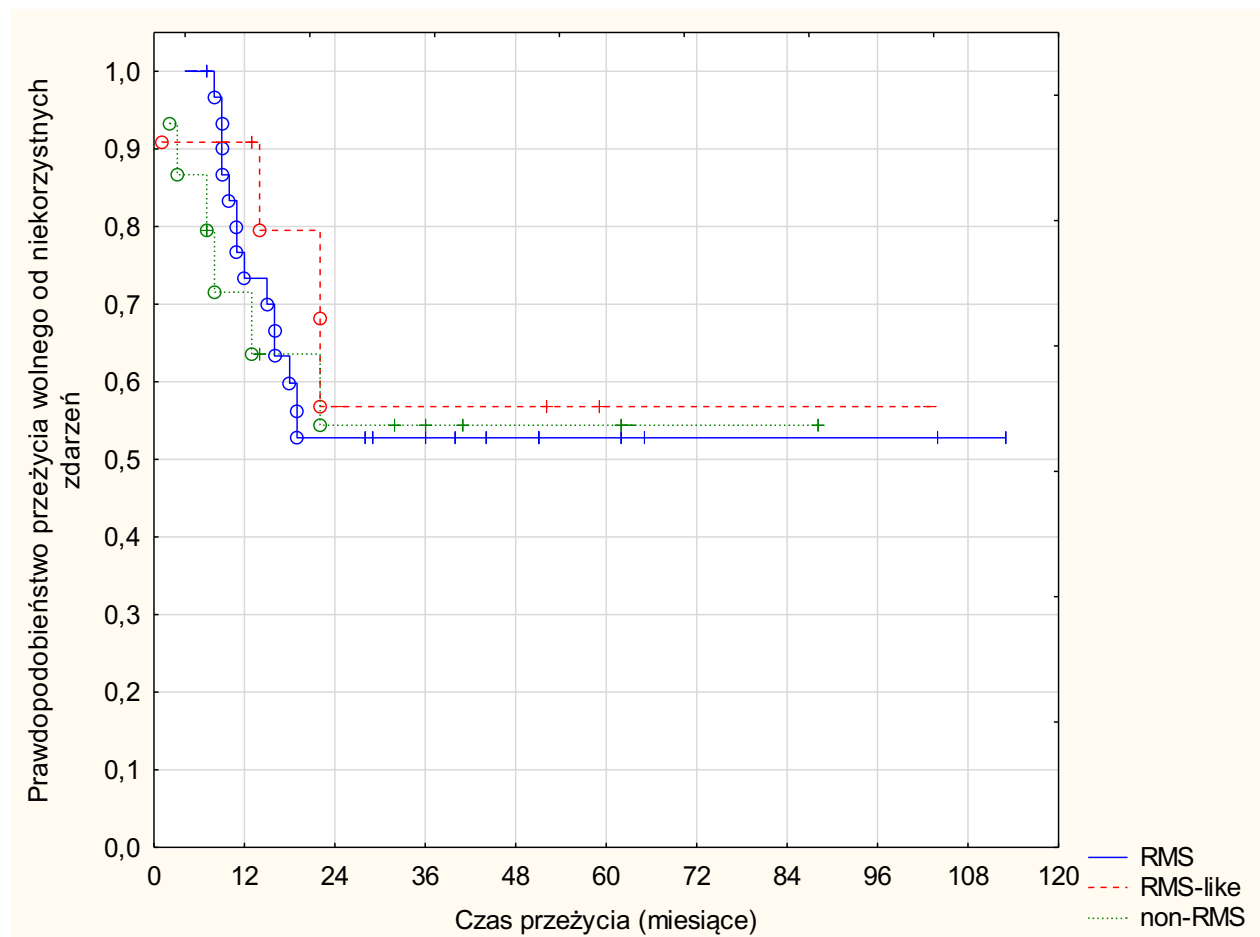


Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w poszczególnych grupach terapeutycznych wyniosło kolejno:

- dla grupy RMS: 0,528 +/- 0,092,
- dla grupy RMS-like: 0,568 +/- 0,165,
- dla grupy non-RMS: 0,539 +/- 0,146.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS, $p=0,690$) dla tych podgrup. Krzywe przedstawiono na Rycinie 19.

Rycina 19. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w poszczególnych podgrupach terapeutycznych (grupa RMS: 0,528 +/- 0,092, grupa RMS-like: 0,568 +/- 0,165, grupa non-RMS: 0,539 +/- 0,146); $p=0,690$.

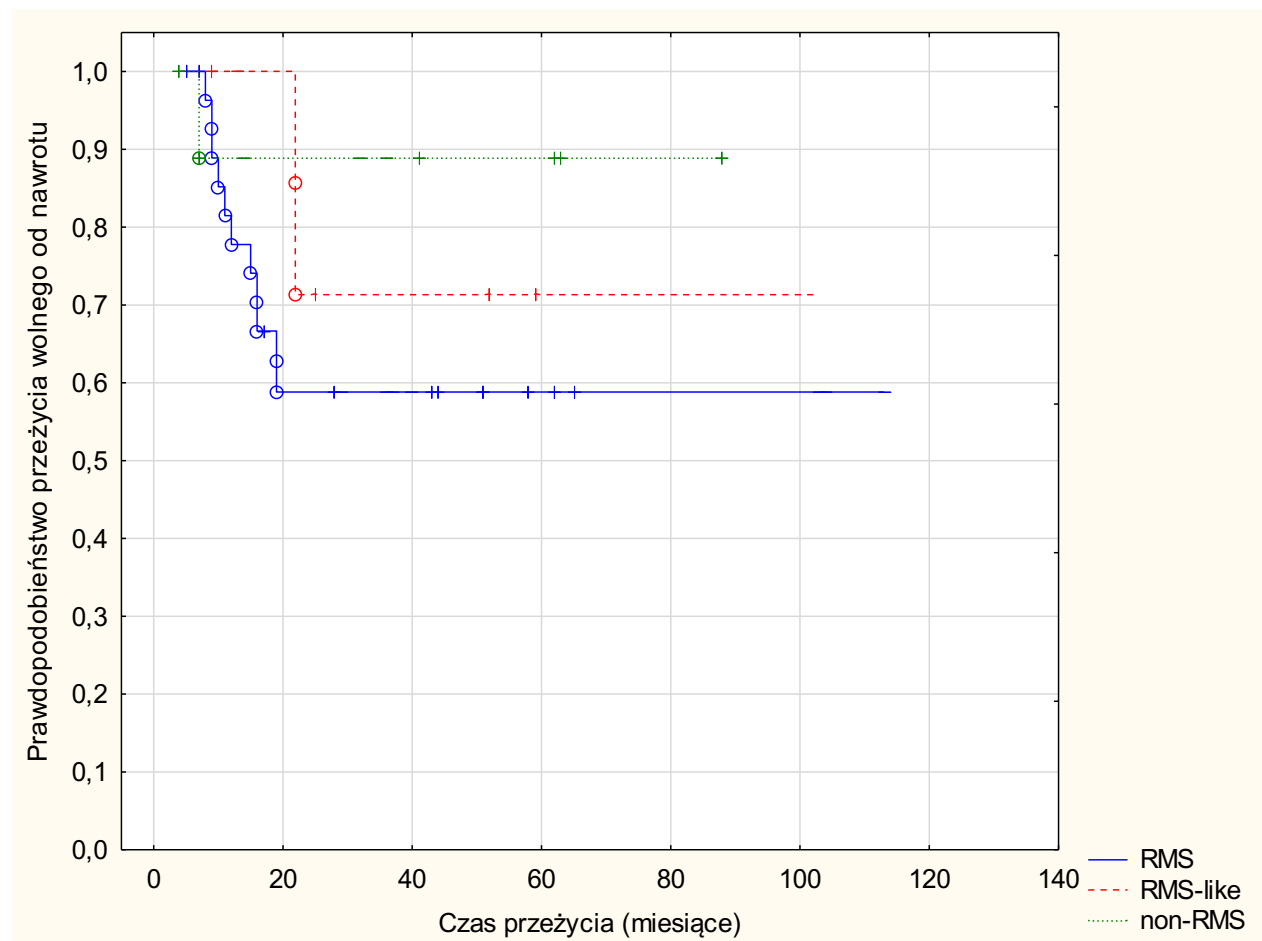


Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (pRFS) w poszczególnych grupach terapeutycznych wyniosło kolejno:

- dla grupy RMS: 0,598 +/- 0,096,
- dla grupy RMS-like: 0,714 +/- 0,171,
- dla grupy non-RMS: 0,889 +/- 0,105.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (pRFS, $p=0,313$) dla tych podgrup. Krzywe przedstawiono na Rycinie 20.

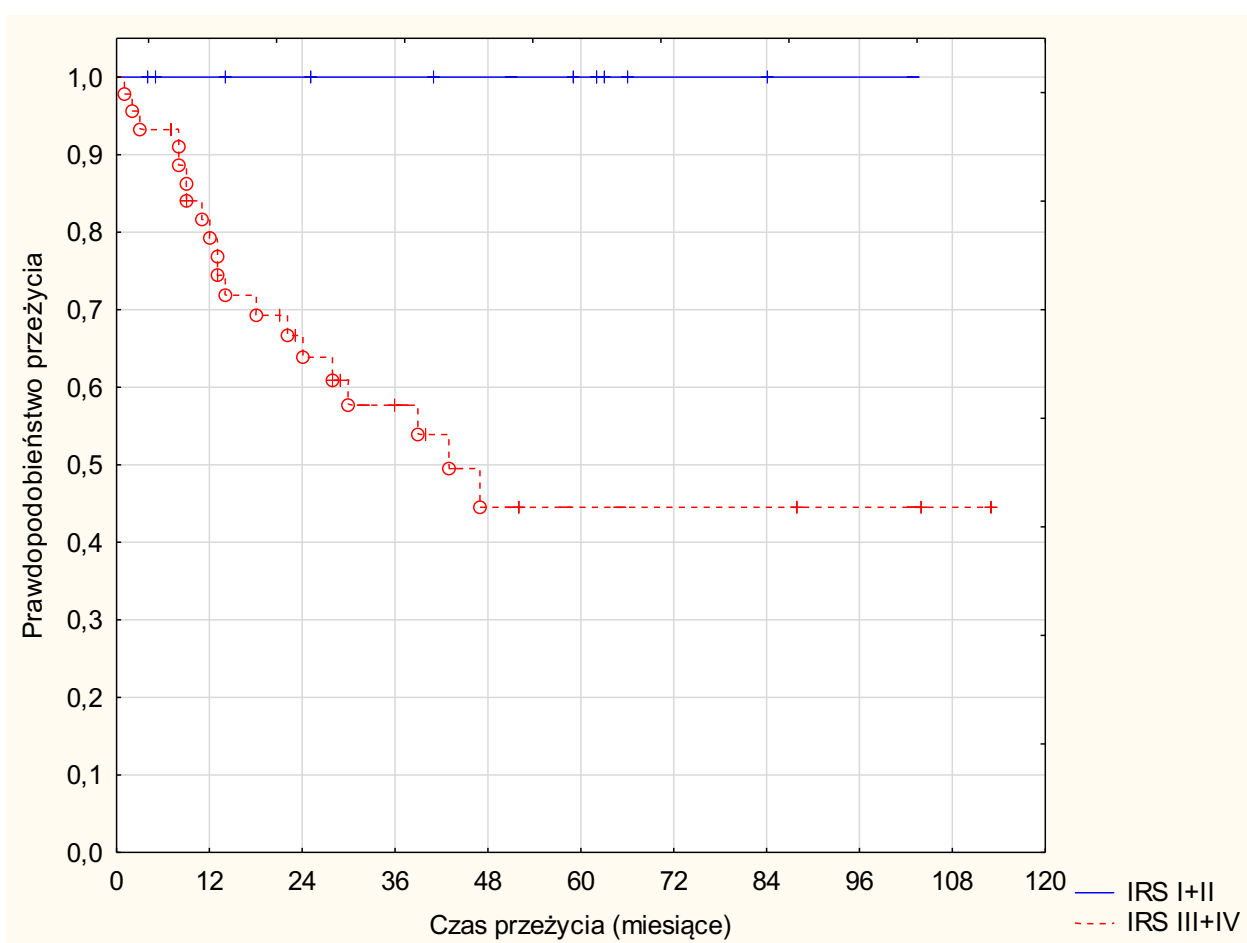
Rycina 20. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu (pRFS) dla poszczególnych podgrup terapeutycznych (grupa RMS: 0,598 +/- 0,096, grupa RMS-like: 0,714 +/- 0,171, grupa non-RMS: 0,889 +/- 0,105); $p=0,313$.



4.7.2. Analiza wieloczynnikowa.

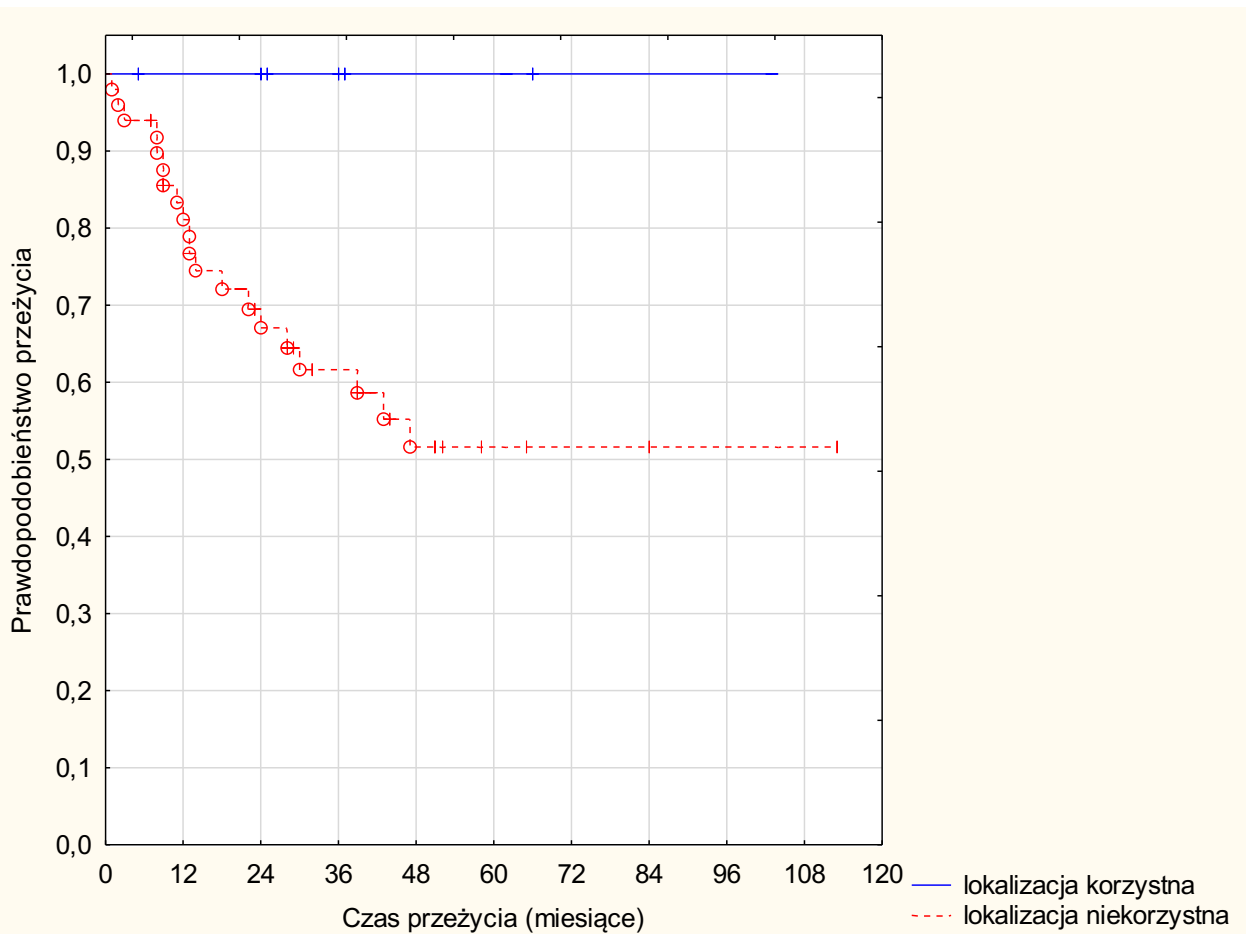
Przeprowadzono ocenę całkowitego przeżycia w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego, które wyniosło odpowiednio dla stopni I i II według IRS łącznie – 1,000, natomiast dla stopni III i IV według IRS łącznie – 0,445 +/- 0,092. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p=0,003$) pomiędzy przeżyciem dzieci w I i II stopniu a III i IV według IRS. Krzywe przeżycia przedstawia Rycina 21.

Rycina 21. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w grupie badanej dla IRS I i II oraz III i IV; $p=0,003$.



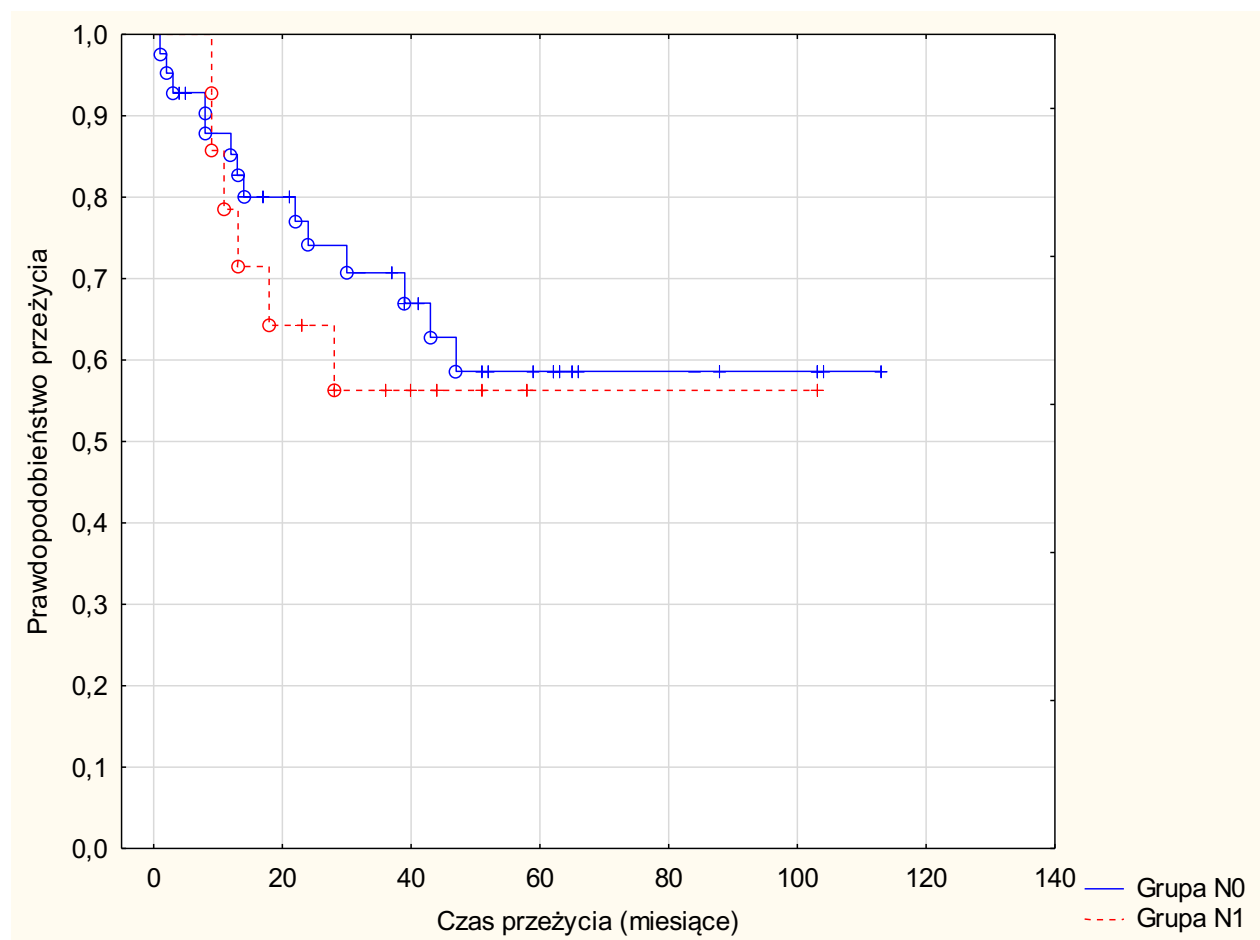
Przeanalizowano ponadto prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w zależności od lokalizacji guza pierwotnego. Dla dzieci z korzystną lokalizacją guza w grupie badanej wyniosło 1,000, natomiast dla grupy z lokalizacją niekorzystną 0,515 +/- 0,082. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w prawdopodobieństwie przeżycia w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej ($p=0,039$). Krzywe przeżycia przedstawiono na Rycinie 22.

Rycina 22. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej w grupie badanej (grupa z lokalizacją korzystną pOS = 1,000, grupa z lokalizacją niekorzystną pOS = 0,515 +/- 0,082); $p=0,039$.



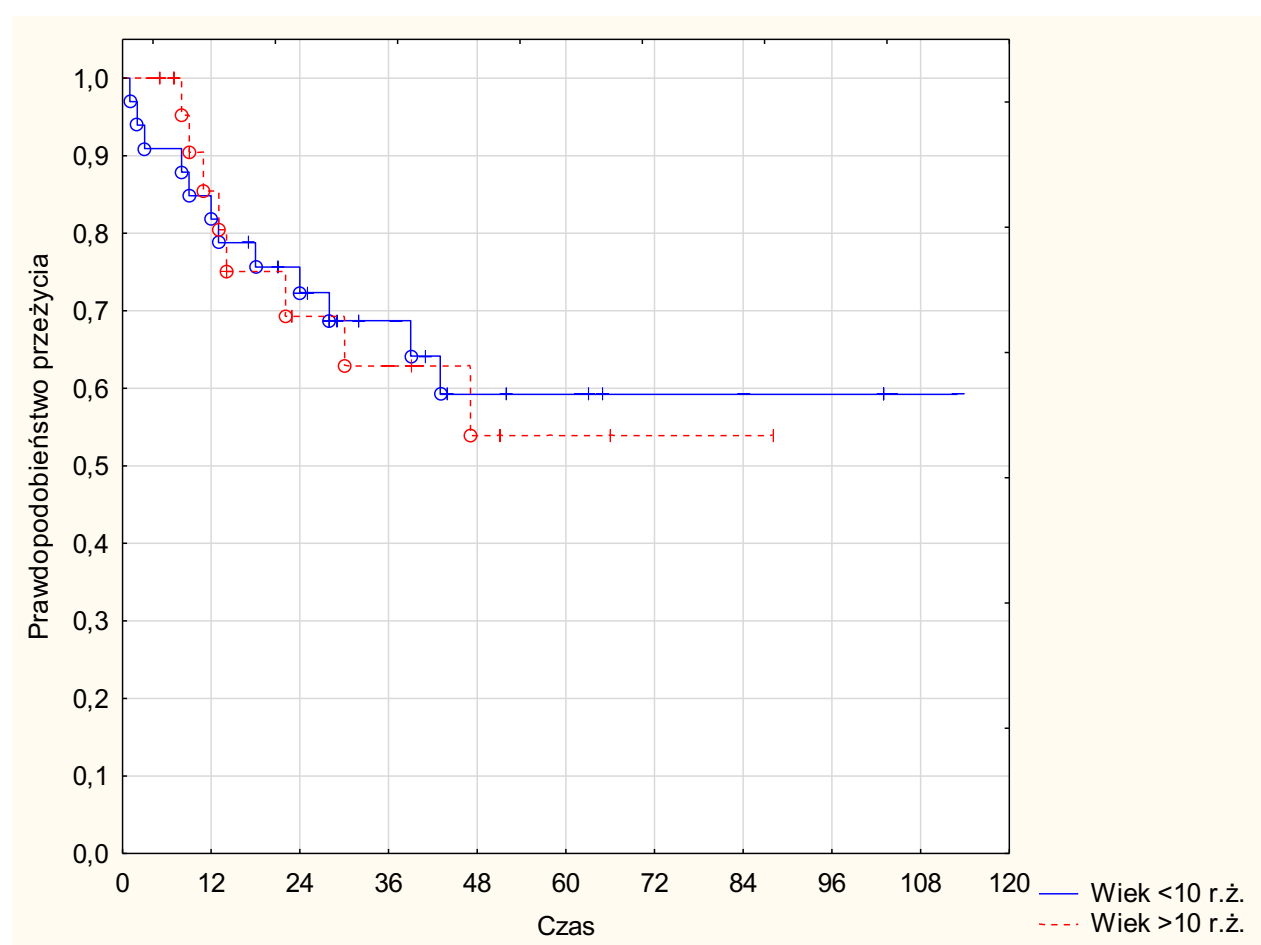
Analizowano prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w grupie badanej w zależności od statusu regionalnych węzłów chłonnych. U dzieci bez wyjściowego zajęcia lokalnych węzłów chłonnych (N0) pOS wyniosło 0,586 +/- 0,089, natomiast w grupie z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych (N1) 0,562 +/- 0,135. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p=0,616$) w prawdopodobieństwie 5-letniego przeżycia całkowitego dzieci w tych grupach. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia przedstawia Rycina 23.

Rycina 23. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) pacjentów grupy badanej z obecnością zmian przerzutowych w węzłach chłonnych (N1, pOS = 0,562 +/- 0,135) i bez przerzutów w węzłach (N0, pOS = 0,586 +/- 0,089); $p=0,616$.



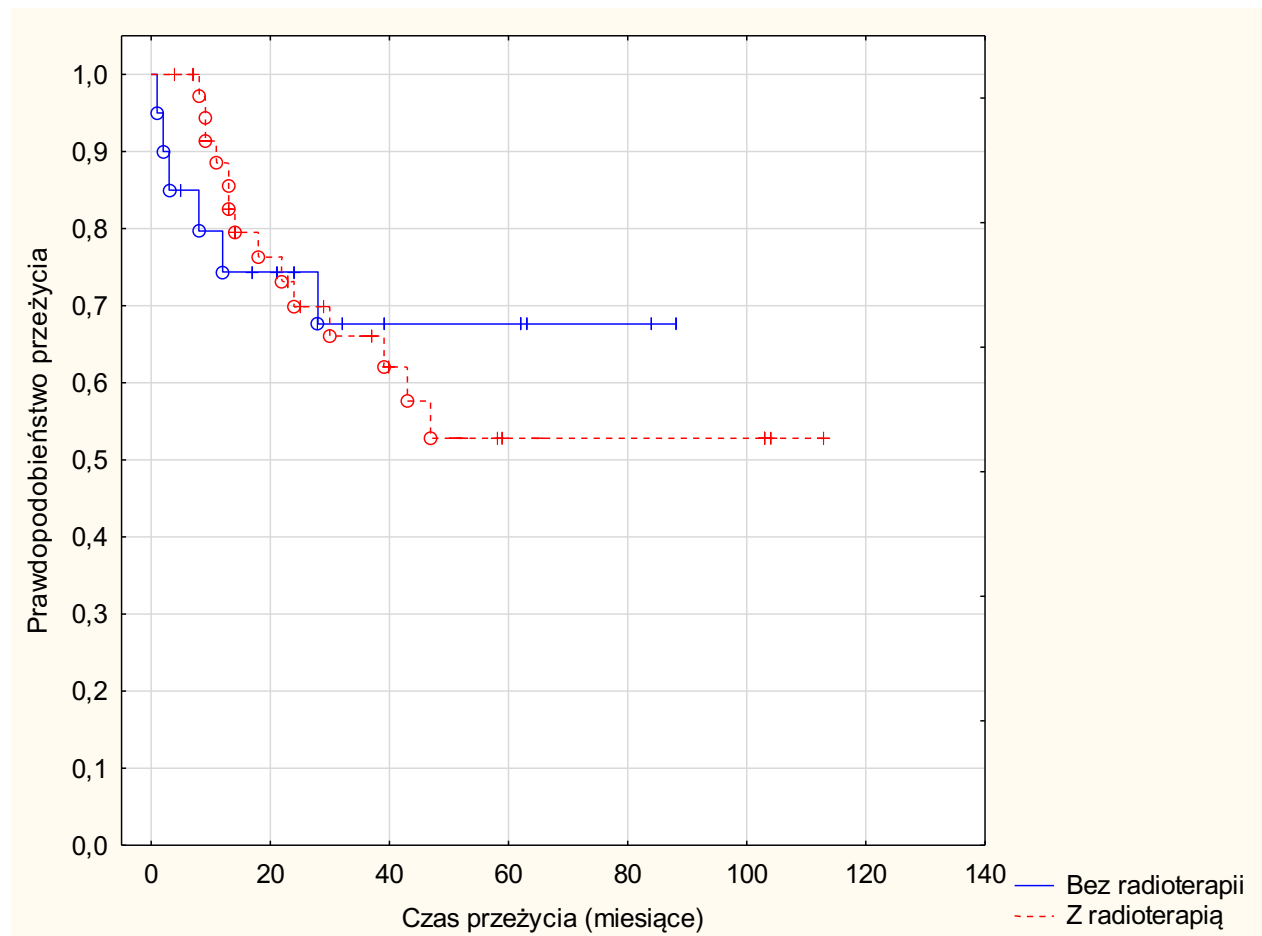
Kolejna analiza prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dotyczyła wieku pacjenta w chwili rozpoznania. W grupie badanej prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla dzieci poniżej 10 roku życia wyniosło $0,592 \pm 0,095$, natomiast dla dzieci powyżej 10 roku życia $0,540 \pm 0,128$. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy ($p=0,910$) w prawdopodobieństwie 5-letniego przeżycia w analizowanych grupach wiekowych dzieci ($<$ lub $>$ 10 roku życia). Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia przedstawia Rycina 24.

Rycina 24. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla grupy badanej w zależności od wieku dziecka (<10 r.ż. – pOS = $0,592 \pm 0,095$, >10 r.ż. pOS = $0,540 \pm 0,128$); $p=0,910$.



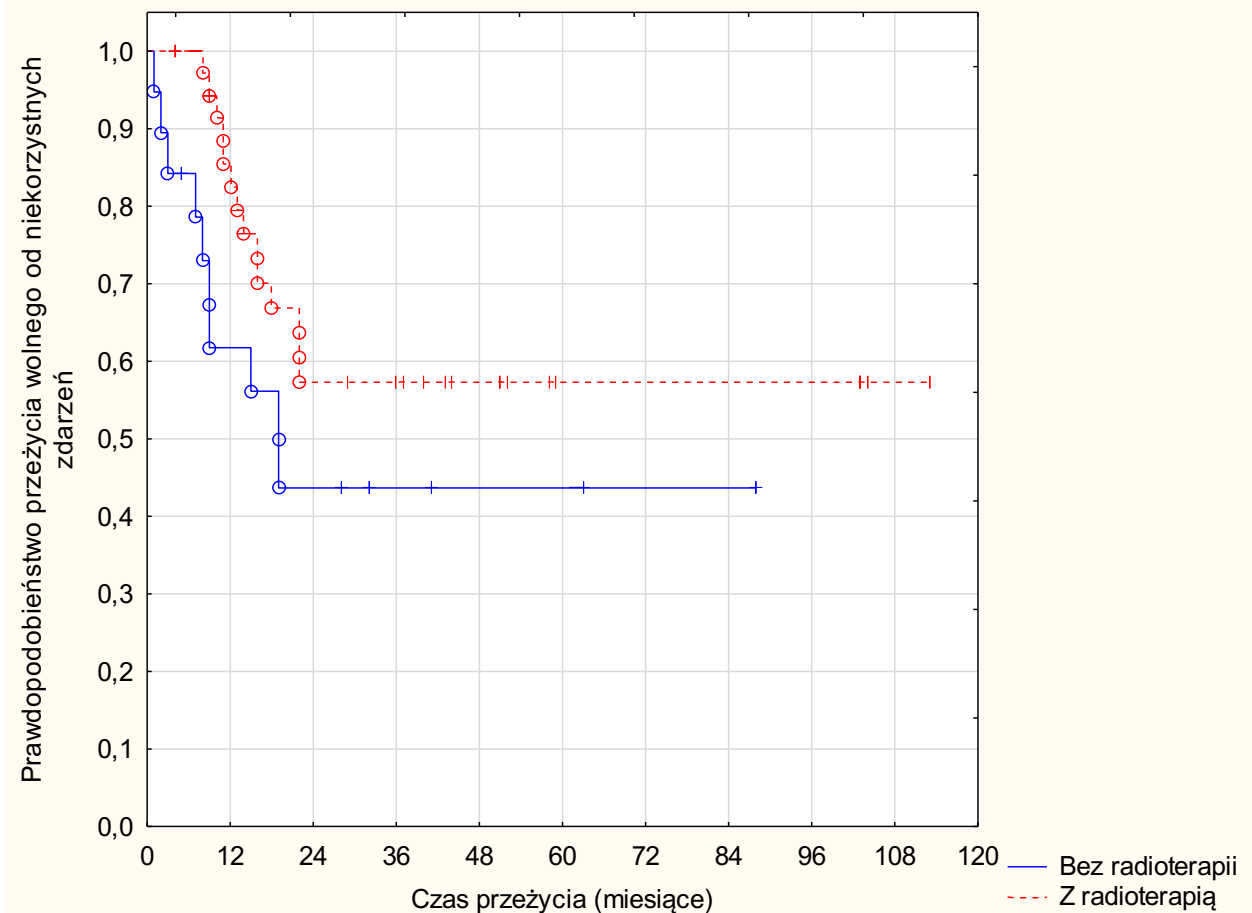
Poddano analizie również prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w zależności od zastosowania w leczeniu radioterapii. Dla dzieci, które otrzymały radioterapię pOS wyniosło 0,538 +/- 0,096, natomiast u dzieci które napromienienia nie otrzymały odpowiednio 0,687 +/- 0,116. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami ($p=0,794$). Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia przedstawia Rycina 25.

Rycina 25. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) w grupie badanej, w zależności od zastosowania w leczeniu radioterapii (z radioterapią – pOS = 0,538 +/- 0,096, bez radioterapii pOS = 0,687 +/- 0,116); $p=0,794$.



Przeanalizowano również prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń u pacjentów z radioterapią i bez. Było ono wyższe u dzieci, które otrzymały radioterapię i wyniosło pEFS 0,574 +/- 0,087, natomiast u dzieci, które jej nie otrzymały odpowiednio 0,436 +/- 0,119. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ($p=0,163$) pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów. Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń przedstawia Rycina 26.

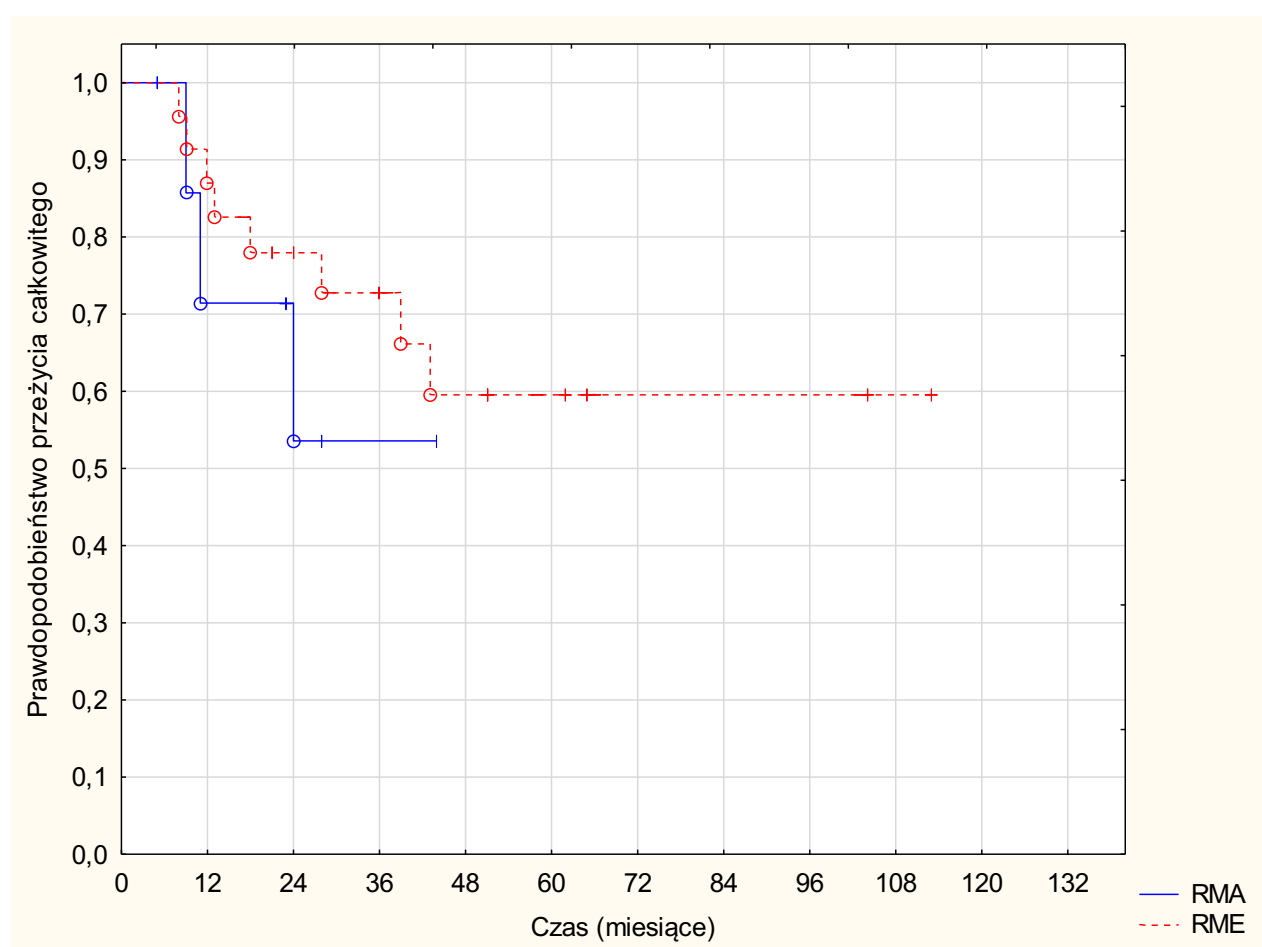
Rycina 26. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w grupie badanej (z radioterapią - pEFS = 0,574 +/- 0,087, bez radioterapii pEFS = 0,436 +/- 0,119); $p=0,163$.



Grupę RMS podzielono na pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA i dokonano analizy statystycznej wyników leczenia.

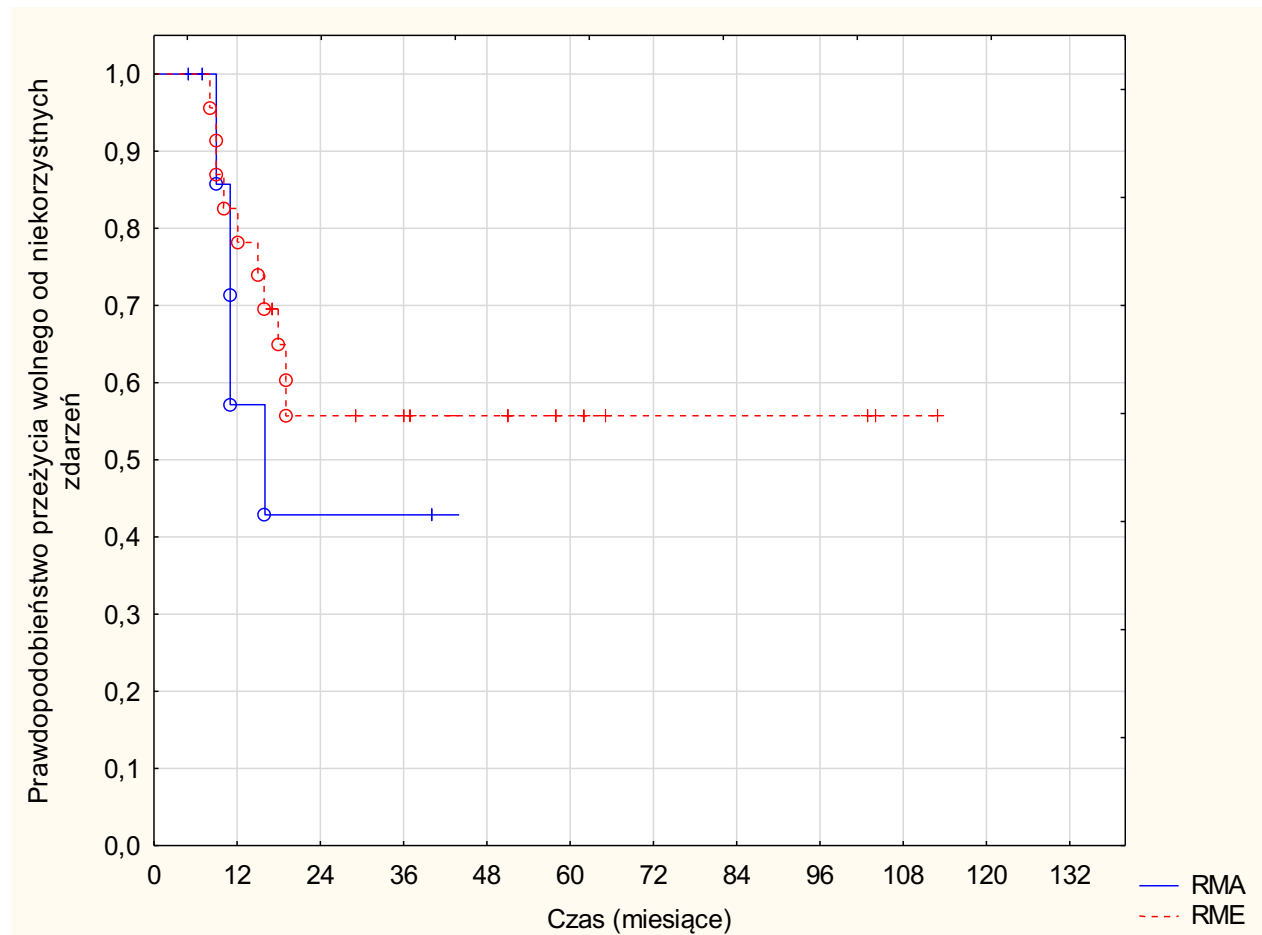
Całkowite 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia (pOS) dla grupy RME wyniosło 0,595 +/- 0,115, natomiast w grupie RMA 0,536 +/- 0,200. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do pOS ($p=0,568$). Wyniki przedstawiono na Rycinie 27.

Rycina 27. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) dla pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA (RME pOS: 0,595 +/- 0,115 i RMA pOS: 0,536 +/- 0,200); $p=0,568$.



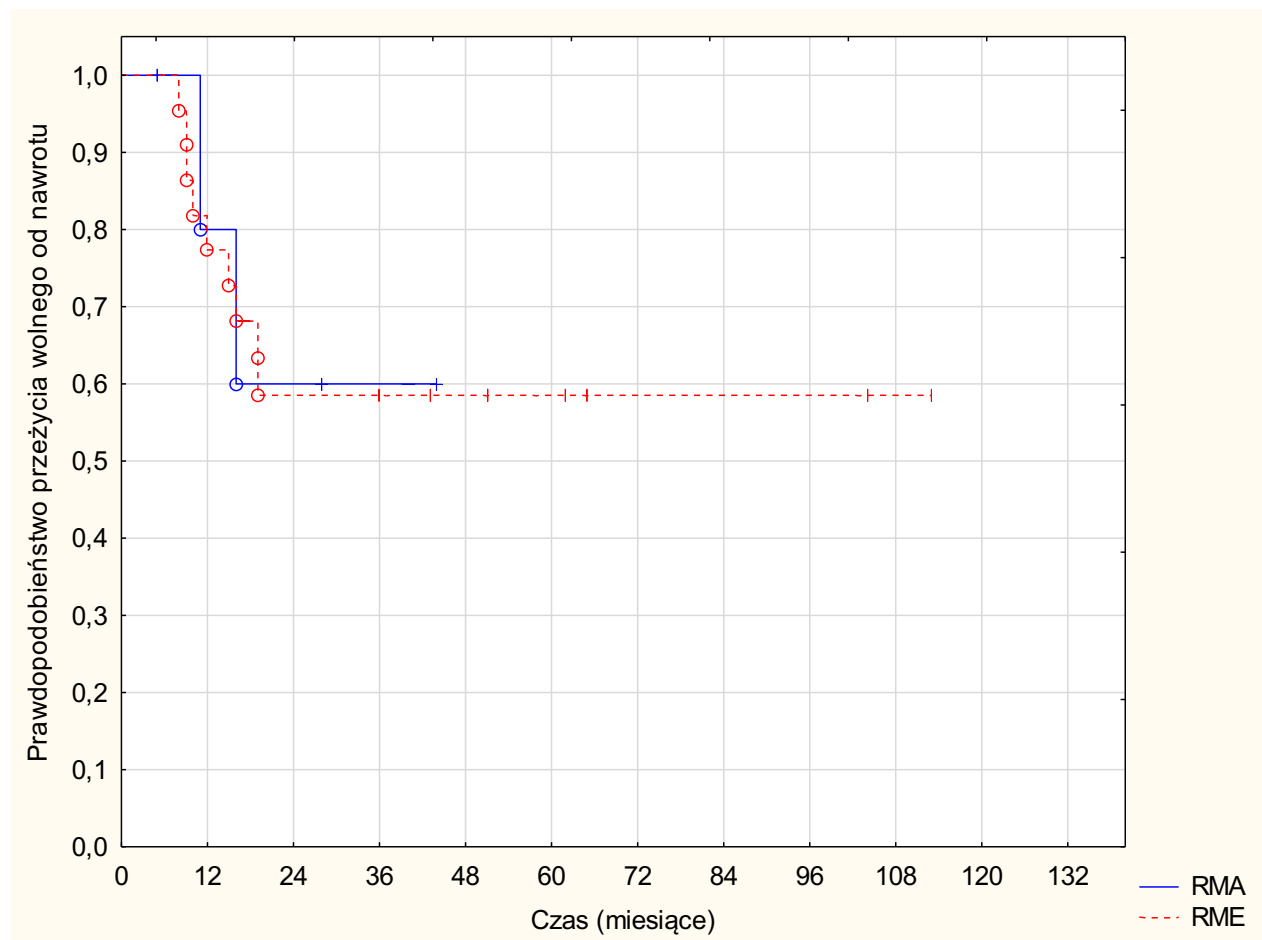
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) dla pacjentów z RME i RMA wyniosło odpowiednio 0,557 +/- 0,105 i 0,429 +/- 0,187. Również nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy $p=0,512$. Wykresy przedstawiono na Rycinie 28.

Rycina 28. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) dla pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA (RME (pEFS: 0,557 +/- 0,105) i RMA (pEFS: 0,429 +/- 0,187); $p=0,512$).



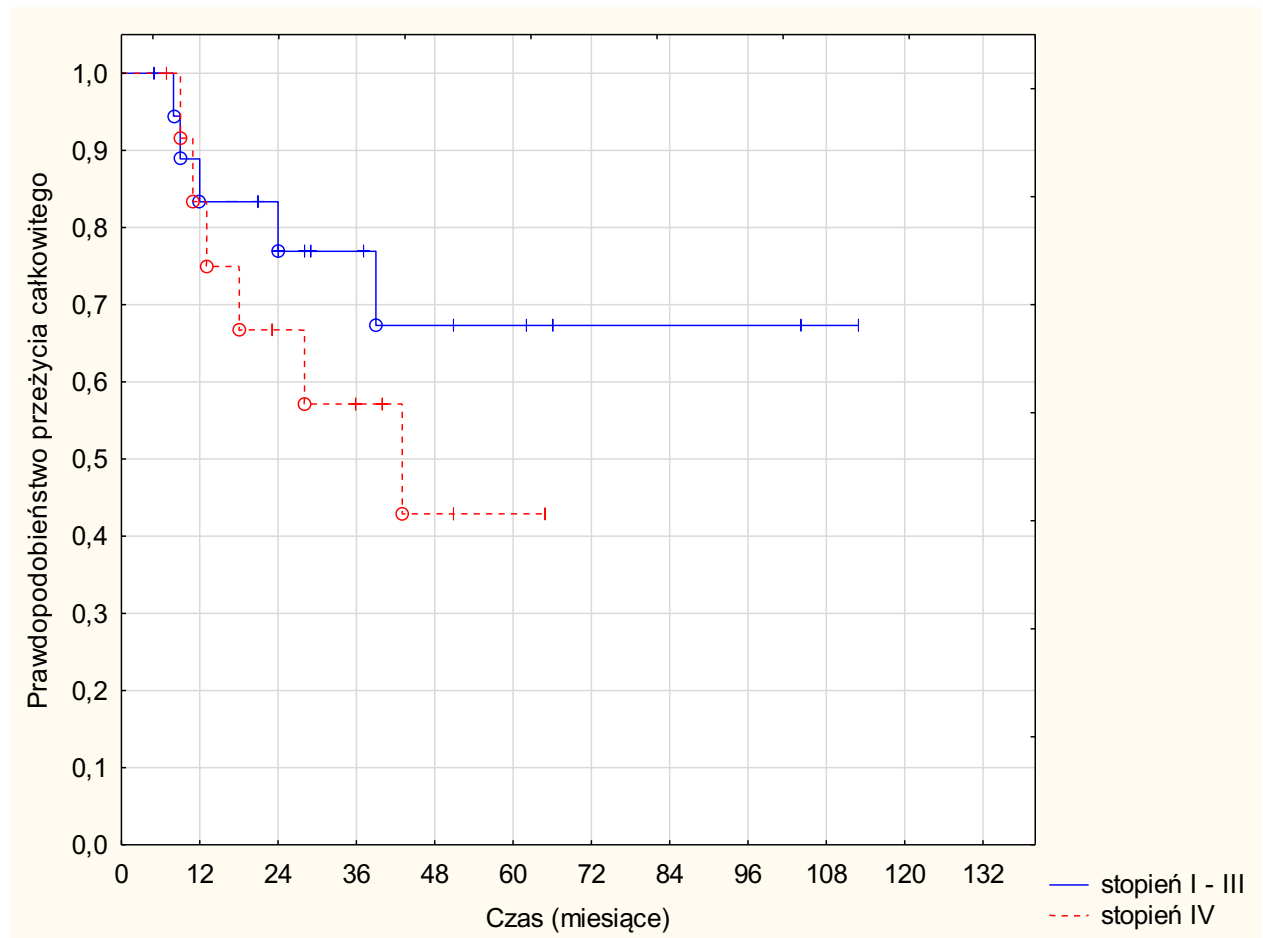
Przeanalizowano również prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (pRFS), dla pacjentów z RME wyniosło $0,584 \pm 0,106$, a dla dzieci z RMA $0,600 \pm 0,219$. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy, $p=0,931$. Wykresy przedstawiono na Rycinie 29.

Rycina 29. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby (pRFS) dla pacjentów z rozpoznaniem RME i RMA (RME – $0,584 \pm 0,106$ i RMA – $0,600 \pm 0,219$); $p=0,931$.



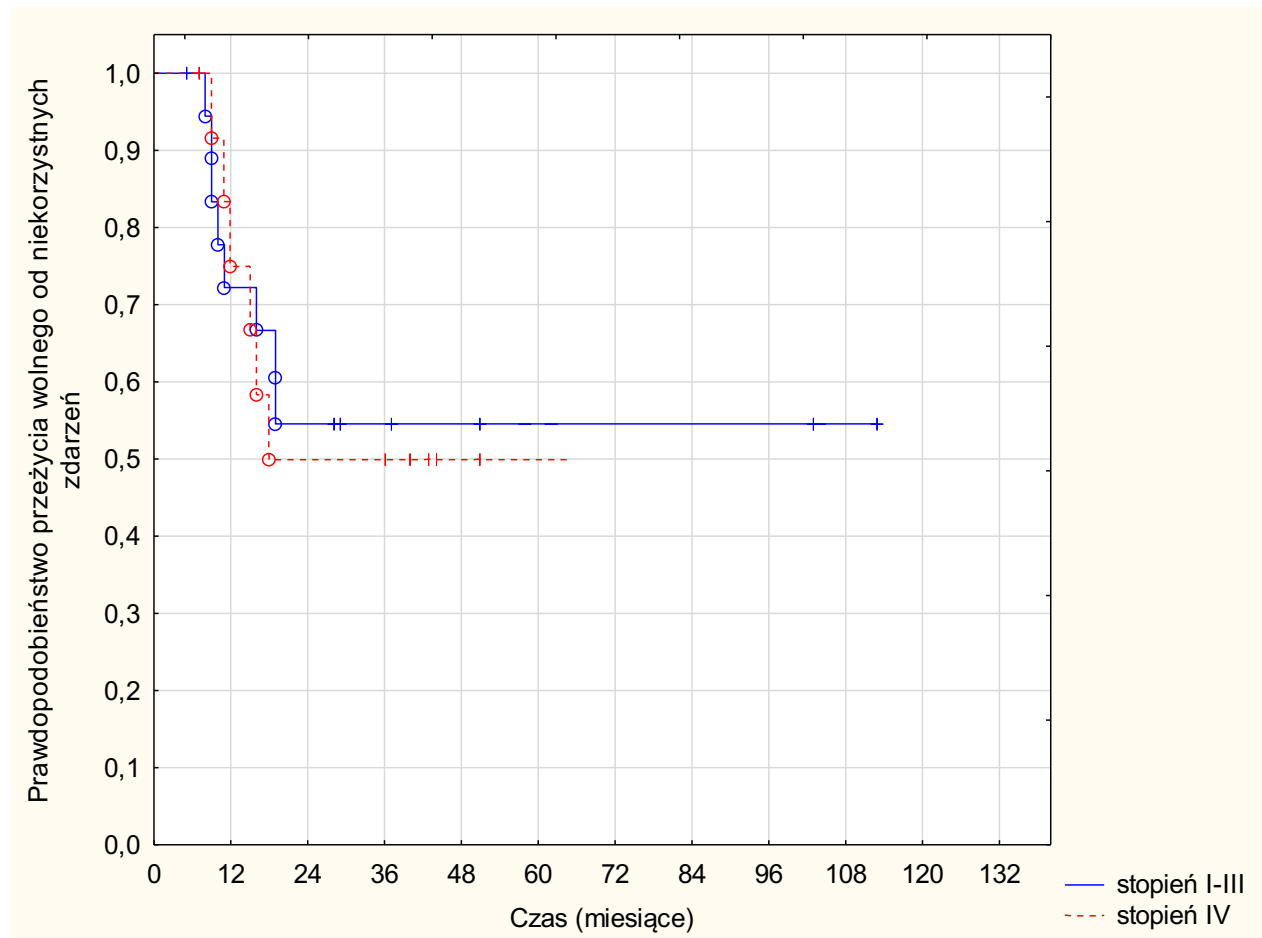
Dokonano analizy 5-letniego pOS dla pacjentów w podgrupie RMS w zależności od stopnia zaawansowania I+II+III versus IV. I tak w grupie dzieci z chorobą zlokalizowaną (I+II+III) wyniósł on 0,673 +/- 0,127, natomiast dla pacjentów z chorobą rozsianą (IV) 0,429 +/- 0,165. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p=0,290$). Wyniki przedstawiono na Rycinie 30.

Rysunek 30. Prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego w grupie RMS w zależności od stopnia zaawansowania (I+II+III (pOS=0,673 +/- 0,127) vs IV (0,429 +/- 0,165); $p=0,290$).



W tych samych podgrupach przeprowadzono również analizę 5-letniego pEFS. W chorobie zlokalizowanej wyniosło 0,545 +/- 0,119, natomiast w chorobie rozsianej wyniosło 0,500 +/- 0,114. Nie stwierdzono istotności statystycznej – $p=0,843$. Krzywe przeżycia przedstawiono na Rycinie 31.

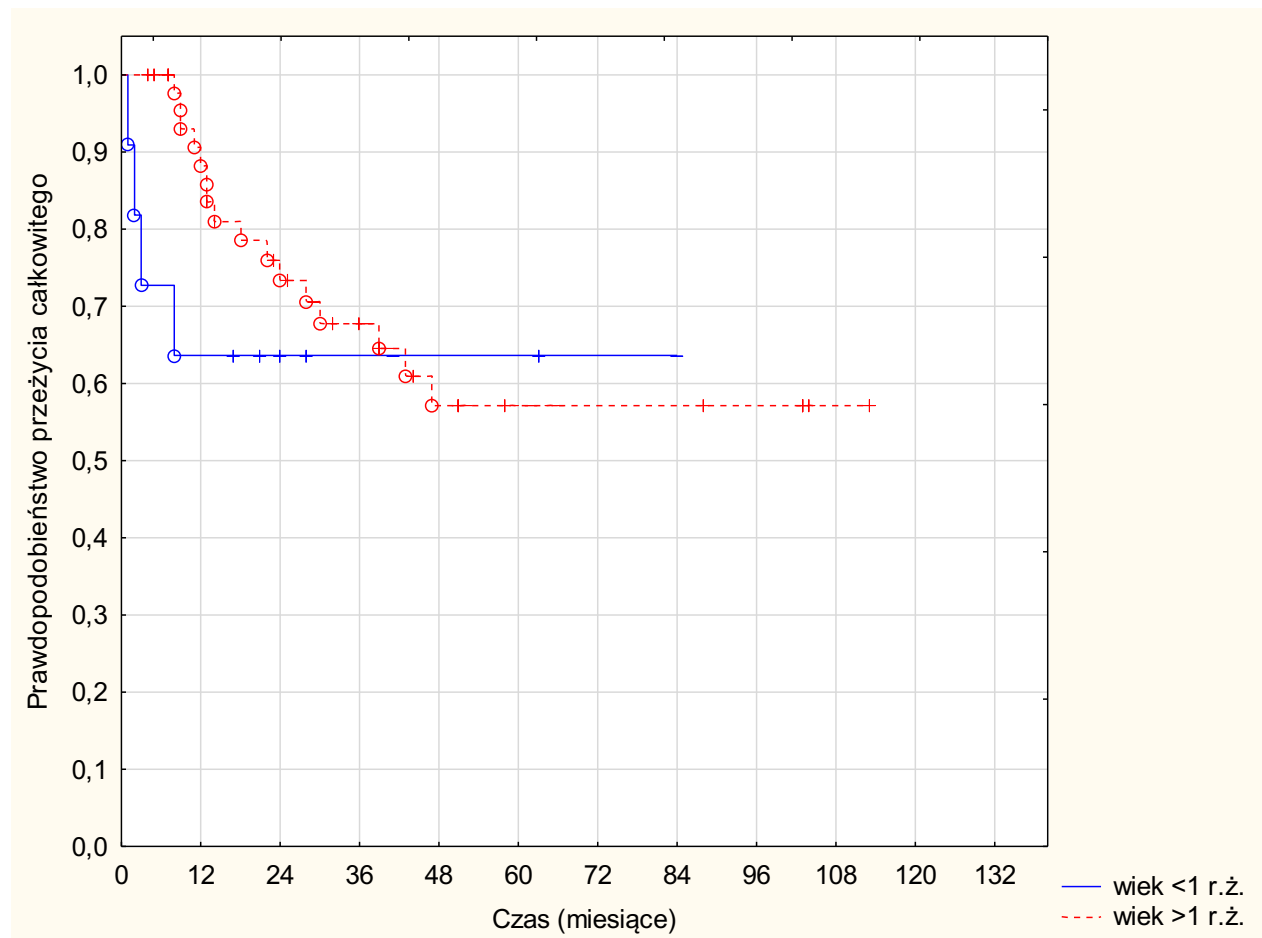
Rycina 31. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) w podgrupie RMS w zależności od stopnia zaawansowania (I+II+III [pEFS = 0,545 +/- 0,119] i IV [pEFS = 0,500 +/- 0,144]); $p=0,843$.



Przeprowadzono również analizę 5-letniego pOS i pEFS dla dzieci poniżej oraz powyżej 1 roku życia.

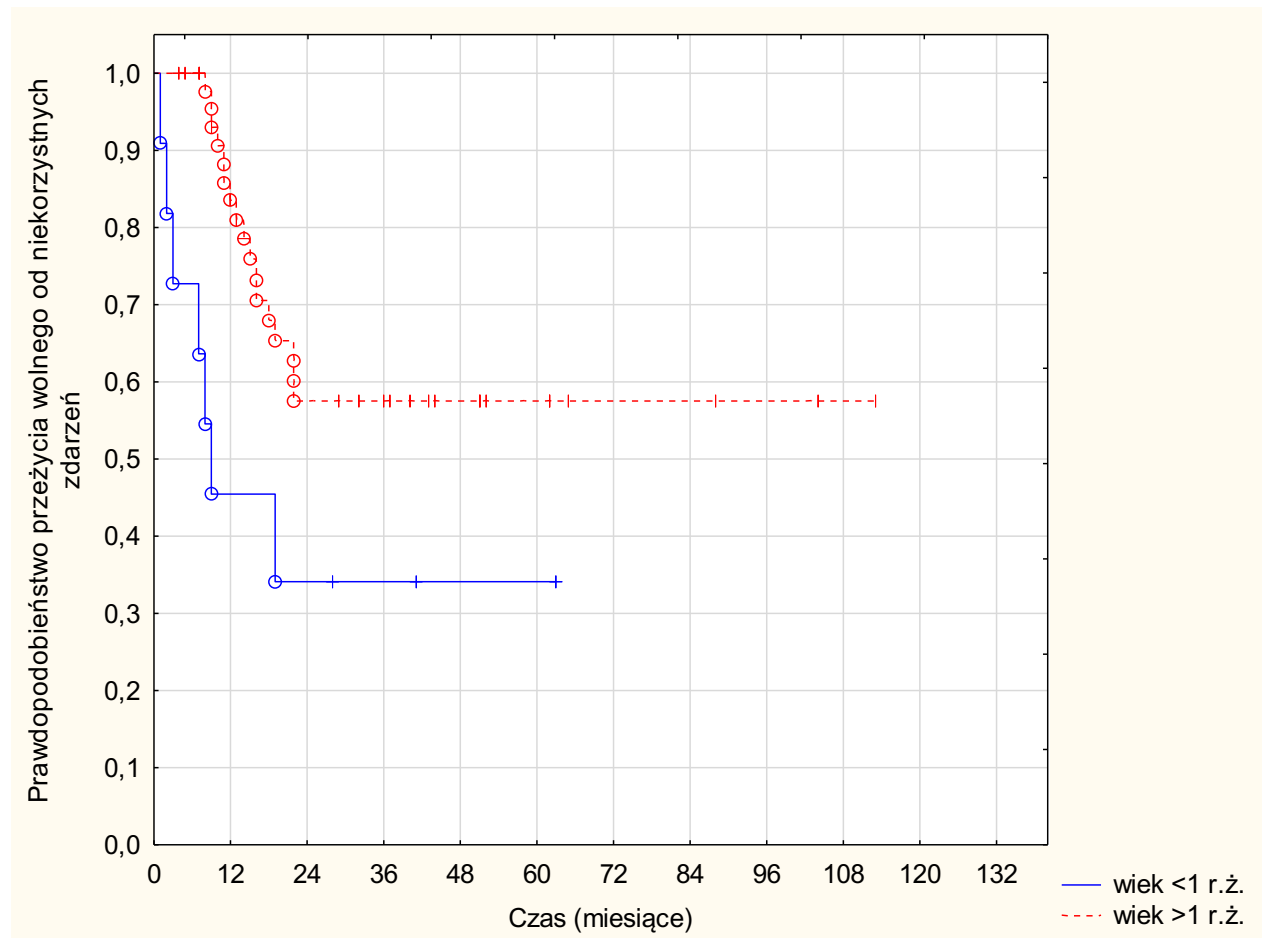
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego dla dzieci poniżej pierwszego roku życia było wyższe w porównaniu z dziećmi powyżej pierwszego roku życia, a wyniosło odpowiednio 0,636 +/- 0,145 vs 0,572 +/- 0,084. Nie uzyskano istotności statystycznej ($p=0,541$). Wykresy pOS przedstawiono na Rycinie 32.

Rycina 32. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego dla niemowląt i dzieci starszych (< 1 r.ż. – pOS = 0,636 +/- 0,145 i > 1r.ż. – pOS = 0,572 +/- 0,084); $p=0,541$.



Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń niekorzystnych wyniosło odpowiednio 0,341 +/- 0,150 dla dzieci poniżej 1 r.ż. oraz 0,576 +/- 0,079 a powyżej 1 r.ż.. Uzyskano różnicę istotną statystycznie ($p=0,045$). Wykresy pEFS przedstawiono na Rycinie 33.

Rycina 33. Krzywe prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w zależności od wieku dziecka (<1 r.ż. pEFS=0,341 +/- 0,150 oraz >1 r.ż. 0,576 +/- 0,079); $p=0,045$.



5. Dyskusja

Mięsaki tkanek miękkich to bardzo zróżnicowana grupa nowotworów wywodzących się z pierwotnej komórki mezenchymy. W warunkach fizjologii różnicuje się ona w kierunku komórek, budując mięśnie poprzecznie prążkowane, gładkie, ścięgna, tkankę tłuszczową, osłonki nerwów, naczynia krwionośne i inne tkanki miękkie organizmu (50). Natomiast w procesie onkogenezy nieustannie dzielące się komórki tworzą nowotwory, których szybkość wzrostu, zdolność naciekania otaczających tkanek i dawania przerzutów odległych warunkuje ich bardzo złośliwy charakter, a w rezultacie złożone problemy terapeutyczne. Mnogość rozpoznań w tej grupie chorób od początku nasuwała konieczność podziału klinicznego, dla lepszego określenia wymaganej intensywności leczenia.

Już w XIX wieku zauważono, że sam zabieg operacyjny nie jest wystarczający i niektóre guzy odrastają w miejscu wycięcia, albo dają wznowy w postaci mnogich przerzutów. Próby wprowadzenia do leczenia radioterapii w pierwszej połowie XX wieku, dały lepszą kontrolę miejscową procesu, jednak nadal pozostawał nierozwiązany problem choroby rozsianej i wznów poza miejscem pierwotnym guza. Nadzieję na poprawę wyników w realnym wydłużeniu życia chorym, dało wprowadzenie, początkowo monoterapii, następnie chemioterapii wielolekowej. Skojarzenie tych trzech metod terapii – radykalnego zabiegu operacyjnego, radioterapii i chemioterapii znacznie poprawiło przeżycie chorych, jednak nadal wyniki nie są zadowalające jak w przypadku innych chorób nowotworowych wieku dziecięcego. Na podstawie prowadzonych badań klinicznych zauważono, że jedne podtypy mięsaków reagują lepiej, a niektóre gorzej na stosowane leczenie. Dlatego wyodrębniono podgrupy, cechujące się podobną reakcją na zastosowaną terapię. Według stosowanych w Polsce programów terapeutycznych proponowanych przez niemiecką grupę CWS, są to trzy podgrupy – grupa RMS, w której umieszczono wszystkie podtypy mięśniakomięsaka; grupa RMS-like, cechującą się podobną reakcją na leczenie jak mięśniakomięsaki, w której zawarto guzy z rodziny mięsaka Ewinga oraz mięsaka maziówkowego; i trzecia grupa non-RMS, której reakcja na leczenie jest bardzo różna, ale cechująca się znacznie większą opornością niż pozostałe dwie grupy (30). Amerykańska grupa COG wyodrębnia jedynie dwie grupy – RMS i non-RMS, natomiast rodzina pozakostnych mięsaków Ewinga leczona jest odrębnym programem terapeutycznym (1).

W niniejszej pracy przeanalizowano grupę 62 pacjentów leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej w latach 2007 – 2017 z rozpoznany mięsakiem tkanek miękkich. Grupa ta nie jest liczna, a dodatkowo jest bardzo zróżnicowana pod względem

rozpoznania histopatologicznego. Pacjenci leczeni byli programami terapeutycznymi zatwierdzonymi przez Polską Pediatriczną Grupę do spraw Leczenia Guzów Litych (PPGLGL). Początkowo był to CWS 2006, następnie CWS guidance (30,49). Programy te nie różnią się zarówno klasyfikacją do grup ryzyka, jak i proponowanymi zasadami leczenia, dlatego pacjentów można było analizować razem. CWS guidance jest uzupełnieniem CWS 2006 i bardziej szczegółowo określa terapię niektórych nowotworów z grupy non-RMS (30). Pacjentów z rozpoznaniem MRT leczono według zaakceptowanego przez PPGLGL programu EURHAB 2010 (48). Ze względu na zaklasyfikowanie guza rabdoidnego do grupy mięsaków, do podgrupy non-RMS, zdecydowano o włączeniu tych pacjentów do analizy, pomimo zastosowania innego programu terapeutycznego.

Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i krajach europejskich, mięsaki tkanek miękkich stanowią około 7-8% nowotworów wieku dziecięcego (1,9,51), a najczęstszy z nich to mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy z wszystkimi podtypami. W grupie badanej RMS stanowił około 53%, co nie odbiegało od częstości opisywanej w materiale ogólnopolskim (11). Drugim, co do częstości mięsakiem opisywanym w piśmiennictwie jest mięsak maziówkowy (50), a w grupie badanej stanowił niecałe 5% i był 4 co do częstości występowania. Na drugim miejscu co do częstości występowania znalazły się nowotwory z grupy rodziny mięsaka Ewinga. Ich odsetek powyżej 14% odbiega nieco od opisywanej w literaturze średniej 8-10% (50). Te niewielkie odchylenia rozkładu częstości występowania poszczególnych podtypów histopatologicznych w analizowanym materiale, w porównaniu z danymi literaturowymi mogą wynikać z małej liczebności grupy badanej. Pozostałe rozpoznania histopatologiczne w grupie badanej to pojedyncze przypadki chorych, co potwierdza ich status nowotworów rzadko występujących.

5.1. Grupa RMS

W grupie RMS najczęstszy był podtyp zarodkowy (69,7%), natomiast podtyp pęcherzykowy stanowił około 30%. W badaniach grupy CWS częstość występowania jest podobna (51), jak również rozkład lokalizacji guza pierwotnego, z dominującą okolicą okołoozonową oraz moczowo-płciową (4,7,16). Zajęcie węzłów chłonnych stwierdzono aż u 26% chorych, a obecność przerzutów w momencie rozpoznania u blisko 40% chorych. W analizach przeprowadzonych przez Cecilia E.J. Terwisscha van Scheltinga i wsp. oraz przez autorów z grupy COG, odsetek pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych był dwukrotnie niższy, natomiast w analizie CWS 91 odsetek ten wyniósł poniżej 20% (6,51,52). Wyraźnie mniejszy jest odsetek

dzieci w IV stopniu zaawansowania zarówno w opracowaniach amerykańskich, wynoszący mniej niż 20% (53,54), jak również w europejskich, w których około 1/5 dzieci reprezentuje IV stopień zaawansowania w momencie diagnozy (55). Znamienny jest odsetek pacjentów (>90%), u których, z powodu zaawansowania procesu nowotworowego, wykonano jedynie biopsję zmiany pierwotnej. U mniej niż 10% chorych można było wykonać zabieg radykalny mikro- (zabieg R0) lub makroskopowy (zabieg R1). Zarówno autorzy amerykańscy jak i europejscy opisują większe odsetki pacjentów, u których przeprowadzono zabiegi R0 i R1 (51,52,56,57). Wyższy odsetek pacjentów z IV stopniem zaawansowania klinicznego choroby oraz brak możliwości przeprowadzenia radykalnych zabiegów w momencie diagnozy, w porównaniu z danymi literaturowymi, jest wynikiem zbyt późno stawianych rozpoznań choroby nowotworowej u dzieci w Polsce z tym podtypem mięsaków tkanek miękkich. Stan ten znalazł przełożenie na klasyfikację dzieci do wyższych grup ryzyka i w konsekwencji potrzebę zastosowania bardziej intensywnego leczenia. Załedwie u trójki dzieci możliwa była redukcja dawek Ifosfamidu do pięciu pierwszych bloków, co wiąże się z potencjalnie mniejszym ryzykiem wystąpienia odległych powikłań związanych ze stosowaniem tego cytostatyku, zwłaszcza w postaci uszkodzenia nerek i niepłodności. Dwanaścioro dzieci musiało otrzymać 9 bloków I2VA, a u dwójki pacjentów z RMA z przerzutami do węzłów chłonnych była potrzeba zastosowania w leczeniu dodatkowo antracyklin, co również może negatywnie wpłynąć w odległej przyszłości na stan zdrowia tych ozdrowieńców.

U dzieci w grupie badanej nie wykonywano zabiegów okaleczających jako wstępnych, co ma swoje głębokie i mocne uzasadnienie w piśmiennictwie, gdzie według autorów amerykańskich, na podstawie badań retrospektywnych, udowodniono brak przełożenia na wyższy OS u pacjentów poddanych takim zabiegom versus wstępnej biopsji (58).

Radioterapia ma za zadanie wzmocnić kontrolę lokalną choroby po zabiegu operacyjnym lub zastąpić go w miejscach chirurgom niedostępnych, zwłaszcza w lokalizacji okołooponowej. Biorąc pod uwagę biologię mięsaków tkanek miękkich i szerokie naciekanie tkanek wokół guza, pole napromienione musi objąć równie szeroki obszar. Zapobiec ma to wznowie miejscowej choroby. Ograniczeniami tej metody jest wrażliwość tkanek zdrowych, która jest tym wyższa, im młodszy wiek pacjenta. Dlatego rezygnacja z radioterapii jest zawsze trudną decyzją, która może mieć wpływ na ostateczny wynik leczenia. Wielu autorów podkreśla, że brak możliwości przeprowadzenia radioterapii u niemowląt i małych dzieci pogarsza ich rokowanie (1,9,51). W grupie badanej z radioterapii zrezygnowano u 20 dzieci. Spośród tych dzieci aż u 10 (50%) przyczyną był zbyt młody wiek. Analizując przebieg choroby u tych

pacjentów, 4/10 (40%) miało wznowę miejscową, 4/10 (40%) zmarła z powodu progresji, a żyje 2/10 (20%). U starszych dzieci (10/20) przyczyną odstąpienia od naświetlań był brak wskazań wynikających z Protokołu (8/10 – 80%), dyskwalifikacja z powodu masywnej progresji (1/10 – 10%), oraz zaawansowana choroba neurologiczna (1/10 – 10%). Wśród tych dzieci 7/10 (70%) żyje w I remisji, 1/10 (10%) w II remisji, odnotowano 2/10 (20%) wznowy, a 2/10 (20%) zmarło z progresji choroby.

Analiza pEFS w grupie badanej wykazała wyższe wartości u dzieci, które otrzymały radioterapię (pEFS = 0,574 +/- 0,087) niż u dzieci, które nie otrzymały napromienienia (pEFS = 0,436 +/- 0,119). Podobne wyniki uzyskują autorzy zarówno europejscy, jak i amerykańscy (1,9,21,27,51)(58).

Najczęstszą przyczyną dyskwalifikacji z radioterapii w grupie chorych z RMS był podobnie jak w całej grupie badanej, młody wiek pacjenta, a nie stopień radykalności zabiegu operacyjnego. Zaledwie u trójki dzieci powodem rezygnacji z napromienienia była obecność korzystnych czynników rokowniczych. Według autorów z Children Oncology Group (COG) brak uzupełniającej radioterapii po nieradykalnym zabiegu operacyjnym u pacjentów z RMS był jednym z czynników obniżającym pOS i pEFS (58–61). Zwłaszcza obserwowano to u niemowląt, które nie otrzymały radioterapii zgodnie z zaleceniami protokołu. W badaniach IRS IV i D9803 przeprowadzonych przez COG, u pacjentów, którzy otrzymali napromienienie, OS był znamienne wyższy, niż u pacjentów zdyskwalifikowanych z tej metody leczenia, i wyniósł odpowiednio 85% i 64%. Jeszcze niższe OS stwierdzono u niemowląt z lokalizacją okołooonową w analizach grup europejskich i amerykańskich. 10-letni OS wyniósł 41,7% vs 63,9% u pacjentów powyżej 1 roku życia z tą samą lokalizacją (58).

Jedną z nowszych metod radioterapii stosowanych u dzieci jest protonoterapia. Wykorzystując właściwości fizyczne tego typu promieniowania można zastosować maksymalną dawkę na okolicę docelową, przy minimalnym uszkodzeniu narządów wrażliwych i tkanek okalających. U jednego dziecka w grupie badanej zastosowano w leczeniu tę właśnie metodę. Było to dziecko z rozpoznaniem RME okolicy okołooonowej, chłopiec miał częściową remisję zmian po chemioterapii indukcyjnej, a resztkowe zmiany napromieniono przy użyciu tej metody, licząc na zminimalizowanie efektów ubocznych dużej dawki promieniowania na okoliczne tkanki. Pomimo obecności masy resztkowej w okolicy zaoczołowej, w pobranych wycinkach nie uwidoczniło żywego utkania guza, chłopiec żyje w remisji ponad 2,5 roku. Wiele jest doniesień na temat zastosowania protonoterapii w MTM, zwłaszcza w lokalizacji okołooonowej, jednak nie wykazano jej wyższości nad tradycyjnymi metodami

napromienienia w postaci podniesienia OS i EFS, a czas jej stosowania u dzieci jest za krótki, żeby wykazać przewagę w ochronie narządów krytycznych podczas tej procedury (58,61,62).

W badanej grupie dobrą odpowiedź na leczenie i pierwszą remisję uzyskano u 87% dzieci z rozpoznaniem RMS. W piśmiennictwie opisuje się podobne, wysokie odsetki remisji choroby, co potwierdza dużą chemiowrażliwość tego nowotworu (63).

Wznowa choroby wystąpiła u 11 chorych, co stanowiło około 34% dzieci. Odsetek ten jest wysoki, ale mieści się w zakresie ujętym w piśmiennictwie – 15 – 37% (58,61,64). Większość wznów miała charakter lokalny, a tylko u jednego dziecka równocześnie ze wznową lokalną stwierdzono przerzuty w płucach. Przewaga wznów w pierwotnej lokalizacji nowotworu, obserwowana jest również w piśmiennictwie (58). Jedynie autorzy amerykańscy odnotowują nieco niższy odsetek wznów lokalnych, co można wytłumaczyć szerszymi wskazaniami do przeprowadzenia radioterapii w protokołach amerykańskich, aniżeli europejskich (58).

Wznowę choroby w grupie RMS rozpoznano u 11 (38,3%) dzieci, a drugą remisję uzyskano jedynie u 1 dziewczynki (9,1%) z nawrotem miejscowym. Otrzymała ona standardowe leczenie II linii wg Protokołu CWS, ale dodatkowo zastosowano radioterapię, której nie wykorzystano w I linii z powodu braku wskazań. Korzystne czynniki ryzyka u tego dziecka, takie jak lokalizacja w oczodole i podtyp zarodkowy oraz możliwość intensyfikacji leczenia miejscowego przyczyniły się do uzyskania trwałej remisji. Analizując leczenie wznowy w grupie RMS, dostrzec można jak oporny na różne cytostatyki staje się nowotwór, uznawany za chemiowrażliwy w pierwszej linii leczenia. Pomimo zastosowania połączeń leków, o różnym punkcie uchwytu w cyklu komórkowym, z progresji we wznowie zmarło ponad 72% dzieci. Pozostałe były w trakcie leczenia II linii w momencie analizowania danych. W piśmiennictwie opisywany jest podobny odsetek około 10% chorych ze wznową, u których udaje się uzyskać przeżycia 5-letnie, jednak odsetek uzyskiwanych II remisji jest większy niż w grupie badanej (65). Także autorzy europejscy opisują wyższe prawdopodobieństwa przeżycia w opornym RMS i we wznowach między 17 – 39% (66). Różnica w uzyskanych wynikach własnych w porównaniu z danymi literaturowymi może wynikać z małej liczebności grupy badanej oraz w przeważającym III i IV stopniu zaawansowania choroby nowotworowej.

Wielu autorów potwierdza, że proponowane w różnych protokołach drugie linie leczenia, także w Protokole CWS, wydają się nie spełniać swojego zadania. Żeby poprawić złe wyniki leczenia potrzeba nie tylko wprowadzenia nowych leków cytostatycznych, ale również leków biologicznych, nad którymi trwają badania. Stosowane w różnych nowotworach wieku dziecięcego połączenie Irinotekanu i Temozolamidu, intensywna chemioterapia z Ifosfamidem

z Karboplatyną i Etopozydem, a także Vinorelbina w monoterapii również przynoszą korzyści w grupie mięśniakomięsaków (65,66). Badania trwają nad zastosowaniem inhibitorów mTOR, kinaz białkowych, receptorów dla naczyniowego, śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) – Cediranib, receptorów kinazy tyrozynowej (Sunitinib), a także przeciwciał monoklonalnych takich jak Cixutumumab i Robotumumab (przeciwciała przeciwko receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu) (58,67). Znalezienie nowych leków celowanych, to zadanie na najbliższe lata, bo możliwości standardowej chemioterapii wydają się być wyczerpane, a dalsza poprawa wyników leczenia bez odkryć w dziedzinie biologii molekularnej nowotworów jest wątpliwa.

Zdecydowanie mniejszą grupę pacjentów stanowią dzieci z pierwotną opornością na leczenie. W analizowanym materiale stanowili oni około 9% chorych. W piśmiennictwie odsetek ten jest równie niski (63).

Najgorzej rokującym podtypem histopatologicznym w grupie RMS jest podtyp pęcherzykowy. Stwierdzany jest najczęściej u młodzieży w lokalizacji kończynowej. Odznacza się on bardzo agresywnym przebiegiem oraz częstą opornością na leczenie. Charakter ten potwierdzają dane kliniczne. W grupie badanej najszybszą progresją choroby odznaczał się RMA u dwóch dziewczynek w lokalizacji okołoodbytovej z przerzutami odległymi. U tych pacjentek żadne z zastosowanego schematu chemioterapii nie przyniosło większej regresji guza, a zgon wystąpił w krótkim czasie od rozpoznania. Jedna z nich miała stwierdzone przerzuty do szpiku kostnego, co jest jednym z najgorzej rokujących czynników prognostycznych (5,55,68).

W analizie wyników leczenia jedno dziecko, zmarło z powodu powikłań leczenia. W literaturze opisywaną najczęstszą przyczyną zgonów związanych z leczeniem przeciwnowotworowym jest posocznica i inne powikłania infekcyjne, a w dalszej kolejności wtórne nowotwory i powikłania toksyczne narządów (51). U opisywanego dziecka doszło do wtórnej niewydolności wątroby i układu immunologicznego, skutkującej w nawracających poważnych infekcjach wymagających intensywnej opieki medycznej. Analizując podane cytostatyki, a także zakres napromienienia i interwencji chirurgicznej, nie sposób wytłumaczyć aż tak negatywnego wpływu zastosowanego leczenia, na przebieg infekcji u tego dziecka. Być może zaburzenia ekspresji genów u tego pacjenta leżały u podłoża takiego przebiegu choroby.

W grupie RMS prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (pOS) wyniosło zaledwie 0,576, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) 0,528. Prawdopodobieństwa te, w zależności od tego, czy choroba była zlokalizowana, czy rozsiana, wyniosły kolejno pOS 0,673 vs 0,429 i pEFS 0,545 vs 0,500. W analizie wyników leczenia w programie CWS 91 pOS i pEFS były znacząco wyższe, a wyniosły kolejno 73% dla

OS i 63% dla EFS (32). Amerykańska grupa COG w analizach programów leczenia również uzyskała lepsze wyniki. pOS wyniósł między 56% w chorobie rozsianej, do 83% dla guzów zlokalizowanych, natomiast pEFS kolejno 35% do 77% (5,51–53,69). Mała liczebność grupy badanej i dominująca liczba pacjentów z III i IV stopniem zaawansowania klinicznego choroby w dużej mierze wpłynęły na takie wyniki przeżycia analizowanej grupy pacjentów. Statystycznie istotna była różnica w przeżyciu dla całej grupy badanej, dla I i II stopnia wg IRS (pOS=1,0) versus III i IV (pOS=0,515). Wyniki te dowodzą, jak wczesne rozpoznanie i niski stopień zaawansowania klinicznego choroby istotnie zwiększają szansę dziecka na trwałe wyleczenie.

W grupie badanej nie wykonywano diagnostyki molekularnej, jednak najnowsze badania podkreślają potrzebę zmiany stratyfikacji wielu mięsaków i klasyfikacji ich do grup ryzyka w zależności od stwierdzonych zaburzeń molekularnych. Dotyczy to zwłaszcza grupy RMS, gdzie nie sam podtyp histopatologiczny, a obecność fuzji z udziałem genów PAX i FOXO warunkuje przebieg kliniczny choroby i złe rokowanie (70,71).

Pomimo tego, że uzyskano wyższe pOS i pEFS dla pacjentów z rozpoznaniem RME niż RMA, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi podtypami histologicznymi w analizowanej grupie, którą zaobserwowali inni autorzy (52,53).

Pomimo małej liczby pacjentów w podgrupie RMS udało się zauważyć opisywane w piśmiennictwie tendencje w przebiegu choroby u dzieci z lokalizacją moczowo-płciową (58,72–74). Dziewczynka z RME pochwy, pomimo pierwotnych wskazań, musiała zostać zdyskwalifikowana z radioterapii z powodu wieku poniżej 1 roku życia. Mimo pierwotnej kwalifikacji do dobrej rokowniczo grupy, brak ważnego elementu leczenia w postaci radioterapii przyczynił się do wznowy choroby. Autorzy amerykańscy opisują również zwiększone prawdopodobieństwo nawrotu choroby u dzieci z tą lokalizacją, u których nie można zastosować radioterapii z powodu wieku (58,74). Z drugiej strony, zarówno autorzy amerykańscy jak i europejscy z grupy CWS obserwują dobre wyniki leczenia dzieci z RMS w lokalizacji jądrowej (72,73). Przyczynia się do tego możliwość radykalnego zabiegu operacyjnego oraz dominujące utkanie RME. W grupie badanej u trójki chłopców w lokalizacji jądrowej stwierdzono pełną remisję choroby po zastosowanym leczeniu. Dwójka miała chorobę zlokalizowaną (1 RME, 1 RMA), jeden rozsianą (RME) postać choroby. Pomimo zaawansowania choroby trzeci z chłopców pozostawał w remisji osiągając 18 rok życia w czwartym roku obserwacji, pozostała dwójka również żyje w remisji, potwierdzając obserwowany w piśmiennictwie trend.

5.2. Grupa RMS-like.

Grupa ta była najmniej liczną, w jej skład weszło 9 dzieci z rozpoznaniem nowotworem z rodziny mięsaka Ewinga, co stanowiło 14,6% wszystkich analizowanych mięsaków, a tylko 3 dzieci z mięsakiem maziówkowym (4,8%). Częstość tych nowotworów opisywana w piśmiennictwie jest większa dla mięsaka maziówkowego, sięgająca nawet 15% wszystkich mięsaków (9,63), natomiast dla rodziny mięsaka Ewinga stanowi około 10%, co pokrywa się z częstością występowania w grupie badanej (68).

Pacjenci zarówno z nowotworem z rodziny pozakostnego mięsaka Ewinga (eES) jak i z mięsakiem maziówkowym (SySa) mieli lokalizacje typowe, zgodne z opisywanymi w piśmiennictwie, z dominującą lokalizacją kończynową i ścian tułowia dla eES i kończynową dla SySa (21,63).

Aż 75% pacjentów w tej grupie zakwalifikowano do III i IV stopnia zaawansowania klinicznego choroby według IRS. W grupie eES ponad 40% dzieci miało chorobę rozsianą, co w dużej mierze wpłynęło na wyniki leczenia. W analizie autorów amerykańskich pacjenci z chorobą rozsianą stanowili mniej niż 15% (75).

Wszystkie dzieci z SySa miały chorobę zlokalizowaną, w tym u jednego dziecka przeprowadzono zabieg operacyjny radykalny makroskopowo, pozostała dwójka miała wykonane biopsje diagnostyczne. Jedną dziewczynkę utracono z obserwacji, pozostała dwójka chłopców żyła w momencie analizy w remisji choroby. W piśmiennictwie amerykańskim nowotwór ten zakwalifikowany jest do grupy non-RMS, ale traktowany jako chemiowrażliwy (27). Podkreśla się jednak dużą wartość radykalnego zabiegu operacyjnego jako najważniejszego czynnika wpływającego na długoletnie przeżycie tych chorych (9,27).

Leczenie pacjentów oparte na schemacie CWS obejmowało bardzo intensywną terapię, jednak łagodniejszą niż w przypadku dzieci z kostnym mięsakiem Ewinga. Mimo tego u 18% pacjentów nie udało się uzyskać remisji. Jednym z nich była dziewczynka z wrodzonym bifenotypowym PNET obręczy barkowej. Jest to nowotwór, który w swoim utkaniu ma elementy pochodzenia mięśniowego i neuroektodermalnego. W literaturze angielskiej opisano jedynie kilkanaście przypadków z wrodzonym guzem z rodziny mięsaka Ewinga, większość o przebiegu bardzo niekorzystnym (76). U opisywanego dziecka, pomimo zastosowanego leczenia, przebieg choroby potwierdza bardzo złe rokowanie u dzieci z wrodzoną chorobą nowotworową.

Wznowę odnotowano u dwójki dzieci (18%), których nie udało się wprowadzić w drugą remisję. W piśmiennictwie amerykańskim wznowę odnotowuje się u około 30% pacjentów a ich rokowanie jest również bardzo złe (21).

Prawdopodobieństwo pOS i pEFS w grupie RMS-like wyniosły odpowiednio 0,503 +/- 0,0176 i 0,568 +/- 0,165. W piśmiennictwie te wskaźniki są analizowane osobno dla poszczególnych rozpoznań i wynoszą w analizach CWS dla guzów zlokalizowanych odpowiednio dla grupy mięsaka Ewinga 69% i 62%, natomiast dla SySa 90% i 84% (51). Autorzy amerykańscy, analizujący nierozsianego mięsaka Ewinga stwierdzili nawet wyższe odsetki przeżyć całkowitych i wolnych od niekorzystnych zdarzeń pOS – 85%, i pEFS – 76% (77). Natomiast w analizach dotyczących mięsaka maziówkowego wartości te przewyższają próg 80% (27,63). Na tak złe wyniki leczenia uzyskane w analizowanej grupie chorych, wpływ mieli głównie pacjenci z rozpoznaniem guzem z rodziny mięsaka Ewinga. Dwóch pacjentów ze wznową i dwóch z chorobą pierwotnie oporną na leczenie, którzy razem stanowili blisko 40% pacjentów, co potwierdza agresywny charakter tej choroby i złego rokowania.

Wobec niekorzystnej prognozy w odniesieniu do rozsianej postaci mięsaka Ewinga, należy pamiętać o możliwości przeprowadzenia zabiegu autotransplantacji, mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu kostnej postaci tego mięsaka w ramach programu Euro EWING 99.

Jedna z pacjentek ze wznową guza Askina poddana została takiemu zabiegowi. Pomimo niekorzystnego przebiegu choroby w tym konkretnym przypadku, warto zwrócić uwagę, że według danych literaturowych megachemioterapia daje wymierne korzyści dla dzieci z EFSa w pierwszej linii leczenia (78). Z drugiej strony istnieją badania, w których wykazano brak poprawy wyników leczenia wznów choroby z zastosowaniem autotransplantacji komórek macierzystych w porównaniu z konwencjonalną terapią (79). Również w analizach CWS historycznych programów, w których do leczenia pacjentów wysokiego ryzyka w grupie RMS stosowano wysokodawkową chemioterapię z następową autotransplantacją, nie wykazano jej wyższości nad standardową chemioterapią, zwłaszcza terapią metronomiczną wprowadzoną do schematów CWS jako O-TI/E, której zastosowanie podniosło istotnie pOS i pEFS (5,58). W literaturze opisywane są również lepsze wyniki leczenia pozakostnego mięsaka Ewinga protokołami dla guzów kości o tej samej histologii, w których stosowana jest megachemioterapia z następową autotransplantacją komórek krwiotwórczych (77). Dlatego stosowanie tego zabiegu pozostaje nadal tematem dyskusyjnym, także w innych niż EFSa mięsakach tkanek miękkich w pierwszej linii leczenia.

5.3. Grupa non-RMS

Grupa non-RMS jest bardzo zróżnicowana pod względem rozpoznań histopatologicznych. Łączy je natomiast znacznie gorsza reakcja na chemioterapię bądź jej całkowity brak w porównaniu z mięsakami z pozostałych grup. Leczenie tych nowotworów jest trudne, ze względu na ich pierwotną oporność, a radykalny zabieg operacyjny jest podstawą leczenia. Radioterapia służy głównie poprawie kontroli miejscowej. Opisywany przez autorów amerykańskich 5-letni pEFS różni się w zależności od przeprowadzonego zabiegu operacyjnego od 15-20% w IV stopniu zaawansowania klinicznego do 90% u pacjentów w niskiej grupie ryzyka (9). W grupie badanej odsetek ten wyniósł około 53%, ale grupa ta jest bardzo nieliczna, więc trudno się do tego odnosić w kategoriach statystycznych. Niski był również odsetek nawrotów (6,7%), który obserwowano u jednego dziecka. W literaturze odsetek ten jest wyższy i sięga 15-45% (9). W grupie analizowanej wyższy był natomiast odsetek pacjentów z pierwotną opornością choroby, bo stanowił około 40%. Wynika to z oporności na stosowane leczenie mięsaków w tej grupie terapeutycznej.

W grupie non-RMS poszczególne typy nowotworu reprezentowane są w pojedynczych przypadkach.

Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci ze złośliwym guzem z osłonek nerwów obwodowych (MPNST) oraz niemowlęta ze złośliwym guzem rabdoidnym (MRT). W piśmiennictwie amerykańskim najczęstszym podtypem non-RMS jest mięsak maziówkowy (SySa), który w grupie badanej analizowany był w podgrupie RMS-like, oraz MPNST (1). Autorzy włoscy podają, że odsetek MPNST wynosi 5-10% wszystkich mięsaków tkanek miękkich (31). Według różnych autorów, wśród pacjentów z MPNST, od 2 do nawet 60% stanowią dzieci z rozpoznaniem nerwiakowłókniakowatością typu 1 (2,31,32). W grupie badanej nie było pacjentów spełniających kryteria NF1, co może być spowodowane małą ich liczbą. Natomiast znalazł się wśród nich chłopiec z wtórnym MPNST, rozpoznany w polu napromienienia z powodu choroby Hodgkina leczonej 11 lat wcześniej. Opisywane jest, że około 10% tego typu nowotworów pojawia się u pacjentów uprzednio poddanych radioterapii (32). Z przeprowadzonych analiz wynika, że to właśnie mięsaki tkanek miękkich pojawiają się najczęściej po leczeniu chłoniaka Hodgkina, pomimo tego, że stanowią tylko około 10% wtórnych nowotworów (47). Odznaczają się one złym rokowaniem, zwłaszcza przy braku możliwości przeprowadzenia radykalnego zabiegu, tak jak u opisywanego pacjenta. Przebieg leczenia i oporność tego nowotworu potwierdzają obserwowane w literaturze tendencje (47). Pozostała dwójka dzieci z pierwotnym nowotworem, w lokalizacji kończynowej, miały przeprowadzone radykalne zabiegi, z amputacją włącznie, co uwarunkowało uzyskanie trwałej

remisji. Znaczenie i wartość radykalnego zabiegu operacyjnego potwierdzają dane literaturowe (27).

U trójki dzieci rozpoznano MRT, co stanowiło niecałe 5% pacjentów w grupie badanej i aż 25% niemowląt. Według autorów europejskich, nowotwór ten stanowi około 14% mięsaków tkanek miękkich rozpoznanych poniżej 1 r.ż. (36). Lokalizuje się najczęściej w nerce, następnie w wątrobie oraz głowie i szyi, a w momencie rozpoznania w ponad 80% przypadków stwierdza się przerzuty odległe (36). Te same lokalizacje stwierdzono u opisywanych dzieci, jak również dominujący IV stopień zaawansowania klinicznego choroby. Pomimo zastosowanego bardzo intensywnego leczenia w każdym przypadku uzyskiwano krótkotrwałe regresje masy guza/ów i szybką progresję. Wszystkie dzieci zmarły. Analizy przebiegu klinicznego tych nielicznych chorych, znajdowane w piśmiennictwie, potwierdzają bardzo złe rokowanie i bardzo złośliwy charakter choroby (36).

Desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (DSRCT) to również bardzo złośliwy nowotwór dotykający młodych mężczyzn, rozwijający się głównie w otrzewnej w postaci wieloogniskowej (80,81). U opisywanego w grupie badanej chłopca stwierdzono typowy dla tego nowotworu przebieg kliniczny. Utrata masy ciała, bóle brzucha, jako pierwsze objawy, stwierdzone w badaniach obrazowych masywne, wieloogniskowe zajęcie otrzewnej oraz brak reakcji na zastosowaną chemioterapię, to najczęstszy opis przypadków DSRCT (35). Uwagę zwracają, szeroko i szczegółowo opisywane, próby zastosowania w leczeniu rozległych, cytoredukcyjnych zabiegów z następowym płukaniem jam ciała cisplatyną w hipertermii. Nie jest to metoda gwarantująca wyleczenia, ale w piśmiennictwie znacząco wydłuża przeżycia i komfort chorych (27,34,35,80,81). Próby wykorzystania tej metody podejmuje się w leczeniu innych nowotworów, takich jak mesothelioma, rozsiewu raka, wznów brzusznych postaci RMS i guzów Wilmsa (82).

W grupie non-RMS znalazł się również pacjent z rzadkim guzem pierwotnym płuca – pleuropulmonary blastoma. Rozwój tego nowotworu powiązany z mutacją obejmującą gen DICER 1, a mutacja ta stwierdzana jest u 66% pacjentów z tym guzem (40,83). Także u opisywanego dziecka stwierdzono nieprawidłowości w obrębie tego genu. Wiek rozpoznania (poniżej 5 roku życia), również jest typowy dla pacjentów z DICER1 i PPB. U opisywanego chłopca stwierdzono najgorzej rokujący podtyp III guza. Dane z piśmiennictwa dotyczące 5-letniego przeżycia dla tego podtypu nowotworu wynoszą około 53% (40). Pacjent otrzymał pełne leczenie chemiczne – według schematu VAIA oraz przeprowadzono radykalny zabieg pulmonektomii lewostronnej. Ze względu na opisywaną promieniooporność PPB,

zrezygnowano z tego elementu leczenia. Chłopiec pozostaje w remisji przez okres 3 lat od rozpoznania, pomimo złego rokowania.

Jedynym pacjentem, u którego stwierdzono wznowę w grupie non-RMS była dziewczynka z mięsakiem histiocytarnym. Jest to nowotwór z pogranicza chorób hematologicznych, występujący w dwóch grupach wiekowych – 0-29 lat i 50-69 lat (84). Większość przypadków stwierdzana jest w węzłach chłonnych, jednak może on wystąpić w każdej części ciała, często jego rozwój związany jest z inną chorobą hematologiczną, taką jak chłoniaki, czy ostre białaczki (84). U opisywanego dziecka był to guz okolicy gruczołu sutkowego, który początkowo został zoperowany. Rozsiana wznowa płucna leczona była protokołem jak dla mięsaków tkanek miękkich w IV stopniu zaawansowania – CEVAIE. Dziewczynka pozostaje w remisji choroby w 8 lat od rozpoznania. Nie ma określonych standardów postępowania w przypadku tego typu nowotworu, podejmuje się próby leczenia różnymi schematami chemioterapii, od tych stosowanych w chłoniakach ziarnicznych i nieziarnicznych, histiocytozie, mięsakach (84). Zwykle przebieg wznów jest bardzo niekorzystny, pomimo prób wykorzystania megachemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (84).

5.4. Analiza krzywych przeżycia a czynniki prognostyczne.

Analiza krzywych przeżycia dla całej grupy badanej wykazuje niższe wartości tych parametrów dla mięsaków tkanek miękkich, w porównaniu z innymi nowotworami wieku dziecięcego, w których wyniki sięgają powyżej 70%. Na taki wynik wpływ miał z pewnością duży odsetek rozpoznań w IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby oraz brak możliwości przeprowadzenia radykalnego zabiegu operacyjnego (IRS III), co dobrze zobrazowały krzywe przeżycia dla poszczególnych grup IRS przedstawione na Rycinie 7 w rozdziale Wyniki. Znajdowane w literaturze analizy nie podsumowują wszystkich mięsaków, tylko poszczególne grupy terapeutyczne lub podtypy histopatologiczne (1,9,51). Za niekorzystny czynnik rokowniczy dla całej grupy można uznać lokalizację zmiany pierwotnej. Potwierdzają to analizy przeprowadzane zarówno przez autorów amerykańskich, jak i europejskich (9,21,27,51,52).

Zajęcie węzłów chłonnych w przebiegu mięsaków to również problem szeroko opisywany i dyskutowany. Jest to jeden z niekorzystnych czynników rokowniczych stwierdzany w analizach różnych autorów (1,8,9,51), jednak jego ocena nie zawsze jest prosta. Najczęściej wykorzystuje się metody stosowane w onkologii dorosłych – chirurgia węzła wartowniczego

oraz badanie PET, ponieważ wyniki podstawowych badań obrazowych nie zawsze dają jednoznaczną odpowiedź (6,8,9). W analizie przeżycia w grupie badanej w zależności od statusu węzłów chłonnych, dłuższe przeżycia obserwowano u dzieci bez zajęcia węzłów chłonnych, jednak nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w jego długości w porównaniu z grupą chorych, u których wyjściowo stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych.

Kolejnym ważnym czynnikiem rokowniczym dla MTM jest wiek pacjenta. Według różnych analiz, im wyższy wiek dzieci tym rokowanie jest gorsze (1,9,21,51). W przeprowadzonej analizie w grupie badanej pOS dla dzieci poniżej 10 roku życia był wyższy niż w grupie powyżej 10 roku życia (<10 r.ż. pOS = 0,592 +/- 0,095, >10 r.ż. pOS = 0,540 +/- 0,128) jednak nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy.

W analizie pEFS dzieci poniżej 1 roku życia w grupie badanej, uzyskano istotnie statystycznie niższe wartości niż u dzieci powyżej 1 roku życia (34% vs 57,6%). Wynikać to może z faktu, że u dzieci tych trudno uzyskać remisję choroby, a dodatkowo brak możliwości zastosowania radioterapii w tej grupie chorych sprzyja wznowom miejscowym.

6. Podsumowanie

Mięsaki tkanek miękkich to bardzo zróżnicowana grupa nowotworów. Dzięki wprowadzeniu wielolekowej chemioterapii, nowoczesnej radioterapii oraz doskonaleniu technik operacyjnych wyniki leczenia w ciągu ostatnich dekad znacznie się poprawiły. Nadal wyzwaniem dla lekarzy pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu pozostaje wczesne rozpoznanie choroby, od którego zależy natychmiastowe rozpoczęcie wysokospecjalistycznej diagnostyki i wprowadzenie intensywnego leczenia. Pomimo różnorodnych możliwości terapeutycznych rokowanie u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich z oporną postacią choroby i ze wznową nadal jest bardzo niekorzystne. Prowadzone badania nad zastosowaniem nowoczesnych leków o innych punktach uchwytu niż klasyczna chemioterapia, stwarzają szansę na dalszą poprawę wyników leczenia w najtrudniejszych przypadkach mięsaków tkanek miękkich u dzieci i młodzieży.

7. Wnioski

1. Leczenie pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich jest bardzo intensywne, interdyscyplinarne, a mimo to prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia jest niższe niż w innych nowotworach dziecięcych. Zastosowanie ujednoczonych schematów leczenia jest trudne z powodu bardzo zróżnicowanej grupy chorych, szczególnie z rozpoznaniem non-RMS
2. W grupie badanej duży odsetek stanowili chorzy w III i IV stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania, co znacznie pogorszyło ich rokowanie i wyniki leczenia.
3. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi jest rozpoznanie RMA, zajęcie węzłów chłonnych oraz wiek poniżej pierwszego roku życia, natomiast pierwotnie radykalne zabieg operacyjny usunięcie guza jest czynnikiem dobrego rokowania.
4. Radioterapia jest ważnym elementem leczenia, a rezygnacja z niej może przyczynić się do wznowy miejscowej choroby i niepowodzenia leczenia.
5. Przyczyną rezygnacji z radioterapii u pacjentów z rozpoznaniem MTM był młodszy wiek chorych, ze względu na szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia odległych powikłań tego typu leczenia w powyższej grupie wiekowej. Zastosowane radykalne operacyjne usunięcie guza nie stanowiło czynnika wpływającego na dyskwalifikację pacjenta z leczenia radioterapią.
6. Niepowodzenia leczenia w grupie RMS stanowią głównie wznowy choroby, natomiast w grupie non-RMS dominuje oporność na leczenie.
7. Leczenie nawrotu choroby według drugiej linii zaproponowanej w Protokołach CWS jest nieskuteczne, a rokowanie pacjentów ze wznową jest złe.
8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich jako wtórnych nowotworów jest trudne i obarczone dużym ryzykiem niepowodzenia.

Streszczenie

Wstęp

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to rzadkie nowotwory złośliwe, wywodzące się z pierwotnej komórki mezenchymy. Stanowią około 7-8% nowotworów wieku dziecięcego, a ich etiologia jest nadal nieznana. W terapii MTM wykorzystywane są wszystkie dostępne metody leczenia przeciwnowotworowego – zabieg operacyjny, wielolekowa chemioterapia oraz radioterapia. Ze względu na różną reakcję na zastosowane leczenie MTM dzieli się na trzy grupy terapeutyczne – grupa RMS (mięśniakomięsaki), grupa RMS-like (rodzina mięsaków Ewinga, mięsak maziówkowy) i non-RMS (pozostałe rozpoznania histopatologiczne).

Cele pracy

Celem pracy była ocena wyników leczenia, analiza czynników prognostycznych oraz analiza niepowodzeń leczenia u dzieci z rozpoznaniem MTM leczonych według protokołów terapeutycznych zaakceptowanych przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Guzów Litych, a także ocena znaczenia i wpływu radioterapii oraz przyczyn rezygnacji z tego elementu leczenia u pacjentów z rozpoznaniem MTM.

Pacjenci

Analizą objęto 62 dzieci (39 dziewczynek i 23 chłopców) w wieku 0 – 17 i 11/12 lat leczonych w KOHTP w Poznaniu w latach 2007 – 2017. Pacjentów podzielono na trzy grupy terapeutyczne RMS – 33 pacjentów, RMS-like – 12 pacjentów i grupa non-RMS 17 pacjentów.

Metody

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program Statistica ver 9.0 firmy StatSoft. Przy obliczaniu krzywych przeżycia wolnego od wznowy (RFS), przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano metodę Kaplan-Meier, a do porównania krzywych pomiędzy poszczególnymi grupami test log-rank.

Wyniki

Ze względu na kontynuację leczenia w innych ośrodkach 4 dzieci wykluczono z analiz. W grupie badanej remisję całkowitą (CR) po zastosowaniu leczenia I linii uzyskało 45/58 (77,5 %) dzieci. Pomimo zastosowanego intensywnego leczenia, remisji nie uzyskano u 11/58 (18,9 %) dzieci, z których dziesięcioro zmarło w wyniku progresji choroby, natomiast 1/58 (1,7 %) - chłopiec – pozostawał opiece paliatywnej z progresją choroby. W trakcie opracowywania danych 2/58 (3,4 %) dzieci pozostawało w trakcie leczenia I linii.

Jeden chłopiec z 45 zmarł w I remisji choroby w wyniku powikłań po leczeniu, z powodu nasilonych toksyczności narządowych.

U 14 (31,1 %) dzieci spośród 45, które uzyskały remisję, rozpoznano wznowę choroby w okresie od 2 do 20 miesięcy od uzyskania CR. Jedenaście (78,6%) wznów wystąpiło w grupie RMS, dwie (14,3%) w grupie RMS-like, i jedna (7,1%) w grupie non-RMS. II remisję uzyskało 2/14 (14,3%) dzieci, 2/14 (14,3%) w trakcie opracowywania danych kontynuowało leczenie II linii, natomiast pozostałe dzieci (10/14; 71,4%) zmarły z powodu progresji choroby. Ostatecznie w grupie badanej, z 58 dzieci, w I i II remisji żyje 32 (55,2 %) pacjentów.

W grupie badanej 5-letnie pOS wyniosło 0,573 \pm 0,076, 5-letnie pEFS wyniosło 0,528 \pm 0,070, a 5-letnie pRFS wyniosło 0,664 \pm 0,073. W grupie RMS pOS = 0,576 \pm 0,102, pEFS = 0,528 \pm 0,092, pRFS = 0,598 \pm 0,096; dla grupy RMS-like pOS = 0,503 \pm 0,0176, pEFS 0,568 \pm 0,165, pRFS = 0,714 \pm 0,171; a dla grupy non-RMS pOS = 0,602 \pm 0,136, pEFS 0,539 \pm 0,146, pRFS = 0,0889 \pm 0,105.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w pOS w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego (I i II stopień IRS vs III i IV – pOS = 1,000 vs 0,445 \pm 0,092, p=0,003) oraz lokalizacji guza (korzystne vs niekorzystne – pOS = 1,000 vs 0,515 \pm 0,082, p=0,039).

U dzieci bez wyjściowego zajęcia lokalnych węzłów chłonnych (N0) pOS wyniosło 0,586 \pm 0,089, natomiast w grupie z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych (N1) 0,562 \pm 0,135, p=0,616. W grupie badanej prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla dzieci poniżej 10 roku życia wyniosło 0,592 \pm 0,095, natomiast dla dzieci powyżej 10 roku życia 0,540 \pm 0,128, p=0,910. Dla dzieci, które otrzymały radioterapię pOS wyniosło 0,538 \pm 0,096, a pEFS = 0,574 \pm 0,087, natomiast u dzieci które napromienienia nie otrzymały pOS = 0,687 \pm 0,116, a pEFS 0,436 \pm 0,119 (dla pOS p=0,794, dla pEFS p=0,163).

pOS dla grupy RME wyniosło 0,595 \pm 0,115, pEFS=0,557 \pm 0,105, pRFS = 0,584 \pm 0,106, natomiast w grupie RMA pOS = 0,536 \pm 0,200, a pEFS = 0,429 \pm 0,187, pRFS = 0,600 \pm 0,219 (dla pOS p=0,568, pEFS p=0,512, pRFS p=0,931).

pOS u dzieci z chorobą zlokalizowaną (IRS I+II+III) wyniosło 0,673 \pm 0,127, a pEFS = 0,545 \pm 0,119, natomiast w grupie z chorobą rozsianą pOS = 0,429 \pm 0,165, a pEFS = 0,500 \pm 0,114 (dla pOS p=0,290, pEFS p=0,843).

pOS dla dzieci poniżej pierwszego roku życia było wyższe w porównaniu z dziećmi powyżej pierwszego roku życia, a wyniosło odpowiednio 0,636 \pm 0,145 vs 0,572 \pm 0,084 (p=0,541); natomiast pEFS wyniosło odpowiednio 0,341 \pm 0,150 oraz 0,576 \pm 0,079 i różnica ta była istotna statystycznie (p=0,045).

Wnioski

1. Pomimo bardzo intensywnego i interdyscyplinarnego leczenia, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich jest niższe aniżeli w innych

nowotworach dziecięcych. Zastosowanie ujednoliconych schematów leczenia jest trudne z powodu bardzo zróżnicowanej grupy chorych, szczególnie z rozpoznaniem non-RMS.

2. W grupie badanej duży odsetek stanowili chorzy w III i IV stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania, co znacznie pogorszyło ich rokowanie i wyniki leczenia.
3. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi jest rozpoznanie RMA, zajęcie węzłów chłonnych oraz wiek poniżej pierwszego roku życia, natomiast pierwotnie radykalne zabieg operacyjne usunięcie guza jest czynnikiem dobrego rokowania.
4. Radioterapia jest ważnym elementem leczenia, a rezygnacja z niej może przyczynić się do wznowy miejscowej choroby i niepowodzenia leczenia.
5. Przyczyną rezygnacji z radioterapii u pacjentów z rozpoznaniem MTM był młodszy wiek chorych, ze względu na szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia odległych powikłań tego typu leczenia w powyższej grupie wiekowej. Zastosowane radykalne operacyjne usunięcie guza nie stanowiło czynnika wpływającego na dyskwalifikację pacjenta z leczenia radioterapią.
6. Niepowodzenia leczenia w grupie RMS stanowią głównie wznowy choroby, natomiast w grupie non-RMS dominuje oporność na leczenie.
7. Leczenie nawrotu choroby według drugiej linii chemioterapii według Protokołów CWS jest nieskuteczne, a rokowanie pacjentów ze wznową jest złe.
8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich jako wtórnych nowotworów jest trudne i obarczone dużym ryzykiem niepowodzenia.

Summary

Background

Soft tissue sarcomas (STS) are rare malignant tumors that originate from the primary mesenchymal cell. They represent about 7-8% of childhood cancers, and their etiology is still unknown. STS therapy uses all available methods of anticancer treatment - surgery, multi-drug chemotherapy and radiotherapy. Due to the different response to the applied treatment, STS are divided into three therapeutic groups - RMS (rhabdomyosarcoma), RMS-like group (Ewing sarcoma family, synovial sarcoma) and non-RMS (other histopathological diagnoses).

Aim

The aim of the study was to evaluate treatment outcomes, analyze prognostic factors and analyze treatment failures in children diagnosed with STS, treated according to therapeutic protocols accepted by the Polish Pediatric Group for the Treatment of Solid Tumors, as well as to assess the significance and impact of radiotherapy and the reasons for resignation from this element of treatment in patients with diagnosed STS.

Patients

The analysis included 62 children (39 girls and 23 boys) aged 0 - 17 and 11/12 years treated in KOHTP in Poznan in 2007 - 2017. Patients were divided into three therapeutic groups: RMS - 33 patients, RMS-like - 12 patients and non-RMS group of 17 patients.

Methods

The statistical analysis was based on Statistica ver 9.0 by StatSoft. The Kaplan-Meier method was used to calculate the relapse-free survival (RFS), event free survival (ESF) and overall survival (OS), and the log-rank test was used to compare curves between individual groups.

Results

Due to the continuation of treatment in other centers, 4 children were excluded from the analysis. In the study group, complete remission (CR) after treatment with first line treatment was obtained by 45/58 (77.5%) children. Despite the intensive treatment, remission was not achieved in 11/58 (18.9%) children, of whom ten died as a result of disease progression, while 1/58 (1.7%) - boy - remained palliative care with progression of the disease. During the analysis

of data 2/58 (3.4%) children remained during the first line treatment. One boy from 45 died in the first remission of the disease as a result of complications after treatment, due to intense organ toxicity.

In 14 (31.1%) children from 45 who were in remission, recurrence of the disease was diagnosed within 2 to 20 months after obtaining CR. Eleven (78.6%) relapses occurred in the RMS group, two (14.3%) in the RMS-like group, and one (7.1%) in the non-RMS group. The second remission was obtained by 2/14 (14.3%) children, 2/14 (14.3%) during the data processing continued the treatment of the second line, while the remaining children (10/14, 71.4%) died due to disease progression. Finally, in the examined group of 58 children, 32 (55.2%) patients live in I and II remissions.

In the study group, the 5-year pOS was 0.573 +/- 0.076, the 5-year pEFS was 0.528 +/- 0.070, and the 5-year pRFS was 0.664 +/- 0.073. In the RMS group, pOS = 0.576 +/- 0.102, pEFS = 0.528 +/- 0.092, pRFS = 0.598 +/- 0.096; for the RMS-like group pOS = 0.503 +/- 0.0176, pEFS 0.568 +/- 0.165, pRFS = 0.714 +/- 0.1171; and for the non-RMS group pOS = 0.602 +/- 0.136, pEFS 0.539 +/- 0.146, pRFS = 0.0889 +/- 0.105.

There was a statistically significant difference in pOS depending on the radicality of the surgical procedure (I and II degree IRS vs III and IV - pOS = 1,000 vs 0.445 +/- 0.092, p = 0.003) and tumor location (favorable vs unfavorable - pOS = 1,000 vs 0.515 +/- 0.082, p = 0.039). In children without involvement of local lymph nodes (N0), pOS was 0.586 +/- 0.089, while in the group with local lymph node involvement (N1) 0.562 +/- 0.135, p = 0.616. In the study group, the probability of overall survival for children under 10 was 0.592 +/- 0.095, while for children over 10 years 0.540 +/- 0.1128, p = 0.910. For children who received radiation therapy pOS was 0.538 +/- 0.096, and pEFS = 0.574 +/- 0.087, while in children who did not received irradiation pOS = 0.687 +/- 0.186, and pEFS 0.436 +/- 0.119 (for pOS p = 0.794, for pEFS p = 0.163).

pOS for the RME group was 0.595 +/- 0.115, pEFS = 0.557 +/- 0.105, pRFS = 0.584 +/- 0.106, while in the RMA group pOS = 0.536 +/- 0.200, pEFS = 0.429 +/- 0.187, and pRFS = 0.600 +/- 0.219 (for pOS p = 0.568, pEFS p = 0.512, pRFS p = 0.931).

pOS in children with localized disease (IRS I + II + III) was 0.673 +/- 0.127, and pEFS = 0.545 +/- 0.119, while in the group with disseminated disease pOS = 0.429 +/- 0.165 and pEFS = 0.500 +/- 0.114 (for pOS p = 0.290, pEFS p = 0.843).

pOS for children under one year of age was higher compared to children above one year of age, and amounted to 0.636 +/- 0.145 vs 0.572 +/- 0.084 (p = 0.541); while pEFS was 0.341 +/-

0.150 and 0.576 +/- 0.079, respectively, and this difference was statistically significant ($p = 0.045$).

Conclusions

1. Despite the very intensive and interdisciplinary treatment, the probability of 5-year survival of patients with soft tissue sarcoma is lower than in other pediatric cancers. The use of unified treatment regimens is difficult due to a very diverse group of patients, especially those with non-RMS.
2. In the study group, a high percentage were patients in III and IV stage at the time of diagnosis, which significantly worsened their prognosis and treatment outcomes.
3. Unfamiliar prognostic factors are RMA diagnosis, involvement of lymph nodes and age below one year of age, whereas initially radical surgery, tumor removal is a factor of good prognosis.
4. Radiotherapy is an important part of treatment, and resignation from it may contribute to the resumption of local disease and treatment failure.
5. The reason for the resignation from radiotherapy in patients with diagnosed STS was a younger age of patients, due to the particularly high risk of long-term complications of this type of treatment in the above-mentioned age group. The radical removal of the tumor was not a factor influencing the disqualification of the patient from radiotherapy.
6. Failures of treatment in the RMS group are mainly recurrences of the disease, while the non-RMS group is dominated by resistance to treatment.
7. Treatment of relapse according to the second line chemotherapy according to the CWS protocols is ineffective and prognosis of recurrent patients is bad.
8. Treatment of soft tissue sarcomas as secondary tumors is difficult and carries a high risk of failure.

Piśmiennictwo

1. Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX, on behalf of the COG Soft Tissue Sarcoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*. czerwiec 2013;60(6):1001–8.
2. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D'Angelo P, Pierani P, i in. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer*. kwiecień 2007;109(7):1406–12.
3. Heaton TE, Davidoff AM. Surgical treatment of pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Semin Pediatr Surg*. październik 2016;25(5):311–7.
4. Staibano S, Franco R, Tranfa F, Mezza E, Lo Muzio L, Strianese D, i in. Orbital Rhabdomyosarcoma: Relationship Between DNA Ploidy, P53, Bcl-2, MDR-1 and Ki67 (MIB1) Expression and Clinical Behavior. *ANTICANCER Res*. 2004;24:249–58.
5. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, i in. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: Report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer*. kwiecień 2008;50(4):739–45.
6. Terwisscha van Scheltinga CEJ, Spronk P, van Rosmalen J, Wijnen MHWA, Heij HA, van Baren R, i in. Diagnosis and treatment of lymph node metastases in pediatric rhabdomyosarcoma in the Netherlands. *J Pediatr Surg*. marzec 2014;49(3):416–9.
7. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, Czarnecka AM, Kawecki M, Lian F, i in. Management of pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: A case-series of 36 patients. *Oncol Lett*. listopad 2016;12(5):3555–62.
8. De Corti F, Dall'Igna P, Bisogno G, Casara D, Rossi CR, Foletto M, i in. Sentinel node biopsy in pediatric soft tissue sarcomas of extremities. *Pediatr Blood Cancer*. styczeń 2009;52(1):51–4.
9. Dasgupta R, Rodeberg D. Non-rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg*. październik 2016;25(5):284–9.
10. Alterio T, Chimenz R, Arena S, Conti G, Cardile S, Romeo C, i in. Mixed Botryoid and Spindle Cell Bladder Rhabdomyosarcoma: An Outstanding Pediatric Case. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:1–2.
11. Taran K, Frączek T, Sitkiewicz A, Paneth P, Kobos J. Rhabdomyosarcoma in children in the light of isotope ratio mass spectrometry. *Pol J Pathol*. 2015;4:383–8.
12. Rekhi B, Qureshi SS, Narula G, Gujral S, Kurkure P. Rapidly Progressive Congenital

Rhabdomyosarcoma Presenting with Multiple Cutaneous Lesions: An Uncommon Diagnosis and a Therapeutic Challenge. *Pathol - Res Pract.* maj 2014;210(5):328–33.

13. Wachtel M, Runge T, Leuschner I, Stegmaier S, Koscielniak E, Treuner J, i in. Subtype and Prognostic Classification of Rhabdomyosarcoma by Immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 10 luty 2006;24(5):816–22.
14. Andrade CR de, Takahama Junior A, Nishimoto IN, Kowalski LP, Lopes MA. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Braz Dent J.* styczeń 2010;21(1):68–73.
15. La Quaglia MP. State of the art in oncology: High risk neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor, and POST-TEXT 3 and 4 hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* luty 2014;49(2):233–40.
16. Bostanci A, Asik M, Turhan M. Pediatric sinonasal rhabdomyosarcoma: A case report. *Exp Ther Med.* grudzień 2015;10(6):2444–6.
17. Hammond WJ, Farber BA, Price AP, Wolden SL, Heaton TE, Wexler LH, i in. Paratesticular rhabdomyosarcoma: Importance of initial therapy. *J Pediatr Surg.* luty 2017;52(2):304–8.
18. Lopez C, Correa A, Vaporciyan A, Austin M, Rice D, Hayes-Jordan A. Outcomes of chest wall resections in pediatric sarcoma patients. *J Pediatr Surg.* styczeń 2017;52(1):109–14.
19. Cecchetto G, Alaggio R, Dall’Igna P, Bisogno G, Ferrari A, Gigante C, i in. Localized unresectable non-rhabdo soft tissue sarcomas of the extremities in pediatric age: Results from the Italian studies. *Cancer.* 1 listopad 2005;104(9):2006–12.
20. Yun T, Suzuki H, Mizobuchi T, Sakairi Y, Nagato K, Nakajima T, i in. Late recurrence of a tumor of Ewing’s sarcoma family of tumors: report of a case. *Surg Case Rep [Internet].* grudzień 2015 [cytowane 6 sierpień 2018];1(1). Dostępne na: <http://www.surgicalcasereports.com/content/1/1/37>
21. Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, Sianou A, Palogos K, Filis K. Extrasosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. *Indian J Surg.* luty 2016;78(1):49–53.
22. Wan W, Lou Y, Hu Z, Wang T, Li J, Tang Y, i in. Factors affecting survival outcomes of patients with non-metastatic Ewing’s sarcoma family tumors in the spine: a retrospective analysis of 63 patients in a single center. *J Neurooncol.* styczeń 2017;131(2):313–20.
23. Thorn D, Mamot C, Krasniqi F, Metternich F, Prestin S. Multimodality Treatment in Ewing’s Sarcoma Family Tumors of the Maxilla and Maxillary Sinus: Review of the

Literature. *Sarcoma*. 2016;2016:1–15.

24. Wolpert F, Grotzer MA, Niggli F, Zimmermann D, Rushing E, Bode-Lesniewska B. Ewing's Sarcoma as a Second Malignancy in Long-Term Survivors of Childhood Hematologic Malignancies. *Sarcoma*. 2016;2016:1–11.
25. Singla N, Kapoor A, Radotra BD, Chatterjee D. Extrasosseous Ewing sarcoma in the lumbar epidural space: an uncommon malignant tumor mimicking a spinal schwannoma. *Spine J. październik 2016;16(10):e675–7*.
26. Bostelmann R, Leimert M, Steiger HJ, Gierga K, Petridis AK. The importance of surgery as part of multimodal therapy in rapid progressive primary extrasosseous Ewing sarcoma of the cervical intra- and epidural space. *Clin Pract [Internet]*. 14 grudzień 2016 [cytowane 7 sierpień 2018];6(4). Dostępne na: <http://www.clinicsandpractice.org/index.php/cp/article/view/897>
27. Hayes-Jordan A. Recent advances in non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas. *Semin Pediatr Surg.* luty 2012;21(1):61–7.
28. Peinemann F, Smith LA, Kromp M, Bartel C, Kröger N, Kulig M. Autologous hematopoietic stem cell transplantation following high-dose chemotherapy for non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. 2011;100.
29. Qureshi SS, Prabhu A, Bhagat M, Kembhavi S, Vora T, Chinnaswamy G, i in. Re-excision after unplanned resection of nonmetastatic nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in children: Comparison with planned excision. *J Pediatr Surg.* sierpień 2017;52(8):1340–3.
30. CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults, Version 1.6.1. from 24.05.2014.
31. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L, Ferrari A, Mussi C, i in. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 1 wrzesień 2006;107(5):1065–74.
32. Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP, Lackman RD, Ogilvie CM. Early Outcomes for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Treated With Chemotherapy: *Am J Clin Oncol.* sierpień 2011;34(4):417–21.
33. Hayes-Jordan A, LaQuaglia MP, Modak S. Management of desmoplastic small round cell tumor. *Semin Pediatr Surg.* październik 2016;25(5):299–304.
34. Hayes-Jordan A. Cytoreductive Surgery Followed by Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in DSRCT: Progress and Pitfalls. *Curr Oncol Rep [Internet]*. sierpień 2015 [cytowane 8 sierpień 2018];17(8). Dostępne na: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-015->

0461-1

35. Angarita FA, Hassan S, Cannell AJ, Dickson BC, Gladdy RA, Swallow CJ, i in. Clinical features and outcomes of 20 patients with abdominopelvic desmoplastic small round cell tumor. *Eur J Surg Oncol EJSO*. luty 2017;43(2):423–31.
36. Brennan B, Stiller C, Bourdeaut F. Extracranial rhabdoid tumours: what we have learned so far and future directions. *Lancet Oncol*. lipiec 2013;14(8):e329–36.
37. Brennan B, De Salvo GL, Orbach D, De Paoli A, Kelsey A, Mudry P, i in. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study—EpSSG NRSTS 2005. *Eur J Cancer*. czerwiec 2016;60:69–82.
38. Metts JL, Park SI, Soares BP, Fong C, Biegel JA, Goldsmith KC. Concurrent myeloid sarcoma, atypical teratoid/rhabdoid tumor, and hypereosinophilia in an infant with a germline *SMARCB1* mutation: METTS ET AL. *Pediatr Blood Cancer*. wrzesień 2017;64(9):e26460.
39. Sparber-Sauer M, Seitz G, Kirsch S, Vokuhl C, Leuschner I, Dantonello TM, i in. The impact of local control in the treatment of type II/III pleuropulmonary blastoma. Experience of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS): Surgical Management of Pleuropulmonary Blastoma II/III. *J Surg Oncol*. luty 2017;115(2):164–72.
40. Bueno MT, Martínez-Ríos C, la Puente Gregorio AD, Ahyad RA, Villani A, Druker H, i in. Pediatric imaging in DICER1 syndrome. *Pediatr Radiol*. wrzesień 2017;47(10):1292–301.
41. Demir HA, Akyüz C, Varan A, Ergen FB, Başkım M. Right foot congenital infantile fibrosarcoma treated only with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;n/a-n/a.
42. Robl R, Carvalho VO, Abagge KT, Uber M, Lichtvan LCL, Werner B, i in. Multifocal Congenital Hemangiopericytoma. *Pediatr Dermatol*. styczeń 2017;34(1):e69–73.
43. Madala J, Guttikonda V, Korlepara R. Lipomatous hemangiopericytoma in a child: A case report with immunohistochemical evaluation. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015;19(1):92.
44. Ogawa T, Ishii R, Ozawa D, Rikiishi T, Usubuchi H, Watanabe M, i in. Infantile hemangiopericytoma of the tongue—Efficacy of ex utero intrapartum treatment procedure and combined-modality therapy. *Auris Nasus Larynx*. luty 2018;45(1):186–9.
45. Bagatell R, Norris R, Ingle AM, Ahern C, Voss S, Fox E, i in. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: A children’s oncology group study: Phase 1 Temsirolimus, Irinotecan, Temozolomide. *Pediatr Blood Cancer*. maj

2014;61(5):833–9.

46. Gonzalez CD, Randall RL, Wright J, Spraker-Perlman H, Ying J, Sweeney C, i in. Long-term survivors of childhood bone and soft tissue sarcomas are at risk of hospitalization: Gonzalez et al. *Pediatr Blood Cancer*. czerwiec 2017;64(6):e26371.
47. Bisogno G, Sotti G, Nowicki Y, Ferrari A, Garaventa A, Zanetti I, i in. Soft tissue sarcoma as a second malignant neoplasm in the pediatric age group. *Cancer*. 15 kwiecień 2004;100(8):1758–65.
48. A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site EUROPEAN RHABDOID REGISTRY EU-RHAB, v. 2010.
49. CWS 2006 A guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults, Version 1.3 vom 15.12.2006.
50. Chybicka A, Sawicz-Birkowska K. *Onkologia i hematologia dziecięca*. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
51. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, Leuschner I, Schmidt BF, Herbst M, i in. Cooperative Trial CWS-91 for Localized Soft Tissue Sarcoma in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Oncol*. 20 marzec 2009;27(9):1446–55.
52. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of Prognostic Factors in Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 20 sierpień 2006;24(24):3844–51.
53. Gupta AA, Chi Y-Y, Anderson JR, Lyden E, Weigel B, Arndt C, i in. Patterns of chemotherapy-induced toxicities and outcome in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group: Gupta et al. *Pediatr Blood Cancer*. wrzesień 2017;64(9):e26479.
54. Mohan AC, Venkatramani R, Okcu MF, Nuchtern JG, Vasudevan SA, Mahajan A, i in. Local therapy to distant metastatic sites in stage IV rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. luty 2018;65(2):e26859.
55. Dantonello TM, Winkler P, Boelling T, Friedel G, Schmid I, Mattke AC, i in. Embryonal rhabdomyosarcoma with metastases confined to the lungs: Report from the CWS Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. maj 2011;56(5):725–32.
56. Selfe J, Olmos D, Al-Saadi R, Thway K, Chisholm J, Kelsey A, i in. Impact of fusion gene status versus histology on risk-stratification for rhabdomyosarcoma: Retrospective analyses of patients on UK trials: Selfe et al. *Pediatr Blood Cancer*. lipiec 2017;64(7):e26386.
57. Cecchetto G, Carretto E, Bisogno G, Dall’Igna P, Ferrari A, Scarzello G, i in.

- Complete second look operation and radiotherapy in locally advanced non-alveolar rhabdomyosarcoma in children: A report from the AIEOP soft tissue sarcoma committee. *Pediatr Blood Cancer*. listopad 2008;51(5):593–7.
58. Gosiengbaŕo Y, Reichel J, Walterhouse D. What is New in Rhabdomyosarcoma Management in Children? *Pediatr Drugs*. :13.
 59. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, Breneman JC, Wharam, Jr MD, Wiener ES, i in. Indications for Radiotherapy and Chemotherapy After Complete Resection in Rhabdomyosarcoma: A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol*. listopad 1999;17(11):3468–75.
 60. Wolden SL, Lyden ER, Arndt CA, Hawkins DS, Anderson JR, Rodeberg DA, i in. Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and Size: A Report From the Children’s Oncology Group. *Int J Radiat Oncol*. grudzień 2015;93(5):1071–6.
 61. Vern-Gross TZ, Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL. Patterns of Failure in Pediatric Rhabdomyosarcoma After Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol*. grudzień 2016;96(5):1070–7.
 62. Vogel J, Both S, Kirk M, Chao H-H, Bagatell R, Li Y, i in. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. luty 2018;65(2):e26858.
 63. On behalf of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe [CWS], Scheer M, Dantonello T, Hallmen E, Blank B, Sparber-Sauer M, i in. Synovial Sarcoma Recurrence in Children and Young Adults. *Ann Surg Oncol*. grudzień 2016;23(S5):618–26.
 64. Winter S, Fasola S, Brisse H, Mosseri V, Orbach D. Relapse after localized rhabdomyosarcoma: Evaluation of the efficacy of second-line chemotherapy: Second-Line Therapy in Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. listopad 2015;62(11):1935–41.
 65. Setty BA, Stanek JR, Mascarenhas L, Miller A, Bagatell R, Okcu F, i in. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in children and adolescents with relapsed rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. styczeń 2018;65(1):e26728.
 66. Aydin B, Akyuz C, Varan A, Yalcin B, Kurucu N, Kutluk T. ICE Regimen for Relapsed/Refractory Bone and Soft Tissue Sarcomas in Children. *Rev Recent Clin Trials*. 7 maj 2018;13(2):126–31.
 67. Becher OJ, Gilheaney SW, Khakoo Y, Lyden DC, Haque S, De Braganca KC, i in. A phase I study of perifosine with temsirolimus for recurrent pediatric solid tumors: Becher et al. *Pediatr Blood Cancer*. lipiec 2017;64(7):e26409.
 68. Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-

terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 1. wyd. Gdańsk: Via Medica; 2012.

69. Vaarwerk B, van der Lee JH, Breunis WB, Orbach D, Chisholm JC, Cozic N, i in. Prognostic relevance of early radiologic response to induction chemotherapy in pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumor 95 study: Early Response in Rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1 marzec 2018;124(5):1016–24.
70. Pappo AS, Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, Ewing Sarcoma, and Other Round Cell Sarcomas. *J Clin Oncol*. 10 styczeń 2018;36(2):168–79.
71. Rudzinski ER, Anderson JR, Chi Y-Y, Gastier-Foster JM, Astbury C, Barr FG, i in. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. grudzień 2017;64(12):e26645.
72. Seitz G, Fuchs J, Martus P, Klingebiel T, Leuschner I, Schuck A, i in. Outcome, Treatment, and Treatment Failures in Patients Suffering Localized Embryonal Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Results From the ”Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe” Trials CWS-86, -91, -96, and -2002P. *Ann Surg*. grudzień 2016;264(6):1148–55.
73. on behalf of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS), Dantonello TM, Vokuhl C, Scheer M, Sparber-Sauer M, Stegmaier S, i in. Paratesticular alveolar rhabdomyosarcomas do not harbor typical translocations: a distinct entity with favorable prognosis? *Virchows Arch*. marzec 2018;472(3):441–9.
74. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, Breneman JC, Hayes-Jordan A, Parham DM, i in. Reduction of cyclophosphamide dose for patients with subset 2 low-risk rhabdomyosarcoma is associated with an increased risk of recurrence: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children’s Oncology Group: Lower Cyclophosphamide for Rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 15 czerwiec 2017;123(12):2368–75.
75. Shannon Orr W, Denbo JW, Billups CA, Wu J, Navid F, Rao BN, i in. Analysis of Prognostic Factors in Extrasosseous Ewing Sarcoma Family of Tumors: Review of St. Jude Children’s Research Hospital Experience. *Ann Surg Oncol*. listopad 2012;19(12):3816–22.
76. Jin S-G, Jiang X-P, Zhong L. Congenital Ewing’s Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neonatol*. październik 2016;57(5):436–9.
77. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, Lessnick SL, Lawlor ER, Laack N, i in. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: A report from the Children’s Oncology Group: Cash et al. *Pediatr Blood Cancer*. październik 2016;63(10):1771–9.

78. Kriegsmann K, Heilig C, Cremer M, Novotny P, Kriegsmann M, Bruckner T, i in. Successful collection of peripheral blood stem cells upon VIDE chemomobilization in sarcoma patients. *Eur J Haematol.* listopad 2017;99(5):459–64.
79. Schlemmer M, Wendtner C-M, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J, i in. Efficacy of Consolidation High-Dose Chemotherapy with Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (HD-ICE) Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Rescue in Chemosensitive Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcomas. *Oncology.* 2006;71(1–2):32–9.
80. Honoré C, Atallah V, Mir O, Orbach D, Ferron G, LePéchoux C, i in. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? Loeb DM, redaktor. *PLOS ONE.* 24 luty 2017;12(2):e0171639.
81. Fan HS, I’Ons B, McConnell R, Kumar V, Alzahrani S, Morris DL. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as treatment for desmoplastic small round cell tumour. *Int J Surg Case Rep.* 2015;7:85–8.
82. Zmora O, Hayes-Jordan A, Nissan A, Kventsel I, Newmann Y, Itskovsky K, i in. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for disseminated intra-abdominal malignancies in children—a single-institution experience. *J Pediatr Surg.* lipiec 2018;53(7):1381–6.
83. Fita AM, Llinares-Riestra E, Doménech-Abellán E, Bermúdez-Cortés M, Galera-Miñarro AM, Bas-Bernal A, i in. Type III pleuropulmonary blastoma in a *dicer1* germline mutation carrier: The management of residual lung cystic lesions: F ITA ET AL . *Pediatr Blood Cancer.* sierpień 2017;64(8):e26438.
84. Sandler G, Franklin A, Hayes-Jordan A. Histiocytic sarcoma in a child-successful management and long-term survival with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* lipiec 2018;65(7):e27054.
85. Rudzinski ER, Anderson JR, Hawkins DS, Skapek SX, Parham DM, Teot LA. The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children’s Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med.* październik 2015;139(10):1281–7.
86. Lin JL, Guillerman RP, Russell HV, Lupo PJ, Nicholls L, Okcu MF. Does Routine Imaging of Patients for Progression or Relapse Improve Survival in Rhabdomyosarcoma?: Routine Imaging and Outcome in Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* luty 2016;63(2):202–5.

87. Rodeberg DA, Anderson JR, Arndt CA, Ferrer FA, Raney RB, Jenney ME, i in. Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate: Combined results from the Children's Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group, and International Society of P: International Results for Treatment of BP RMS. *Int J Cancer*. 1 marzec 2011;128(5):1232–9.
88. Esmaeili H, Azimpouran M. Congenital embryonal rhabdomyosarcoma; multiple lesions. *Int J Surg Case Rep*. 2017;31:47–50.
89. Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung Y-K, Anderson B, Davenport V, i in. 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*. kwiecień 2005;44(4):338–47.
90. Ou JY, Spraker-Perlman H, Dietz AC, Smits-Seemann RR, Kaul S, Kirchhoff AC. Conditional survival of pediatric, adolescent, and young adult soft tissue sarcoma and bone tumor patients. *Cancer Epidemiol*. październik 2017;50:150–7.
91. McNall-Knapp RY, Williams CN, Reeves EN, Heideman RL, Meyer WH. Extended phase I evaluation of vincristine, irinotecan, temozolomide, and antibiotic in children with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 1 lipiec 2010;54(7):909–15.
92. Krishnadas DK, Shusterman S, Bai F, Diller L, Sullivan JE, Cheerva AC, i in. A phase I trial combining decitabine/dendritic cell vaccine targeting MAGE-A1, MAGE-A3 and NY-ESO-1 for children with relapsed or therapy-refractory neuroblastoma and sarcoma. *Cancer Immunol Immunother*. październik 2015;64(10):1251–60.
93. Vlenterie M, Ho VKY, Kaal SEJ, Vlenterie R, Haas R, van der Graaf WTA. Age as an independent prognostic factor for survival of localised synovial sarcoma patients. *Br J Cancer*. grudzień 2015;113(11):1602–6.
94. Konieczny P, Sułkowski M, Badyra B, Kijowski J, Majka M. Suicide gene therapy of rhabdomyosarcoma. *Int J Oncol*. luty 2017;50(2):597–605.
95. Kapoor G, Das K. Soft Tissue Sarcomas in Children. *Indian J Pediatr*. lipiec 2012;79(7):936–42.
96. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014: Cancer in Children and Adolescents. *CA Cancer J Clin*. marzec 2014;64(2):83–103.
97. Kim A, Widemann BC, Krailo M, Jayaprakash N, Fox E, Weigel B, i in. Phase 2 trial of sorafenib in children and young adults with refractory solid tumors: A report from the

Children's Oncology Group: Phase II Sorafenib in Children. *Pediatr Blood Cancer*. wrzesień 2015;62(9):1562–6.

98. Seitz G, Fuchs J, Sparber-Sauer M, Leuschner I, Godzinski J, Klingebiel T, i in. Improvements in the Treatment of Patients Suffering from Bladder-Prostate Rhabdomyosarcoma: A Report from the CWS-2002P Trial. *Ann Surg Oncol*. listopad 2016;23(12):4067–72.

99. Sambri A, Bianchi G, Cucurnia I, Gambarotti M, Donati DM. Pediatric soft tissue sarcoma of the limbs: clinical outcome of 97 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. styczeń 2018;28(1):1–7.

100. Fuchs J, Urla C, Sparber-Sauer M, Schuck A, Leuschner I, Klingebiel T, i in. Treatment and outcome of patients with localized intrathoracic and chest wall rhabdomyosarcoma: a report of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). *J Cancer Res Clin Oncol*. maj 2018;144(5):925–34.

101. Hosoi H. Current status of treatment for pediatric rhabdomyosarcoma in the USA and Japan: Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Int*. luty 2016;58(2):81–7.

102. Harel M, Ferrer FA, Shapiro LH, Makari JH. Future directions in risk stratification and therapy for advanced pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. luty 2016;34(2):103–15.

103. Chen TW, Sison J, Lee B, Olch AJ, Chang A, Giebeler A, i in. A Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Proton Therapy, Volumetric-Modulated Arc Therapy, and 4 π Non-Coplanar Intensity-Modulated Radiation Therapy for a Patient with Parameningeal Rhabdomyosarcoma. *Cureus* [Internet]. 10 wrzesień 2017 [cytowane 8 sierpień 2018]; Dostępne na: <http://www.cureus.com/articles/8703-a-dosimetric-comparison-of-intensity-modulated-proton-therapy-volumetric-modulated-arc-therapy-and-4-non-coplanar-intensity-modulated-radiation-therapy-for-a-patient-with-parameningeal-rhabdomyosarcoma>

104. Norris RE, Fox E, Reid JM, Ralya A, Liu XW, Minard C, i in. Phase 1 trial of ontuxizumab (MORAb-004) in children with relapsed or refractory solid tumors: A report from the Children's Oncology Group Phase 1 Pilot Consortium (ADV1213). *Pediatr Blood Cancer*. maj 2018;65(5):e26944.

105. Chou D, Bilsky MH, Luzzati A, Fisher CG, Gokaslan ZL, Rhines LD, i in. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the spine: results of surgical management from a multicenter study. *J Neurosurg Spine*. marzec 2017;26(3):291–8.

106. Grobmyer SR, Reith JD, Shahlaee A, Bush CH, Hochwald SN. Malignant peripheral

- nerve sheath tumor: Molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol*. 15 marzec 2008;97(4):340–9.
107. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, Czarnecka A, Krzeski A. Review Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Współczesna Onkol*. 2015;2:98–107.
108. Choi YB, Yi ES, Lee JW, Yoo KH, Sung KW, Koo HH. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with High-Risk or Recurrent Bone and Soft Tissue Sarcomas. *J Korean Med Sci*. 2016;31(7):1055.
109. Rapkin L, Qayed M, Brill P, Martin M, Clark D, George BA, i in. Gemcitabine and docetaxel (GEMDOX) for the treatment of relapsed and refractory pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*. listopad 2012;59(5):854–8.
110. Bekiesinska-Figatowska M, Duczkowska A, Duczkowski M, Bragoszewska H, Romaniuk-Doroszewska A, Iwanowska B, i in. CNS Metastases from Bone and Soft Tissue Sarcomas in Children, Adolescents, and Young Adults: Are They Really So Rare? *BioMed Res Int*. 2017;2017:1–9.
111. Johnsen B, Fasmer KE, Boye K, Rosendahl K, Trovik C, Biermann M, i in. Estimated cumulative radiation dose received by diagnostic imaging during staging and treatment of operable Ewing sarcoma 2005–2012. *Pediatr Radiol*. styczeń 2017;47(1):82–8.
112. Narayan R. Primary Pulmonary Primitive Neuro- Ectodermal Tumour (PNET) in an Eight- Year-Old Girl - Report of a Rare Case. *J Clin Diagn Res [Internet]*. 2016 [cytowane 8 sierpień 2018]; Dostępne na: http://jcdmr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=11&page=ED01&issn=0973-709x&id=8839
113. Padma S, Sundaram P, Tewari A. PET/CT in paediatric malignancies - An update. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(3):131.
114. Davidoff AM, Fernandez-Pineda I. Complications in the surgical management of children with malignant solid tumors. *Semin Pediatr Surg*. grudzień 2016;25(6):395–403.
115. Balaji R, Kumar P, Garg I, Das K. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2017;22(1):57.
116. Schoot RA, McHugh K, van Rijn RR, Kremer LCM, Chisholm JC, Caron HN, i in. Response Assessment in Pediatric Rhabdomyosarcoma: Can Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Replace Three-dimensional Volume Assessments? *Pediatr IMAGING*. 2013;269(3):9.
117. Koc AM, Oner AY, Ucar M, Borcek AO. Intracranial hemangiopericytoma in a child: a case report with MR spectroscopy findings. *Turk Neurosurg [Internet]*. 2014 [cytowane 8 sierpień 2018]; Dostępne na:

http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.8374-14.1

118. Alaggio R, Coffin CM. The Evolution of Pediatric Soft Tissue Sarcoma Classification in the Last 50 Years. *Pediatr Dev Pathol.* listopad 2015;18(6):481–94.

119. Pani K, Yadav M, Kumar S, Agrawal V. Extranodal histiocytic sarcoma in a child with acute lymphoblastic leukemia: Cytomorphological features of a rare entity with brief review of literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61(2):278.