

# STANDARDY POSTĘPOWANIA W MIĘSAKACH TKANEK MIĘKKICH

## STANDARDS OF MANAGEMENT IN SOFT TISSUE SARCOMAS

Bernarda Kazanowska<sup>1</sup>, Jadwiga Węclawek-Tompol<sup>1</sup>, Teresa Klepacka<sup>2</sup>, Agata Szulc<sup>3</sup>, Jan Godziński<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

<sup>3</sup> Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>4</sup> Oddział Chirurgii Dziecięcej, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka i Zakład Traumatologii i Medycyny Ratunkowej Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

### STRESZCZENIE

Mięsaki tkanek miękkich (MTM, STS) stanowią heterogenną grupę nowotworów złośliwych pochodzących z embrionalnej tkanki mezenchymalnej i neuroektodermalnej.

W pracy przedstawiono standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MTM zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Omówiono epidemiologię, klasyfikację i stadia kliniczne, objawy kliniczne i zasady diagnostyki oraz leczenie skojarzone, oparte na chemioterapii, leczeniu operacyjnym i radioterapii.

**Słowa kluczowe:** mięsaki tkanek miękkich, diagnostyka, leczenie, dzieci, diagnostyka molekularna

### ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) are heterogenous group of malignancies originating from embryonal mesenchymal and neuroectodermal tissue. Standards of diagnostic and therapeutic management of STS approved by Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology are presented in the manuscript. Following aspects are presented in the paper: epidemiology, classification and clinical staging, clinical signs and symptoms, principles of diagnostics and combined treatment based on chemotherapy, surgery and radiotherapy.

**Key words:** soft tissue sarcoma, diagnostics, treatment, children, molecular diagnostics

### WPROWADZENIE

Mięsaki tkanek miękkich (MTM, *soft tissue sarcomas* – STS) stanowią heterogenną grupę nowotworów złośliwych pochodzących z embrionalnej tkanki mezenchymalnej i neuroektodermalnej. Pomimo różnorodności histologicznej są traktowane jako jedna grupa nowotworów ze względu na wspólne cechy biologiczne, kliniczne oraz wrażliwość na cytostatyki i przyjętą strategię leczenia. Są guzami inwazyjnymi

miejscowo, nawracają w miejscu ogniska pierwotnego oraz tworzą przerzuty odległe, najczęściej drogą układu krwionośnego do płuc, kości, szpiku i ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Program leczenia MTM Polska realizuje we współpracy europejskiej z Grupą CWS-Stuttgart. Ośrodki onkologiczne w naszym kraju odpowiedzialne za terapię dzieci z MTM pracują w ramach Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych.

Aktualnie 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (*event free survival* – EFS) w grupie dzieci z I stadium IRS wynosi 80-85%, w stadium II IRS – 70-80%, w stadium III IRS – 65-70%, w stadium IV IRS – 20-30%.

## EPIDEMIOLOGIA

MTM stanowią w Polsce ok. 7% wszystkich dziecięcych nowotworów złośliwych, reprezentując, po białaczkach, guzach OUN, chłoniakach i nerwiaku zarodkowym, piątą co do częstości grupę nowotworów występujących u osób poniżej 16. r.ż. Większość zachorowań dotyczy dzieci w wieku 2-6 lat oraz młodzieży powyżej 12. r.ż. Wskaźnik zachorowalności, niezależnie od płci, waha się w granicach 0,2-1,0/100 000 rocznie.

## KLASYFIKACJA I STADIA KLINICZNE

Najczęstszym guzem w grupie MTM u dzieci jest mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma* – RMS). Stanowi on ok. 70% wszystkich nowotworów w tej grupie. Występuje jako postać zarodkowa (*rhabdomyosarcoma embryonale* – RME) oraz postać pęcherzykowa – RMA (*rhabdomyosarcoma alveolare*). Drugim pod względem częstości MTM (10%) jest mięsak maziówkowy (*sarcoma synoviale* – SS), a trzecią grupę (8-10% ogółu) reprezentują nowotwory z rodziny guzów Ewinga, tj. pozakostny mięsak Ewinga (*extraskelletal Ewing sarcoma* – EES) oraz prymitywny guz neuroektodermalny (*primitive neuroectodermal tumor* – PNET). Pozostałe jednostki chorobowe występują u dzieci znacznie rzadziej.

Do grupy guzów RMS z korzystnym rokowaniem zalicza się RME.

Grupa guzów z niekorzystnym rokowaniem obejmuje rozpoznania:

- RMA z tzw. wariantem „litym”,
  - EES, w tym: klasyczną postać mięsaka Ewinga i atypową postać mięsaka Ewinga,
  - złośliwy obwodowy guz neuroektodermalny (*malignant peripheral neuro-ectodermal tumor* – MPNT),
  - SS
- oraz
- mięsaki niezróżnicowane (*undifferentiated sarcoma* – UDS),
  - mięsaki nie dające się sklasyfikować (*not otherwise specified* – NOS).

Do grupy guzów nie RMS zalicza się następujące nowotwory:

- *alveolar soft tissue sarcoma* (AWTS),
- *sarcoma clarcocellulare* (CCS) (*melanoma malignum* tkanek miękkich),
- *chondrosarcoma* poza układem szkieletowym (ECS), w tym: *chondrosarcoma myxoides* (MyxCS) i *chondrosarcoma mesenchymale* (MesCS),
- *fibrosarcoma* (FS), w tym wrodzona postać *fibrosarcoma* (cFS),
- *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP),
- *desmoplastic small, round cell tumor* (DSRCT),
- *sarcoma epitheloides* (ES),
- zapalny guz myofibroblastyczny (*inflammatory myofibroblastic tumor* – IMFT), w tym zapalny mięsak myofibroblastyczny (*inflammatory myofibroblastic sarcoma* – IMFS),
- *leiomyosarcoma* (LMS),
- *liposarcoma* (LPS),
- *fibrohistiocytoma malignum* (MFH), w tym *angiomatoid fibrohistiocytoma* (AFH),
- *mesenchymoma malignum* (MMM),
- *malignant rhabdoid tumor tkanek miękkich* (zlokalizowany pozanerkowo) (MRT),
- złośliwy obwodowy guz osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) [synonimy: *Schwannoma malignum* oraz *neurofibrosarcoma* (NFS)],
- barwnikowy guz neuroektodermalny wieku dziecięcego (*retina anlage tumor* – RAT),
- złośliwe guzy naczyń, w tym *hemangioendothelioma* (HE), *hemangiopericytoma* (HP), *angiosarcoma* (AS).

Aktualnie został wprowadzony międzynarodowy podział na kliniczne grupy ryzyka (niskiego, standardowego, wysokiego, bardzo wysokiego) oraz rozszianą postać choroby. Podział na stadia klinicznego zaawansowania oparto na badaniach Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS). Klasyfikacja stadiów SIOP-UICC opiera się na podziale TNM UICC. Wraz z Europejską Grupą (EpSSG) przyjęto wspólne czynniki ryzyka – korzystne i niekorzystne.

### Guz (T)

- T0: nie stwierdza się obecności guza pierwotnego;
- T1: guz ograniczony wyjściowo do 1 narządu lub tkanki:
  - T1a: największa średnica guza ≤5 cm;
  - T1b: największa średnica guza >5 cm;
- T2: guz wyjściowo wychodzący poza narząd lub tkankę:
  - T2a: największa średnica guza ≤5 cm;

**Tabela I.** Klasyfikacja IRS (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*)**Table I.** IRS classification (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*)

Stadium IRS	Określenie	Stadium pT
I	Guz usunięty doszczętnie makroskopowo i mikroskopowo, bez zajęcia węzłów chłonnych:	
▪ IA	▪ Ograniczony do narządu	pT1
▪ IB	▪ Wychodzący poza narząd	pT2
II	Guz usunięty makroskopowo, lecz niedoszczętnie mikroskopowo oraz:	pT3a
▪ IIA	▪ Regionalne węzły chłonne niezajęte	
▪ IIB	▪ Regionalne węzły chłonne zajęte, ale usunięte	
▪ IIC	▪ Regionalne węzły chłonne zajęte i nieusunięte	
III	Niedoszczętna resekcja z pozostawieniem resztek guza lub tylko biopsja Z rozsiewem komórek nowotworowych do okolicznych tkanek i jam ciała	pT3b pT3c
IV	Wyjściowo obecne przerzuty odległe lub wyjściowe zajęcie pozaregionalnych węzłów chłonnych	pT4

— T2b: największa średnica guza >5 cm;

- TX: brak adekwatnych danych o wyjściowych rozmiarach guza (oceniać jak T2).

#### Węzły chłonne (N)

- N0: nie stwierdza się zajęcia regionalnych węzłów chłonnych;
- N1: zajęcie regionalnych węzłów chłonnych;
- NX: brak adekwatnych danych o stanie węzłów chłonnych.

Regionalne węzły chłonne należą do okolicy lokalizacji związanej z guzem pierwotnym:

- głowa/szyja → węzły chłonne szyjne i nadobojczykowe;
- brzuch/miednica → węzły chłonne podprzeponowe i biodrowo-pachwinowe;
- kończyna górna → węzły chłonne pachowe i łokciowe;
- kończyna dolna → węzły chłonne podkolano-we i pachwinowe;
- guzy w lokalizacji okołojądrowej → węzły chłonne biodrowe.

#### Przerzuty odległe (M)

- M0: nie stwierdza się przerzutów odległych ani zajęcia pozaregionalnych węzłów chłonnych;
- M1: przerzuty odległe lub zajęcie pozaregionalnych węzłów chłonnych;
- MX: brak udokumentowanych danych o obecności przerzutów.

Zajęcie węzłów chłonnych pozaregionalnych, czyli II piętra po stronie guza lub zajęcie węzłów chłonnych po stronie przeciwnej, nawet jeśli odpowiadałoby grupie węzłów regionalnych, należy kwalifikować jako cechę M.

#### KLASYFIKACJA IRS

Patrz tabela I.

#### OBJAWY KLINICZNE

Objawy kliniczne MTM zależą od lokalizacji guza pierwotnego:

- oczodół → zez, zwężenie szpary powiekowej, wytrzeszcz gałki ocznej, obrzęk spojówki gałkowej, zaczerwienienie powiek;
- głowa/szyja → objawy niespecyficzne, imitujące przewlekły stan zapalny, zaburzenia połykania (dysfagia), zespół Hornera. Nowotwory występujące w tej lokalizacji w 50% umiejscowione są okołooponowo;
- ucho środkowe → krwawienia, niedrożność przewodu słuchowego, niedosłuch, przewlekły stan zapalny z odczynem ropnym w zajętej okolicy, obwodowe porażenie nerwu twarzowego;
- jama nosowo-gardłowa → objawy zapalenia zatok przynosowych, ból, zaburzenia połykania. Charakterystyczna jest obecność ropnej lub krwistej wydzieliny w obrębie jamy nosowo-gardłowej;
- kanał kręgowy/podstawa czaszki → objawy naciekania opon, rdzenia kręgowego i nerwów czaszkowych (ból głowy, wymioty, objawy nadciśnienia śródczaszkowego, porażenia nerwowe);
- pęcherz moczowy → nawracające infekcje dróg moczowych, krwinkomocz i krwimocz, objawy obturacji dróg moczowych. W przypadku tej lokalizacji często dochodzi do nacieczenia okolicznych węzłów chłonnych przez nowotwór;
- gruczoł krokowy → zaburzenia w oddawaniu moczu (parcie na mocz, trudności w rozpoczęciu mikcji), zaparcia. Często w momen-

cie rozpoznania guzów w tym umiejscowieniu stwierdza się obecność przerzutów odległych;

- macica/pochwa → zaparcia i zaburzenia w oddawaniu moczu, charakterystyczna śluzowo-krwista wydzielina z pochwy, wypadające groniaste masy ze światła tego narządu;
- najądrze/jadro → bezboleśnie powiększająca się moszna. Często w momencie rozpoznania można wykazać obecność przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych;
- kończyny → początkowo niebolesne uwypuklenia o niewyraźnych granicach, długo bezobjawowe, następnie dolegliwości bólowe oraz objawy związane z uciskiem nerwów obwodowych biegnących w bezpośrednim sąsiedztwie guza;
- guzy wzrastające w okolicy przykręgosłupowej powodują jednostronne zgrubienie tkanek miękkich wzdłuż kręgosłupa i objawy korzeniowe w przypadku ucisku na nerwy obwodowe;
- guzy ściany klatki piersiowej → asymetria z powodu uwypuklenia się patologicznej masy, objawy porażenia okolicznych nerwów;
- guzy zlokalizowane okołoodbytniczo → zaburzenia defekacji; zmiany często imitują ropnie i polipy omawianej okolicy.

Stwierdzenie wyżej wymienionych objawów, zwłaszcza przy jednostronnym charakterze nieprawidłowości, powinno być podstawą do wdrożenia natychmiastowej diagnostyki pod kątem potwierdzenia lub wykluczenia choroby nowotworowej.

## DIAGNOSTYKA

Zarówno diagnostyka, jak i leczenie MTM wymagają działania kompleksowego i wielodyscyplinarnego. Z tego też powodu istotne jest, aby dzieci z podejrzeniem nowotworu były zawsze kierowane do specjalistycznych pediatrycznych ośrodków onkologicznych, w których możliwe jest przeprowadzenie szybkiej i pełnej diagnostyki oraz włączenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Diagnostyka wstępna – przed biopsją/zabiegiem pierwotnym powinna uwzględniać przede wszystkim badania niezbędne do przeprowadzenia oceny aktualnego stanu choroby nowotworowej: badania obrazowe (TK/MRI o wysokiej rozdzielczości, USG, scyntyografię kości), ocenę mielogramu/trepanobiopsji szpiku. Badania te mają ocenić: lokalizację guza pierwotnego, w tym jego stosunek do naczyń i nerwów – T-Status, ocenę węzłów chłonnych – N-Status, obecność przerzutów – M-Status, histologiczny podtyp guza. Kluczową kwestią jest

określenie stadium klinicznego zaawansowania choroby (IRS) – stąd ogromna rola chirurga (wykonanie zabiegu i jego dokumentacja) oraz histopatologa oceniającego pobrany materiał.

Część badań należy wykonać fakultatywnie, zależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego i podejrzenia przerzutów, np.: ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego w lokalizacji okołooonowej i przykręgosłupowej, PET (PET/TK, PET/MR). Badanie PET może mieć znaczenie, zwłaszcza jeśli zostanie wykonane w ramach początkowej diagnostyki stadium (znana jest wówczas wyjściowa aktywność metaboliczna mięsaka) – w takim wypadku może służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie i ew. wczesnego wykrywania wznowy.

## ZABIEG CHIRURGICZNY PIERWOTNY I ODROZCZONY. BIOPSJA OPERACYJNA GUZA

Zawsze powinno dążyć się do weryfikacji histopatologicznej guza, nawet jeśli na podstawie badań obrazowych podejrzewa się zmianę łagodną.

Biopsja powinna być przeprowadzana zawsze w porozumieniu z chirurgiem, który w przyszłości będzie wykonywał zabieg radykalny.

Planując dostęp biopcyjny, należy uwzględnić przebieg cięcia, które zostanie zastosowane do zabiegu usunięcia guza. Dostęp biopcyjny powinien stanowić fragment takiego cięcia. Powinno się również unikać preparowania w sąsiedztwie pęczków naczyniowo nerwowych. Nadal do pełnej diagnostyki lepiej stosować zasady otwartej nacięciowej biopsji chirurgicznej niż punkcji *tru-cut* lub punkcji cienkoigłowej. Biopsja wycięciowa, czyli usunięcie guza bez wiedzy o jego naturze, jest dozwolona tylko w bardzo powierzchownych guzkach zlokalizowanych w łatwym chirurgicznie polu. Nie może być okaleczająca, a w przypadku niedostatecznego marginesu tkanki zdrowej musi stwarzać możliwość do powtórzenia wycięcia.

Biopsje guza warto połączyć z biopsją węzła wartowniczego wszędzie, gdzie jest to możliwe, a zwłaszcza w lokalizacjach kończynowych. Taki węzeł może być zidentyfikowany drogą limfoscyntigrafii i/lub drogą podania barwnika. Jest to najpewniejsza i najmniej obciążająca dla pacjenta metoda określająca stan węzłów chłonnych. Przyjmuje się, że jeśli pierwszy na drodze przerzutowania regionalny węzeł chłonny (= węzeł wartownik) jest zajęty chorobą, to całą grupę tych węzłów należy traktować jako zajęte i stosownie do tego prowadzić leczenie.

Konieczne jest pobranie materiału do oceny histopatologicznej oraz właściwe zabezpieczenie świe-

zo mrożonego materiału dla badań cytogenetycznych i genetyki molekularnej

## DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA I MOLEKULARNA

Diagnostyka histopatologiczna guzów tkanek miękkich obejmuje ocenę wstępną materiału z biopsji guza (preferowany wycinek lub oligobiopsja) i rozszerzoną diagnostykę z zastosowaniem badań immunohistochemicznych (IHC) i genetycznych. W kolejnym etapie, po wstępnej chemioterapii i wycięciu guza resztkowego, dokonuje się oceny regresji utkania nowotworowego, pozostałości żywego utkania nowotworowego, radykalności wycięcia guza (ocena marginesu).

Pobrane przez chirurga materiał z guza powinien jak najszybciej trafić do pracowni patomorfologicznej. Są to: wycinek tkankowy i/lub preparaty odbitkowe zabezpieczone w zbuforowanym roztworze 10% formaliny w objętości co najmniej 10-krotnie większej od pobranej objętości z guza oraz, jeśli to możliwe, świeży materiał i/lub preparaty odbitkowe do badań genetycznych. Materiał z nowotworu nie powinien być utrwalany w zbuforowanym roztworze 10% formaliny dłużej niż 12-24 godz., następnie powinien być zatopiony w niskotopliwej parafinie. Krąg diagnostyczny guza jest ustalany po wstępnej ocenie immunohistochemicznej H&E. Preparaty odbitkowe do badań genetycznych są utrwalane w mieszaninie lodowatego kwasu octowego i metanolu. W celu zabezpieczenia materiału tkankowego do izolacji RNA świeży wycinek z guza powinien być zamrożony w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ .

We wstępnej diagnostyce immunohistochemicznej (IHC), począwszy od guzów drobnookrągłokomórkowych poprzez bardziej różnicujące się czy wykazujące cechy różnicowania histogenetycznego, stosuje się odpowiednio dobrane panele surowic do badań IHC dostępne dla poszczególnych grup guzów. Dla oznaczenia proliferacji komórek nowotworu wykonywany jest odczyn Ki-67.

W diagnostyce IHC stosuje się szeroki panel surowic, które pomagają przede wszystkim w ustaleniu bądź potwierdzeniu rozpoznania i przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej. Należą do nich: Ki-67 (marker proliferacji), panel cytokeratyn z najczęściej stosowanymi: CK AE 1/3, CK5, CK7, CK8, CK18, CK20, EMA (*epithelial membrane antigen*), SMA (*smooth muscle antigen*), MSA (*muscle specific actin*), CaldesmonH, Vimentin, Desmin, MyoD1 (MYF3), Myogenin (MYF 4), WT1, NSE (*neurone specific enolase*), S-100P (S-100 Protein), GFAP (*glial fibrillary acidic protein*), PGP9.5 (*product gene protein 9.5*), NB84,

Chromogranin A, Synaptophysine, CD56 (*neural adhesion molecule* – NCAM), CD57 (Leu7), CD34, CD31, CD99, FLI-1, VEGF, ERG, INI-1, beta-catenin, CD30, LCA (*leucocyte common antigen*), Melan A, Melanosome HMB45, CD246 (ALK), Hepatocyte, Glipican 3, Podoplanina (D2-40), CD10, p53, p63, TLE-1, CEA (*csrcinoembryonal antigen*), MDM2, MUC-4, STAT6, Er (*estrogene receptor*), PR (*progesterone receptor*), CD68, Calponin, Her-2, CD44.

W opisie wyniku badania, oprócz typu histologicznego guza (zgodnie z klasyfikacją WHO) i jego właściwościami, w tym postaci: wrzecionowatomórkowej, drobnokomórkowej, nabłonkowej, pleomorficznej, myksoidnej, litej, niemożliwej do jednoznacznego określenia, opisywana jest obecność/brak martwicy utkania oraz stopień złośliwości histologicznej utkania guza (*grade* – G) [14].

W ocenie materiału operacyjnego opisuje się marginesy chirurgiczne, podając największy i najmniejszy margines w linii cięcia chirurgicznego lub jego brak. Obecność utkania nowotworowego w linii cięcia określa się jako R0 – brak komórek nowotworowych, R1 – obecność mikroskopowa, R2 – obecność makroskopowa. W utkaniu guza, marginesie lub poza guzem jest zaznaczana także obecność zatok z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych i/lub żylnych oraz dodatkowe cechy morfologiczne jak zwapnienia, bliznowacenie, martwica.

Załączniki do raportu synoptycznego (zgodnie z zaleceniami standardów nowotworów PTP i klasyfikacją MTM tkanek miękkich wg WHO) zawierają histologiczne typy guzów tkanek miękkich – złośliwych i o granicznej złośliwości – zgodnie z klasyfikacją WHO 2013:

1. Nowotwory tkanki tłuszczowej.
2. Nowotwory tkanki włóknistej, z fibroblastów i miofibroblastów.
3. Nowotwory fibrohistiocytarne.
4. Nowotwory tkanki mięśniowej gładkiej.
5. Nowotwory z komórek okołonaczyniowych.
6. Nowotwory mięśni poprzecznie prążkowanych.
7. Guzy naczyniowe.
8. Nowotwory z tkanki chrzęstnej i kostnej.
9. Nowotwory podścieliskowe.
10. Guzy nerwów obwodowych.
11. Nowotwory o nieustalonym różnicowaniu.
12. Mięśaki niezróżnicowane, niesklasyfikowane.

Badanie stopnia zróżnicowania guza wg klasyfikacji FNCLCC jest oparte na ocenie aktywności mitotycznej komórek guza, rozległości martwicy oraz ocenie stopnia histologicznej dojrzałości nowotworu. Każdy z parametrów oceniany w kategorii: stopnia dojrzałości nowotworu (skala 1-3), aktywności mitotycznej (skala 1-3) rozległości martwicy (skali 0-2). Ocena

pozwała na wyróżnienie trzech grup mięsaków o następujących stopniach złośliwości:

- stopień 1 (*grade 1*): suma punktów – od 2 do 3;
- stopień 2 (*grade 2*): suma punktów – 4 lub 5;
- stopień 3 (*grade 3*): suma punktów – od 6 do 8.

Nie zaleca się oceny stopnia zróżnicowania w przypadku następujących mięsaków: złośliwy nowotwór osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, zarodkowy i pęcherzykowy (*embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma*), mięsak naczyniowy (*angiosarcoma*), chrzęstniakomięsak śluzowaty pozaszkieletowy (*extraskkeletal myxoid chondrosarcoma*), mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (*alveolar soft part sarcoma*), mięsak jasnokomórkowy (*clear cell sarcoma*) i mięsak nabłonkowy (*epitheliod sarcoma*) (wg Guillou i wsp.: *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 350-362, zmodyfikowany, *American Society of Clinical Oncology* 2003).

W przypadku niektórych nowotworów wprowadza się zamiast stopnia (G) pojęcie *low grade* lub *high grade*, co w pewnym sensie daje informację co do stopnia zróżnicowania i dojrzałości utkania, np. *low grade* MPNST lub *high grade* MPNST.

Stopień zaawansowania nowotworu opisujemy zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji *AJCC Cancer Staging*.

## BADANIA MOLEKULARNE

W świetle współczesnego stanu wiedzy wykonanie badań cytogenetycznych i molekularnych jest konieczne do ustalenia rozpoznania poszczególnych typów mięsaków tkanek miękkich (tab. II).

## TERAPIA

Leczenie MTM jest złożone, opiera się na kojarzeniu terapii systemowej – chemioterapii oraz metod kontroli lokalnej – chirurgii i/lub radioterapii. Sposób i czas realizacji poszczególnych procedur zależy od czynników rokowniczych, do których należą: typ histologiczny guza, jego wielkość, lokalizacja i stosunek do narządów sąsiednich, wiek pacjenta, rodzaj i radykalność pierwotnego zabiegu chirurgicznego, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych oraz obecność ewentualnych przerzutów odległych. Decyzje o rodzaju terapii i jej kolejności podejmuje interdyscyplinarny zespół specjalistów (onkolog dziecięcy, chirurg dziecięcy, radioterapeuta, radiolog).

U większości chorych z MTM konieczne jest zastosowanie wielolekowej chemioterapii w począt-

kowej fazie leczenia (chemioterapia neoadiuwantowa), w celu redukcji masy guza pierwotnego oraz eliminacji istniejących mikro- i makroprzerzutów. Zmniejszenie wielkości guza pierwotnego pod wpływem chemioterapii wstępnej stwarza szansę wykonania odroczonego radykalnego zabiegu chirurgicznego. W przypadku przeprowadzenia radykalnego leczenia operacyjnego (tj. resekcji R0, ew. R1) w początkowej fazie terapii onkologicznej większość chorych wymaga leczenia uzupełniającego, tj. chemioterapii adiuwantowej i/lub radioterapii lokalnej.

## Chemioterapia

Programy chemioterapeutyczne wykorzystywane w leczeniu dzieci z MTM oparte są na zastosowaniu kombinacji cytostatyków: winkrystyny, aktynomycyny-D, ifosfamidu, cyklofosfamidu, adriamycyny, epirubicyny, karboplatyny, etopozydu, a także topotekanu. Dla pacjentów z *angiosarcoma* wprowadzono dodatkowo paklitaksel. W przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie próbuje się chemioterapii z udziałem irynotekanu, topotekanu, gemcytabiny, decotakselu. U dzieci z rozszanymi postaciami MTM (stadium IV) wprowadza się leczenie podtrzymujące. W grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka rola chemioterapii podtrzymującej jest obecnie oceniana w randomizowanym w programie CWS-2007.

Polska uczestniczy od 1991 r. w europejskim programie terapeutycznym Grupy CWS. Aktualnie stosowany jest protokół CWS-SoTiSar, CWS-2007 – dla pacjentów wysokiego ryzyka (randomizacji podlega kwestia leczenia podtrzymującego remisję). Terapia dostosowana do grup ryzyka oraz postępowanie w szczególnych sytuacjach klinicznych zostały przedstawione w CWS-Guidance 2014. W czasie przeprowadzania radioterapii zaleca się podanie przynajmniej 1-2 cykli chemioterapii z udziałem winkrystyny i ifosfamidu, z pominięciem antracyklin i aktynomycyny-D. Pominięte w czasie radioterapii dawki antracyklin należy uzupełnić w terminie późniejszym.

## Terapia lokalna

Taktyka postępowania chirurgicznego w leczeniu mięsaków jest precyzyjnie określona. Zabiegi operacyjne mogą być wykonywane jako pierwszy etap leczenia, po chemioterapii, a niekiedy po chemio- i radioterapii. Pierwotny zabieg operacyjny musi spełniać dwa zasadnicze warunki – ma doprowadzić do doszczętnego usunięcia guza bez okaleczenia pa-

**Tabela II.** Charakterystyka cytogenetyczna i molekularna mięsaków tkanek miękkich, wykaz dostępnych testów metodą FISH**Table II.** Cytogenetic and molecular characteristics of soft tissue sarcomas, list of available FISH tests

Postać histologiczna guza	Aberracja cytogenetyczna	Markery molekularne, w większości przyp. geny fuzyjne	FISH z użyciem sondy typu <i>break apart probes</i>
<i>Alveolar soft part sarcoma</i>	t(X;17)(p11;q25) TFE3-ASPL	TFE3-ASPL	
<i>Angiomatoid fibrous histiocytoma</i>	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	FUS-ATFI EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1	
<i>Extraskeletal myxoid Chondrosarcoma</i>	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	EWS-NR4A3 TAF2N-NR4A3 TCF13-NR4A3	
<i>Clear cell sarcoma</i>	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1	EWSR1
<i>Desmoplastic small round cell tumor</i>	t(11;22)(q13;q12)	EWSR1-WT1	EWSR1
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	Chromosom pierścieniowy t(17;22)(q21;q13)	COL1A1-PDGFB	
<i>Ewing sarcoma</i>	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) inv(22)(q12;q12) t(16;21)(p11;q22)	EWSR1-ERG EWSR1-ERG EWSR1-FEV EWSR1-ETV1 EWSR1-E1AF EWSR1-ZSG FUS-ERG	EWSR1
<i>Fibrosarcoma infantile</i>	t(12;15)(p13;q26)	ETV6-NTRK3	
<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i>	(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13)	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK RANB2-ALK	ALK
<i>Leiomyosarcoma</i>	Złożone aberracje, często z delecją 1p		
<i>Liposarcoma</i>			
<i>Well-differentiated</i>	Chromosom pierścieniowy i markerowy	Amplifikacja MDM2 i CDK4	Amplifikacja MDM2
<i>Myxoid/Round cell</i>	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	TLS-DDIT3 EWSR1-DDIT3	
<i>Pleomorphic</i>	Complex		CHOP (DDIT3)
<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>	t(7;16)(q13;q12)	FUS-CREB3L	FUS
<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>	Złożone aberracje		
<i>Myxofibrosarcoma</i>	Chromosom pierścieniowy		
<i>Rhabdoid tumor</i>	Delecja 22q	Inaktywacja INI1	
<i>Rhabdomyosarcoma</i>			
<i>Alveolar</i>	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(2;2)(q35;p23)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A PAX3-NCOA1 PAX3-AFX	FOXO1
<i>Embryonal</i>	Trisomie 2q, 8 i 20	Utrata heterozygotyczności 11p15	
<i>Synovial sarcoma</i>			
<i>Monophasic</i>	t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4	SYT (SS18)
<i>Biphasic</i>	t(X;18)(p11;q11)	Głównie SS18-SSX1	

pacjenta. Jeśli jest to niemożliwe, leczenie należy rozpocząć od chemioterapii. Wyjątkiem są mięsaki chemo- i radiooporne, ale nawet w tej grupie u części dzieci obserwuje się korzystną reakcję na chemioterapię, zatem niejednokrotnie, po zespołowej wnikliwej ocenie sytuacji klinicznej pacjenta i możliwości terapeutycznych, warto podjąć taką próbę.

Operacje wykonywane po chemioterapii powinny również być zarówno doszczętne, jak i nieokaleczające, jednak nie zawsze jest to możliwe. Kiedy mimo leczenia wstępnego nie można spełnić tych kryteriów, należy zespołowo ocenić możliwości uzyskania regresji guza drogą kontynuacji chemioterapii, jej modyfikacji lub zastosowania radioterapii. Jeśli nadal nie jesteśmy w stanie poprawić warunków operacyjnych, dozwolone stają się operacje okaleczające, a jedynym priorytetem staje się ratowanie życia. Nawet taki rodzaj operacji powinien zakładać pozostawienie najlepszych bezpiecznych onkologicznie warunków do jednoczasowych lub odroczonego zabiegów rekonstrukcyjnych. Ta dziedzina chirurgii czyni w ostatnich latach wielkie postępy.

Chirurgia ma również swój udział w leczeniu rozsiewu przerzutowego, zarówno regionalnego (węzły chłonne), jak i systemowego (przerzuty odległe). Operacje usunięcia takich ognisk mają jednak sens w dwóch sytuacjach:

1. Jeśli chcemy przekonać się, czy w pierwotnych ogniskach przerzutowych pozostałych po chemioterapii i/lub radioterapii istnieje żywe utkanie nowotworowe, co jest postępowaniem diagnostycznym i nie musi polegać na radykalnym usunięciu wszystkich zmian.
2. Jeśli doszło do znaczącej regresji wielkości i liczby ognisk przerzutowych i możliwe jest ich doszczętne usunięcie, to taki zabieg może poprawić rokowanie. Zawsze jednak należy rozważyć, czy w tej sytuacji lepsze będzie zastosowanie radioterapii lub jej skojarzenie z operacją, czy też sam zabieg chirurgiczny. Zabiegi ostatniej szansy na ogniskach przerzutowych lub guzie pierwotnym w progresji niemal nigdy nie poprawiają sytuacji pacjenta i poza nielicznymi wyjątkami są przeciwwskazane.

Chociaż nie ma wielu danych na temat roli chirurgii w leczeniu wznów mięsaków, to przyjmuje się, że operacje wznowy lokalnej tego nowotworu rządzą się podobnymi zasadami jak zabiegi pierwotne. Pamiętajmy jednak, że nacisk kładzie się wówczas na przeżycie, a nie funkcję i dozwolone są operacje okaleczające – zawsze jednak za cenę uzyskania radykalności. Wznowa w progresji niemal z reguły nie jest dobrym celem dla chirurga i najpierw należy dążyć do uzyskania odpowiedzi na leczenie systemowe. Warto też

pamiętać, że im później dochodzi do wznowy, tym większe szanse na wyleczenie ma pacjent.

Złożoność zagadnień chirurgicznych dotyczących leczenia mięsaków i ich ewolucja sprawiają, że tym problemem zajmuje się niewiele najbardziej doświadczonych i najlepiej wyposażonych ośrodków onkologii chirurgicznej u dzieci. Jest to sytuacja pożądana, gdyż w istocie pacjent trafia do miejsca zaznajomionego i przygotowanego do walki z jego chorobą.

## Radioterapia

Radioterapia ogniska pierwotnego jest zalecana u większości pacjentów z rozpoznaniem mięsaka tkanek miękkich, z wyjątkiem mięsaka prążkowanokomórkowego zarodkowego po radykalnym zabiegu operacyjnym (resekcji R0 i w niektórych określonych przypadkach resekcji R1). Dzieci z guzami typu *non-RMS*, po mikroskopowo radykalnej resekcji zmiany nowotworowej również nie wymagają radioterapii po leczeniu chirurgicznym (chorzy z grupy niskiego ryzyka/grupa guzów *non-RMS*).

Pacjenci w IV stadium są zasadniczo leczeni chemioterapią, ale radioterapia może zostać zastosowana w terapii ogniska pierwotnego oraz zmian przerzutowych. Decyzja co do zastosowania radioterapii zależy od lokalizacji, objawów i odpowiedzi na leczenie systemowe.

U pacjentów z przerzutami do płuc można rozważyć napromienianie całych płuc, w przypadku rozsiewu do jamy brzusznej można zastosować radioterapię na obszar całej jamy brzusznej.

Obszar napromieniany obejmuje zakres guza pierwotnego sprzed chemioterapii/zabiegu operacyjnego z marginesem 0,5-2 cm. Jest on uzależniony od lokalizacji guza.

Zakres dawek stosowanych w leczeniu mięsaków tkanek miękkich u dzieci wynosi 36-54 Gy.

Wysokość dawki zależy od podtypu histopatologicznego, lokalizacji i odpowiedzi na leczenie systemowe.

Szczegółowe wytyczne dotyczące radioterapii mięsaków tkanek miękkich w poszczególnych lokalizacjach są dostępne w *CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults*.

W leczeniu mięsaków tkanek miękkich u dzieci zastosowanie mają techniki konformalne (3D, IMRT), które pozwalają na ograniczenie dawek w narządach krytycznych.

Z uwagi na rozkład dawki promieniowania protonoterapia może mieć szczególne zastosowanie w mięsakach głowy i szyi. W badaniach dozyme-

trycznych stwierdzono, że dzięki tej technice można osiągnąć niższe dawki w narządach krytycznych w sąsiedztwie guza. Aktualnie nie ma jeszcze badań porównujących odległe następstwa radioterapii po leczeniu techniką IMRT i protonami. Z badań wynika, że wyniki kontroli miejscowej są porównywalne przy zastosowaniu obu metod.

Brachyterapia może mieć zastosowanie w wybranych przypadkach mięsaków układu moczowo-płciowego.

U pacjentów w wieku poniżej 4 lat, czasem również u dzieci starszych, realizacja radioterapii jest związana z koniecznością znieczulenia ogólnego przed każdą ekspozycją.

## TERAPIA W ROZSIANEJ POSTACI CHOROBY

Wyniki chorych w rozsianej postaci choroby nadal są niezadawalające. EFS wynosi ok. 20-30%. Aktualne leczenie obejmuje zastosowanie chemioterapii wg schematu CEVAIE. W guzach dobrze reagujących na leczenie cytostatyczne rozważa się zabiegi odroczone i/lub napromienianie zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów. W protokole CWS-96 intensyfikowano chemioterapię podwójną megachemioterapią z udziałem CYC/Thiotepa i Melphalanu/VP16 z autologiczną transplantacją komórek macierzystych hematopoetycznych, nie uzyskując żadnej poprawy po wysokodawkowanej chemioterapii w całej grupie badanych. Zdecydowanie lepsze wyniki osiągnęli pacjenci, którzy otrzymywali doustne leczenie podtrzymujące (OS 0,52 vs OS 0,15). Podobne wyniki uzyskała grupa amerykańska *Children Oncology Group* (COG), która również odstąpiła od tej procedury. Allogeniczne przeszczepianie komórek macierzystych hematopoetycznych także nie poprawiło rokowania w tej grupie pacjentów.

U pacjentów z IV stadium zaawansowania choroby istotne znaczenie ma liczba oraz miejsce występowania zmian przerzutowych. Najbardziej niekorzystne wyniki leczenia obserwuje się w grupie chorych z mnogimi przerzutami, z zajęciem szpiku i kości, zwłaszcza u dzieci z niekorzystną histologią MTM i w wieku powyżej 10. r.ż.

## MONITOROWANIE LECZENIA

W trakcie leczenia onkologicznego należy wykonywać kontrolne badania laboratoryjne monitorujące stan wydolności narządów i badanie USG guza/ew. łoży po guzie, jeżeli zmiana nowotworowa znajdowała się w zakresie tej techniki badania. Przed każdym

podaniem antracyklin zaleca się wykonanie badania USG serca. Przed zastosowaniem ifosfamidu konieczna jest ocena wydolności nerek.

Po zakończeniu 3. bloku chemioterapii terapii (9. tydzień) w przypadku guzów nieusuniętych pierwotnie należy ocenić odpowiedź na leczenie w celu określenia dalszego postępowania terapeutycznego (ocena stopnia regresji objętości guza, oparta na badaniu TK/MRI). Protokół rekomenduje wykonanie oceny reakcji na leczenie również w 18. tygodniu terapii. W zależności od wyjściowych wyników badań mogą zaistnieć wskazania do przeprowadzenia dodatkowych testów kontrolnych (w wyżej wymienionych punktach czasowych), m.in. takich jak ocena szpiku u pacjentów z wyjściowym rozsiewem choroby nowotworowej do szpiku.

U pacjentów po orchidektomii należy wykonywać badanie USG jamy brzusznej/miednicy mniejszej przy każdej rutynowej kontroli co 3-4 miesiące (szybkie wykrywanie ew. zmian meta), w przypadku podejrzenia wznowy węzłowej należy wykonać również TK lub MRI jamy brzusznej/miednicy mniejszej.

## NASTĘPSTWA LECZENIA

Intensyfikacja programów terapeutycznych przyczyniła się do poprawy wyników leczenia MTM. Należy się jednak liczyć z powiększaniem się grupy pacjentów wykazujących tzw. późne objawy uboczne po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego.

Należą do nich powikłania:

- nefrologiczne – nefropatia – po zastosowaniu alkaloidów, pochodnych platyny, radioterapii;
- kardiologiczne – kardiomiopatia – po leczeniu z udziałem antracyklin;
- polineuropatia – zwykle przejściowa – po alkaloidach *vinca rosea*, po wysokich dawkach ifosfamidu;
- uszkodzenie słuchu – pochodne platyny;
- endokrynologiczne – alkaloidy *vinca rosea*, radioterapia;
- deformacje układu kostnego – rozległe zabiegi operacyjne, radioterapia;
- zaburzenia wentylacji, zwłóknienie tkanki płucnej – po radioterapii, karboplatynie, bleomycynie;
- wtórne/drugie nowotwory.

Bardzo ważne jest opracowanie zasad przekazywania byłych pacjentów pediatrycznych po zakończonym leczeniu z powodu choroby nowotworowej pod opiekę lekarzy internistów, endokrynologów, ginekologów, ortopedów itp. zaznajomionych z długoterminowymi konsekwencjami leczenia onkologicznego.

## PERSPEKTYWY

Aktualnie w ośrodkach onkologicznych przede wszystkim amerykańskich, ale także europejskich, badanych jest wiele nowych metod i leków, z udziałem szerepcionek przeciwko komórkom nowotworowym, przeciwciał wykorzystywanych w immunoterapii celowanej (np. ukierunkowanych na CTLA-4, PD1 i PDL1), które mają hamować szlaki transdukcji sygnałów białek fuzyjnych.

Tylko kilka nowych leków, wśród nich: pazopanib (Votrient) – inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGFR) -1, -2 i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), przeciwciała przeciwko receptorowi alfa-płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) – Olaratumab (Lartruvo) oraz trabektyna (Yondelis) – związek powodujący zaburzenia cyklu komórkowego, zostały do tej pory zatwierdzone

do stosowania w określonych podtypach zaawansowanych MTM u dorosłych.

Młodzi pacjenci z zaawansowaną pierwotną lub nawracającą postacią choroby, niewykazującą odpowiedzi na leczenie mogą zostać włączeni do badań II-III fazy, na podstawie cech molekularnych guza i ukierunkowanych eksperymentalnie metod terapii. Dla takich chorych powstał nowy projekt INFORM (*Individualized Therapy For Relapsed Malignancies in Childhood*), który został zainicjowany przez DKFZ (*Deutsches Krebsforschungszentrum* – Niemieckie Centrum Badań nad Rakiem) i GPOH (*Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie* – Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej) w celu indywidualnej analizy molekularnej komórki nowotworowej pacjenta i stworzenia wstępnych wyników dla indywidualnej ukierunkowanej terapii celowanej, a także dla przyszłych badań klinicznych w określonych podtypach histopatologicznych guzów litych u dzieci.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ben Arush M., Minard-Colin V., Mosseri V. i wsp.: Does aggressive local treatment have an impact on survival in children with metastatic rhabdomyosarcoma? *Eur J Cancer* 2015; 51 (2): 193-201.
2. Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group CWS, Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe CWS der GPOH CWS-Register SoTiSaR: a Registry for soft tissue sarcoma and other soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults. Version 1.4.1. from 24.05.2014.
3. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG. 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.
4. Dabbs D.J.: Diagnostic immunohistochemistry. Theranostic and genomic applications, wyd. 5. Elsevier, Philadelphia 2018.
5. Dantonello T.M., Int-Veen C., Harms D. i wsp.: Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1446-1455.
6. Amin M.B. (red.): AJCC Cancer Staging Manual, wyd. 8. AJCC and Springer, Cham 2017.
7. Kazanowska B., Węclawek-Tompol J. Mięśaki tkanek miękkich. [W:] Krzakowski M., Warzocha K. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, t. 3. Via Medica, Gdańsk 2013: 1124-1149.
8. Klingebiel T., Boos J., Beske F. i wsp.: *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 739-745.
9. Million L., Anderson J., Breneman J. i wsp.: Influence of noncompliance with radiation therapy protocol guidelines and operative bed recurrences for children with rhabdomyosarcoma and microscopic residual disease: a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (2): 333-338.
10. Raney R.B., Anderson J.R., Brown K.L. i wsp.: Treatment results for patients with localized, completely resected (Group I) alveolar rhabdomyosarcoma on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) protocols III and IV, 1984-1997: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (4): 612-616.
11. Vasef M.A., Auerbach A. (red.): Diagnostic pathology. Molecular oncology. Elsevier, Philadelphia 2016.
12. Putnam A.R., Thompson K.S., Wallentine J.C. i wsp.: Diagnostic pathology. Pediatric neoplasms, wyd. 2, Elsevier, Philadelphia 2018.
13. Standardy nowotworów PTP (online).
14. Vern-Gross T.Z., Indelicato D.J., Bradley J.A. i wsp.: Patterns of failure in pediatric rhabdomyosarcoma after proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96 (5): 1070-1077.

### Adres do korespondencji:

**Prof. dr hab. n. med. BERNARDA KAZANOWSKA**

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław tel.: 71 733 27 00, faks: 71 733 27 09 e-mail: b.kazanowska@mypost.pl