

Rozsiana postać mięsaków tkanek miękkich u dzieci – wyzwanie dla onkologii pediatricznej. Wieloośrodkowa analiza retrospektywna Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych

Bernarda Kazanowska¹, Adam Reich², Grażyna Wróbel¹, Anna Balcerska³, Walentyna Balwiercz⁴, Jerzy Bodalski⁵, Agnieszka Dłużniewska⁴, Elżbieta Drożyńska³, Krzysztof Kątski⁶, Jerzy Kowalczyk⁶, Andrzej Kurylak⁷, Michał Matysiak⁸, Jarosław Peregud-Pogorzelski⁹, Magda Rychłowska¹⁰, Barbara Sopyło⁸, Dariusz Stencel¹¹, Beata Szewczyk⁵, Jacek Wachowiak¹¹, Maria Wieczorek¹², Wojciech Woźniak¹⁰, Mariusz Wysocki⁷, Alicja Chybicka¹

Wprowadzenie. Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są heterogenną histologicznie i klinicznie grupą złośliwych guzów litych, stanowiącą około 5% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych co roku u dzieci i młodzieży w Polsce. Mimo iż w ostatnich latach obserwuje się znaczący postęp w terapii MTM u dzieci, nadal istotnym problemem pozostaje stratyfikacja i leczenie pacjentów z przerzutami. Celem obecnej pracy było przedstawienie 12-letniego doświadczenia Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych (PPGGL) w leczeniu dzieci chorujących na rozsianą postać MTM.

Materiał i metoda. Wszyscy włączeni do analizy pacjenci byli leczeni w 11 ośrodkach PPGGL w latach 1991-2002. Dzieci leczone były według protokołów SIOP-MMT-91 (23 pacjentów) oraz CWS-96 (35 pacjentów). Wiek badanych wahał się od 1 do 217 miesięcy. U 4 pacjentów rozpoznano niezróżnicowanego mięsaka prążkowanokomórkowego (RMS), u 23 postać embrionalną RMS, u 18 postać pęcherzykową RMS, u 9 pierwotnego guza neuroektodermalnego, u 1 pozakostnego mięsaka Ewinga i u 2 mięsaka maziówkowego. Najczęstszą lokalizacją przerzutów były pozaregionalne węzły chłonne oraz płuca. Mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów wynosiła 36 miesięcy (zakres 22-118 miesięcy), natomiast dla pacjentów, którzy nadal żyją, 35 miesięcy (zakres 25-118 miesięcy).

Wyniki. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń wynosiło 0,26, natomiast 5-letnie przeżycia całkowitego 0,33. Remisję całkowitą uzyskało 37 pacjentów (63,8%). Wykazano istotnie lepsze przeżycie w grupie pacjentów leczonych wg protokołu CWS-96 w porównaniu z SIOP-MMT-91 ($p < 0,005$). Ponadto dokonano oceny rokowania w zależności od rozpoznania, wieku pacjentów oraz lokalizacji i liczby przerzutów. Chociaż żaden z analizowanych parametrów samodzielnie nie wpływał w istotny sposób na przeżycie, to zaobserwowano, iż pacjenci z postacią embrionalną RMS, poniżej 10 roku życia oraz z pojedynczymi przerzutami, z wyjątkiem przerzutów do kości i szpiku, mieli istotnie większą szansę na wyleczenie, niż pozostali pacjenci, jeśli analizowano wszystkie te parametry jednocześnie ($p = 0,03$).

Wnioski. Z uwagi na fakt, iż pacjenci z przerzutowymi mięsakami nie stanowią jednorodnej grupy pod względem rokowania, konieczne jest opracowanie nowego systemu stratyfikacyjnego dla tej grupy chorych. W przypadku pacjentów z bardzo złą prognozą należy dążyć do opracowania nowszych, bardziej skutecznych metod postępowania leczniczego.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, przerzuty, leczenie, wyniki, dzieci

¹ Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej
AM we Wrocławiu

² Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
AM we Wrocławiu

³ Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii
AM w Gdańsku

⁴ Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej
UJ w Krakowie

⁵ Klinika Chorób Dzieci
UM w Łodzi

⁶ Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej
AM w Lublinie

⁷ Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
AM w Bydgoszczy

⁸ Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
AM Warszawie

⁹ Klinika Chorób Dzieci
PAM w Szczecinie

¹⁰ Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

¹¹ Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej
AM w Poznaniu

¹² Centrum Pediatrii i Onkologii
w Chorzowie

Wstęp

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią około 5% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych co roku u dzieci i młodzieży w Polsce [1]. Liczba ta nie zmieniła się istotnie w ciągu kilku ostatnich lat, jako że mięsaki ciągle stanowią 1% wszystkich nowo rozpoznawanych nowotworów u osób dorosłych. Niestety u pacjentów z przerzutami stwierdzanymi w chwili rozpoznania choroby rokowanie pozostaje złe pomimo stosowania chemioterapii wielolekowej, radioterapii, nowoczesnych metod chirurgicznych, dodania nowych leków oraz intensyfikacji leczenia znanymi, aktywnymi lekami [2]. U dzieci z rozsiałą postacią MTM czas przeżycia bez objawów choroby i przeżycia całkowitego nadal pozostają niezadowolające.

Obecny system klasyfikacyjny mięsaków ciągle jeszcze nie został ostatecznie opracowany. Obejmuje heterogenną grupę złośliwych guzów litych. W przypadku nowszych systemów klasyfikacyjnych podejmowano starania, aby identyfikować nowotwory według komórek, z których pochodzą (tj. jako adipocytowe, miogenne, naczy-

niowe, neurogenne, fibroblastyczne, chondrocytowe, osteogenne i inne). Jednak czy rzeczywiście jest to przydatne w dłuższej perspektywie? Tuveson i Fletcher stwierdzili, że istnieją wyraźne różnice rozwoju klinicznego pomiędzy guzami miogennymi i niemiogennymi [3]. Określone stopnie złośliwości histologicznej w obrębie określonego podtypu – tłuszczakomięsaka – mają istotne znaczenie dla prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia, który wynosi 90% u pacjentów z guzami dobrze zróżnicowanymi, a 20% u pacjentów z tłuszczakomięsakami pleomorficznymi.

Z klinicznego punktu widzenia tę bardzo niejednorodną grupę nowotworów złośliwych dzieli się na 2 podgrupy zależnie od wrażliwości na leczenie. Ostatecznym wynikiem skuteczności leczenia jest przeżycie pacjenta. Wśród nowotworów chemiowrażliwych niektórzy autorzy [2] wymieniają mięsaka prążkowanokomórkowego (RMS) i nowotwory z rodziny guzów Ewinga (pozakostny mięsac Ewinga – EES i obwodowy guz neuroektodermalny – PNET) oraz mięsaka maziówkowego (SS). Pozostałe MTM opisuje się w większości jako guzy odporne na

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych

Charakterystyka	Pacjenci n (%)	SIOP-MMT-91 n (%)	CWS-96 n (%)
Wiek			
≤10 lat	23 (39,7)	10 (43,5)	13 (37,1)
>10 lat	35 (60,3)	13 (56,5)	22 (62,9)
Płeć			
chłopcy	32 (55,2)	12 (52,2)	20 (57,1)
dziewczynki	26 (44,8)	11 (47,8)	15 (42,9)
Histologia			
RMU	4 (6,9)	0 (0)	4 (11,4)
RME	23 (39,7)	13 (56,4)	10 (28,6)
RMA	18 (31,0)	7 (30,4)	11 (31,4)
PNET	9 (15,5)	1 (4,4)	8 (22,9)
EES	1 (1,7)	1 (4,4)	0 (0)
SS	3 (5,2)	1 (4,4)	2 (5,7)
Lokalizacja pierwotna			
oczodół	1 (1,7)	0 (0)	1 (2,8)
głowa/szyja okołooonowo	10 (17,2)	8 (34,8)	2 (5,7)
głowa/szyja nieokołooonowo	1 (1,7)	1 (4,4)	0 (0)
pęcherz moczowy/gruczoł krokowy	5 (8,6)	0 (0)	5 (14,3)
ukł. moczowo-płciowy bez pęcherza moczowego/gruczołu krokowego	6 (10,3)	3 (13,0)	3 (8,6)
kończyny	19 (32,8)	8 (34,8)	11 (31,4)
inne	16 (27,6)	3 (13,0)	13 (37,2)
Cecha guza (T)			
T1	8 (13,8)	5 (21,7)	3 (8,6)
T2	47 (81,0)	16 (69,6)	31 (88,6)
TX	3 (5,2)	2 (8,7)	1 (2,8)
Wielkość guza			
a (<5 cm)	10 (17,2)	4 (17,4)	6 (17,1)
b (≥5 cm)	45 (77,6)	18 (78,2)	27 (77,2)
x	3 (5,2)	1 (4,4)	2 (5,7)
Regionalne węzły chłonne			
N0	20 (34,4)	6 (26,1)	14 (40,0)
N1	27 (46,6)	14 (60,9)	13 (37,1)
NX	11 (19,0)	3 (13,0)	8 (22,9)

RMU – mięsac prążkowanokomórkowy niezróżnicowany, RME – mięsac prążkowanokomórkowy zarodkowy, RMA – mięsac prążkowanokomórkowy pęcherzykowy, PNET – prymitywny guz neuroektodermalny; EES – pozakostny mięsac Ewinga, SS – mięsac maziówkowy

chemioterapię i metody tej nie używa się na ogół jako leczenia pierwotnego rzutu w tej grupie pacjentów [2].

W niniejszej pracy przedstawiamy dwunastoletnie doświadczenia Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych (PPGGL), analizując stan zaawansowania klinicznego choroby, odpowiedź na leczenie i czynniki prognostyczne wpływające na przeżycie u dzieci z chemiowrażliwymi MTM w stadium IV. Badanie zostało podjęte w celu dokonania oceny wyników leczenia i zidentyfikowania czynników klinicznych mających znaczenie dla rokowania w postępowaniu u chorych na MTM z przerzutami odległymi.

Material i metoda

Pacjenci

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku poniżej 19 lat, diagnozowanych w 11 pediatrycznych ośrodkach onkologicznych należących do PPGGL, jeżeli w chwili zgłoszenia się na leczenie stwierdzono u nich potwierdzony histologicznie MTM z przerzutami odległymi. Rozpoznanie histologiczne było potwierdzane przez dwóch niezależnych histopatologów. Zakładano rozpoczęcie leczenia zgodnego z protokołem w ciągu 28 dni od wykonania pierwotnego zabiegu chirurgicznego (np. biopsji). Pacjentów leczono z zastosowaniem szeregu różnych metod, w tym operacyjnej, chemioterapii i radioterapii. Protokół leczenia zaplanowany dla 23 pacjentów obejmował schemat SIOPMMT-91 stosowany w latach 1991-1996 [4], a w przypadku 35 pacjentów – schemat CWS-96 stosowany w latach 1996-2002 [5]. Pacjenci leczeni według protokołu SIOP-MMT-91 otrzymywali w ramach chemioterapii karboplatynę, epirubicynę, winkrystynę, ifosfamid, aktynomycynę D i etopozyd. Odpowiedź na początkowe kursy leczenia cytostatycznego oceniano po 9 tygodniach jego stosowania i zalecano wykonywanie drugiego zabiegu operacyjnego w przypadku wykrycia pozostałości guza. U pacjentów z mikro- lub makroskopową pozostałością guza resztkowego równocześnie z chemioterapią rekomendowano radioterapię w dawce 40 Gy lub 54,5 Gy, metodą hyperfrakcjonowaną, przyspieszoną. U wszystkich pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami stosowano chemioterapię wysokodawkową melfalanem z następowym podaniem hematopoetycznych komórek progenitorowych szpiku lub krwi obwodowej. Chorzy leczeni zgodnie z protokołem CWS-96 otrzymywali schemat sześciolekowy CEVAIE (karboplatyna, epirubicyna, winkrystyna, ifosfamid, aktynomycyna D i etopozyd). Po zastosowaniu leczenia miejscowego (odroczonej operacji i/lub radioterapii lokalnej dawką 45 Gy) w 10-13 tygodniu terapii dokonywano wyboru w prowadzeniu leczenia podtrzymującego remisję między 6-miesięcznym doustnym leczeniem podtrzymującym z udziałem tetrofosfamidu/epirubicyny/etopozydu a konsolidacją z podwójną megachemioterapią: etopozydu/melfalanu lub cyklofosfamidu/thiotepu.

W okresie od stycznia 1991 r. do grudnia 2002 r. do badania włączono 58 pacjentów, 32 chłopców i 26 dziewcząt. Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w Tabeli I. Mediana wieku w chwili postawienia rozpoznania wynosiła 141 miesięcy, zakres: od 1 do 217 miesięcy, co stanowiło 18,9% wszystkich pacjentów z MTM zarejestrowanych do analizy. U prawie połowy chorych rozpoznano RMS (u 4 pacjentów – 6,9% – występował mięsak prążkowanokomórkowy niezróżnicowany (RMU), u 23 pacjentów – 39,7% – mięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy (RME), u 18 pacjentów – 31% – mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (RMA), u 9 pacjentów – 15,5% – PNET, u 1 pacjenta – 1,7% – EES i u 3 pacjentów – 5,2% – SS. Przerzuty najczęściej zlokalizowane były w: odległych węzłach chłonnych (n=21), płucach (n=20), kościach (n=17), szpiku kost-

nym (n=11), opłucnej (n=4). U około 80% pacjentów rozpoznano guzy o średnicy ponad 5 cm. U ponad 80% z tych chorych stwierdzono w chwili rozpoznania przerzuty w dwóch lub większej liczbie lokalizacji (Tab. II).

Tab. II. Lokalizacja przerzutów odległych

Lokalizacja	Liczba pacjentów
Pozaregionalne węzły chłonne	21
Płuca	20
Kości	17
Szpik	11
Wątroba	4
Opłucna	4
Tkanka podskórna	3
Centralny system nerwowy	2
Otrzewna	1
Śródpiersie	1
Miednica	1

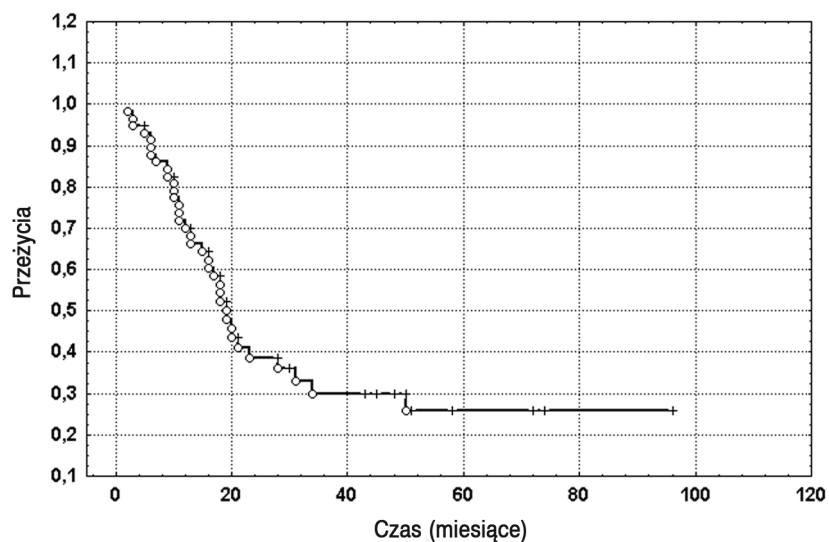
Mediana okresu obserwacji wszystkich pacjentów wynosiła 36 miesięcy (zakres: od 22 do 118 miesięcy), a pacjentów, którzy przeżyli – 35 miesięcy (zakres: od 25 do 118 miesięcy).

Analiza statystyczna

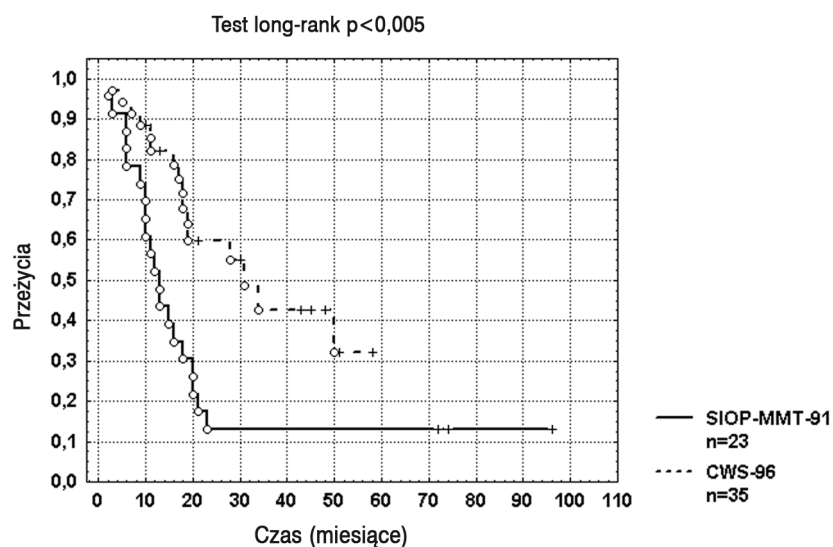
Dane uzyskane do maja 2002 r. analizowano w sposób retrospektywny przy użyciu programu *Statistica*® 97 PL działającego w środowisku Windows. Wszyscy pacjenci byli poddani obserwacji pod kątem przeżycia (czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu) oraz przeżycia bez niepowodzenia terapii (EFS – czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia progresji choroby, nawrotu po uzyskaniu remisji lub zgonu niezależnie od przyczyny). W celu określenia prawdopodobieństwa przeżycia użyto metody Kaplana-Meiera, a przedziały ufności (CI) dla wartości oszacowanych okresów do wystąpienia zdarzenia chorobowego obliczono na podstawie estymatora wariancji Greenwooda. Porównania pomiędzy pacjentami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi na leczenie przeprowadzono przy użyciu logarytmicznego testu rang. Do analizy wieloczynnikowej wykorzystano model regresji Coxa. Za istotny statystycznie uznano poziom istotności P mniejszy od 0,05 [6, 7].

Wyniki

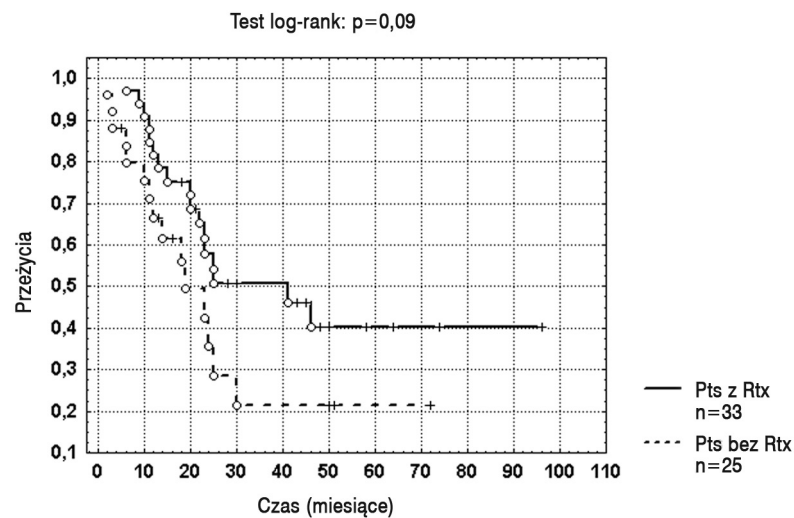
Wolne od choroby 5-letnie przeżycie u wszystkich pacjentów wyniosło 0,26 (Ryc. 1), a 5-letnie przeżycie całkowite 0,33. Całkowitą remisję uzyskano u 37 pacjentów (63,8%) (Tab. III). Odsetek dzieci z całkowitą remisją był podobny w przypadku obu protokołów (SIOP-MMT-91 i CWS-96). Jednak porównanie EFS między pacjentami leczonymi obu schematami wskazało na istotnie lepsze wyniki leczenia w grupie poddawanej chemioterapii wg protokołu CWS-96 (EFS po 50 miesiącach wynosiło 0,13 w grupie SIOP-MMT-91 i 0,32 w grupie CWS-96, $p < 0,005$) (Ryc. 2). Spośród 58 dzieci, 13 (22,4%) nie odpowiedziało na leczenie (7/23 w podgrupie SIOP-MMT-91 i 6/35 w podgrupie CWS-96) i chorzy ci zmarli w wyniku progresji choroby (Tab. III). Należy zdecydowanie podkreślić, że zastosowana radioterapia okazała się ważnym czynnikiem poprawiającym ogólne wyniki leczenia (Ryc. 3).



Ryc. 1. Wolne od choroby przeżycie (EFS) dzieci z mięsakami tkanek miękkich z rozсіяną postacią choroby



Ryc. 2. Porównanie wolnego od choroby przeżycia (EFS) pacjentów zależnie od zastosowanego programu leczenia: SIOP-MMT-91 i CWS-96



Ryc. 3. Wpływ radioterapii na rokowanie w stadium IV (EFS)

Tab. III. Wyniki leczenia dzieci z mięsakami tkanek miękkich w stadium IV

	Pacjenci n (%)	SIOP MMT-91 n (%)	CWS-96 n (%)
Liczba pacjentów	58 (100)	23 (100)	35 (100)
Całkowita remisja (CR)	37 (63,8)	14 (60,9)	23 (65,7)
Wznowy (wszystkie)	17* (45,9)	10* (71,5)	7* (30,4)
lokalne	5* (13,5)	4* (28,6)	1* (4,3)
przerzutowe	4* (10,8)	2* (14,3)	2* (8,7)
mieszane	8* (21,6)	4* (28,6)	4* (17,4)
Pacjenci żyjący w CR1.	19* (51,4)	3* (21,4)	16* (69,6)
Progresja guza	13 (22,4)	7 (30,4)	6 (17,1)
Remisja częściowa	8 (13,8)	2 (8,7)	6 (17,1)
Zgon z toksyczności	6** (10,3)	4 (17,4)	2 (5,7)
Pacjenci żyjący	26 (44,8)	4 (17,4)	22 (62,9)

* Odsetek chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję

** Przyczyna zgonu: krwawienie do CSN (1 pacjent), ostra kardiotoxyczność (1 pacjent), obrzęk mózgu (1 pacjent), zgon po wszczepieniu zastawki Pudenza (1 pacjent), ostra niewydolność oddechowa (1 pacjent), posocznica (1 pacjent)

Interesujące okazało się spostrzeżenie, że czynniki, które uważa się na ogół za wskaźniki rokownicze w MMT zlokalizowanych, nie wpływały na rokowanie u pacjentów z rozsianą postacią choroby. Do czynników tych należały: wielkość guza pierwotnego (odpowiednio <5 cm wobec ≥ 5 cm, 5-letnie EFS: 0,31 wobec 0,27; $p=0,85$), zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (zajęcie regionalnych węzłów chłonnych wobec braku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, 5-letnie EFS odpowiednio 0,25 wobec 0,26; $p=0,51$), resekcja guza pierwotnego (biopsja wobec pierwotnej resekcji, 5-letnie EFS: odpowiednio 0,22 wobec 0,38; $p=0,28$) i pierwotne ograniczenie miejscowego guza (u osób bez pierwotnego ograniczenia miejscowego guza uzyskano lepsze wyniki niż u pozostałych – danych nie przedstawiono). Ponieważ standardowe czynniki stratyfikacyjne nie okazały się przydatne u pacjentów w rozsianej postaci choroby, podjęliśmy próbę oceny, czy pacjenci ci stanowili jednorodną grupą z zasadniczo

Tab. IV. Czynniki ryzyka w grupie pacjentów z chorobą rozsianą

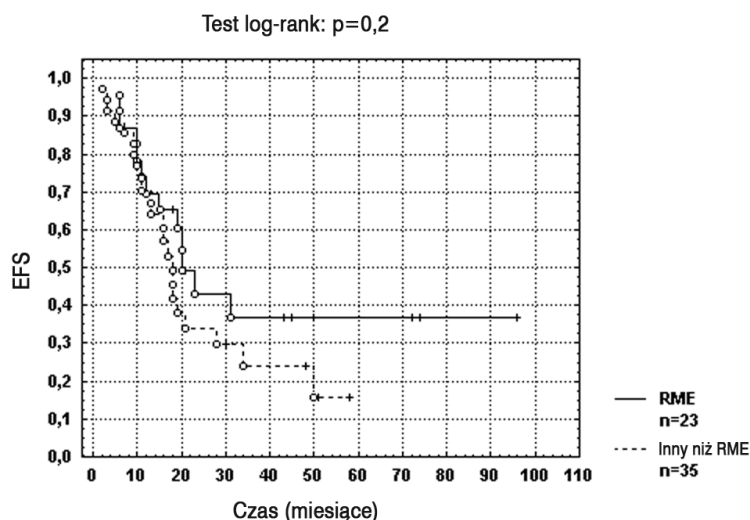
Parameter	0 punktów	1 punkt
Histologia	RME n=23	Inna niż RME n=35
Wiek	≤ 10 lat n=23	> 10 lat n=35
Lokalizacja przerzutów	Pojedyncze przerzuty (z wyjątkiem szpiku i kości) n=24	Szpik, kości lub przerzuty w więcej niż jednej lokalizacji n=34

RME – mięsak prążkowanokomórkowy zarodkowy

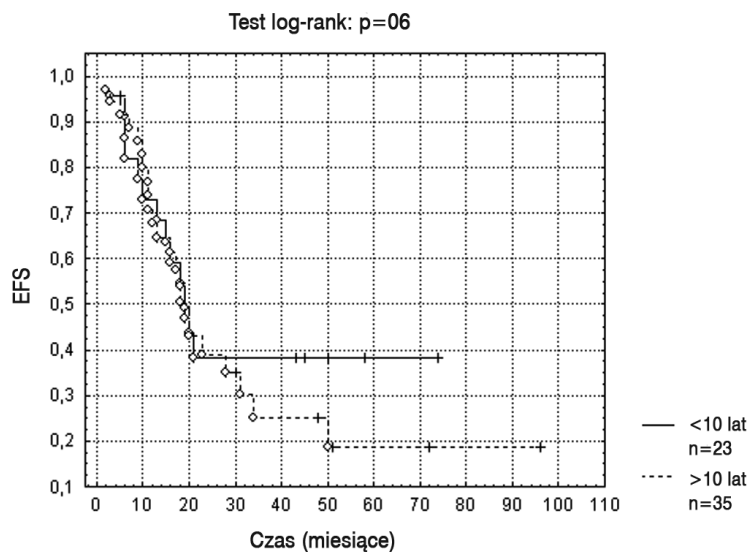
złym rokowaniem lub czy można było ich podzielić na podgrupy o lepszym i gorszym rokowaniu. Z tego powodu użyliśmy systemu stratyfikacyjnego zaproponowanego przez Klingebiel [9] z pewnymi modyfikacjami (Tab. IV). Ustalono następujące kryteria oceny (punkty): histologię guza, wiek pacjenta oraz lokalizację i liczbę przerzutów. Choć żaden z parametrów pojedynczo nie wpłynął istotnie na wynik leczenia, zaobserwowano, że rokowanie było lepsze u dzieci z RME (Ryc. 4), w wieku poniżej 10 lat (Ryc. 5) i z pojedynczymi przerzutami, z wyjątkiem tych, u których występowały przerzuty do kości i szpiku kostnego (Ryc. 6). Co więcej, gdy wszystkie te parametry przeanalizowano łącznie, zauważono, że u pacjentów z 2 punktami (23 chorych) lub 3 punktami (15 chorych) niekorzystnych czynników ryzyka rokowanie było istotnie gorsze niż u tych, u których takich czynników nie stwierdzano (6 chorych) lub u których obecny był tylko jeden z nich (14 chorych) (EFS po 50 miesiącach obserwacji: odpowiednio 0,08 wobec 0,51; $p=0,03$) (Ryc. 7).

Analiza wieloczynnikowa

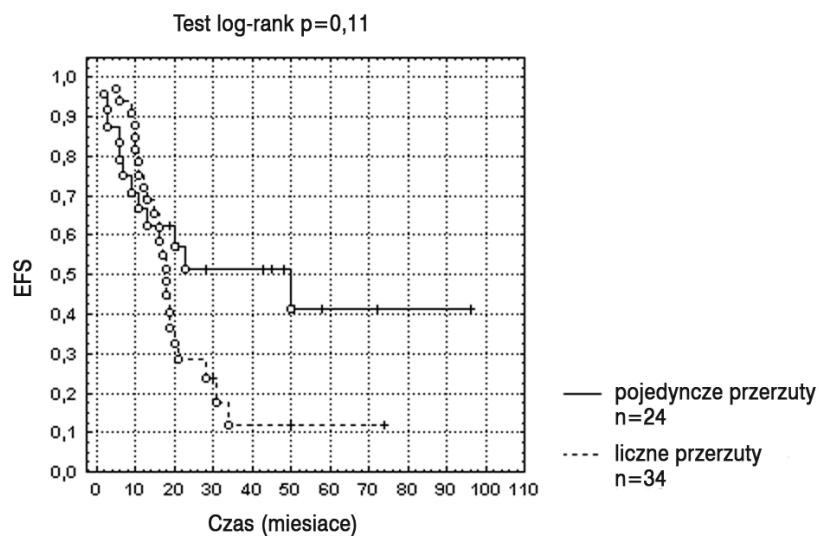
Do modelu regresji Coxa zastosowanego do analizy EFS wprowadzono jako zmienne niezależne rodzaj protokołu (SIOP-MMT-91 wobec CWS-96), system stratyfikacyjny (punktacja oceny 0-1 wobec 2-3) i leczenie z udziałem



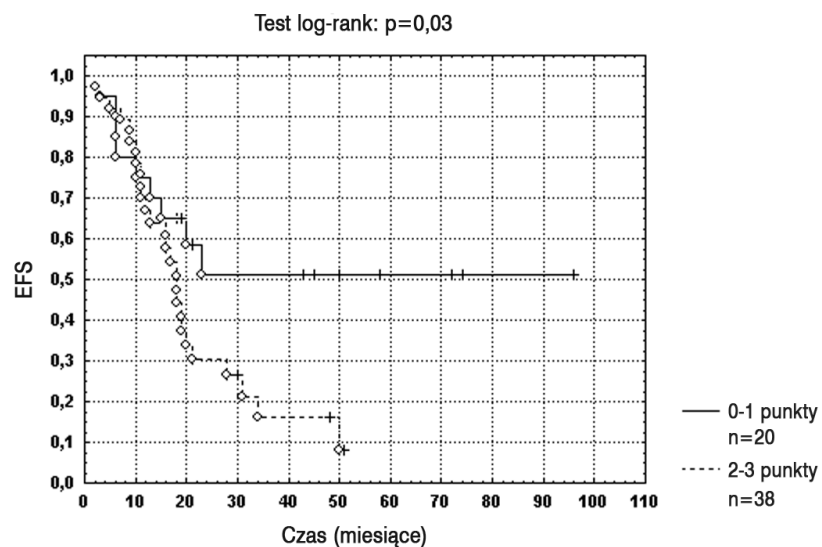
Ryc. 4. Wpływ typu histopatologicznego na rokowanie w stadium IV (EFS)



Ryc. 5. Wpływ wieku na rokowanie w stadium IV (EFS)



Ryc. 6. Wpływ liczby oraz lokalizacji przerzutów na rokowanie w stadium IV



Ryc. 7. Porównanie EFS w grupie pacjentów w stadium IV po uwzględnieniu czynników ryzyka

radioterapii (zastosowane wobec niezastosowanego). Wykazano, że rodzaj leczenia i punktacja uzyskana według nowego systemu stratyfikacyjnego stanowią istotne, niezależne czynniki rokownicze (Tab. V). Gdy do modelu re-

Tab. V. Przeżycie wolne od choroby – analiza multiwariacyjna (model regresji Coxa)

Zienne		β	p
Zastosowany program leczenia	SIOP-MMT-91 vs CWS-96	-1,31	0,0003
Stratyfikacja	0-1 punktów vs 2-3 punktów	1,23	0,003
Radioterapia	zastosowana vs nie zastosowana	-0,31	0,37

gresji Coxa dodano parametry uwzględnione w systemie stratyfikacyjnym, okazały się one nieistotne statystycznie, a rodzaj leczenia i punktacja oceny pozostały niezależnymi czynnikami rokowniczymi (danych nie przedstawiono).

Omówienie wyników

Chociaż MTM u dzieci cechują się korzystniejszym rokowaniem niż te same nowotwory u dorosłych, u pacjentów z przerzutami odległymi wyniki leczenia pozostają nadal niezadowolające. W tej grupie chorych wielkość pierwotna guza koreluje z obecnością przerzutów w chwili rozpoznania choroby i jest głównym czynnikiem wpływającym na przeżycie. Podstawą leczenia jest wykonanie zabiegu operacyjnego. Skuteczność leczenia wspomagającego nie została ustalona, jednak w przypadku niecałkowitej resekcji pierwotnej guza wskazane jest zastosowanie radioterapii.

Przeżycie wolne od choroby (EFS) u dzieci i młodzieży z przerzutowymi MTM wynosi nie więcej niż 26-28% po 5-letnim okresie obserwacji [8-11], co odpowiada wynikom uzyskanym przez PPGGL. Ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji nie udało się w sposób ostateczny ustalić odległych wyników leczenia w przypadku protokołu CWS-96 u pacjentów z MTM w stadium IV, ale uzyskano jednak pewne obserwacje wstępne. W wyniku analizy porównawczej obu protokołów chemioterapii (SIOP-MMT-91 i CWS-96) okazało się, że istotnie lepsze wyniki uzyskano u pacjentów leczonych wg protokołu CWS-96. Spekulując na temat przyczyny tej różnicy, można przypuszczać, że jej wyjaśnieniem jest odmiennność strategii stosowanej po wstępnej fazie intensywnej chemioterapii. U pacjentów leczonych według protokołu SIOP-MMT-91 zaplanowano zastosowanie megachemioterapii (HDC/T) z następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego (ABMT) lub obwodowych komórek progenitorowych (auto-PBSCT). Takie leczenie spowodowało głęboką immunosupresję wskutek wyeliminowania pierwotnej i nabytej odporności przeciwnowotworowej. Zakładając, że chemioterapia wysokodawkowa nie jest w stanie zniszczyć wszystkich komórek guza,

pojedyncze przeżywające komórki nowotworowe mają duże szanse na wzrost w trakcie głębokiej immunosupresji. Na korzyść tej hipotezy przemawia obserwacja, że do większości nawrotów doszło w ciągu 8 miesięcy po wykonaniu ABMT lub auto-PBSCT. Podobne dane przedstawili inni autorzy [12-17]. Większość pacjentów leczonych według protokołu CWS-96 przeżyła wcześniej intensywną chemioterapię z zastosowaniem doustnej chemioterapii podtrzymującej [5]. Takie leczenie może wydłużać EFS u chorych na MTM w rozsianej postaci choroby. Dane te są jednak ograniczone do względnie krótkiego okresu obserwacji. Ostateczne wnioski będzie można wyciągnąć po dłuższym okresie badań.

Pacjentów z rozsianymi mięsakami uważa się na ogół za jednorodną grupę chorych o bardzo złym rokowaniu. W przeprowadzonej analizie wykazano, że populację tę można podzielić na dwie podgrupy: pacjentów ze względnie lepszym rokowaniem (5-letniego EFS wynoszące około 50%) i pacjentów z bardzo złym rokowaniem, ze wskaźnikiem przeżycia poniżej 10% po 5 latach obserwacji. Taki system stratyfikacyjny może być przydatnym narzędziem w dalszej ocenie chorych z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich. W grupie ze względnie dobrym rokowaniem optymalizacja terapii może doprowadzić do ograniczenia wczesnych i późnych działań niepożądanych [18-20]. Chemioterapia neoadjuwantowa i/lub radioterapia przyczyniają się do uzyskania znacznych korzyści po całkowitej resekcji chirurgicznej zlokalizowanych zmian chorobowych. Jednak postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rozsianymi mięsakami jest często ostatecznie paliatywne, pomimo stosowania chemioterapii wysokodawkowej, chemioterapii skojarzonej i zabiegów chirurgicznych. Należy podkreślić, że istnieje pilna potrzeba znalezienia innych metod terapeutycznych do wprowadzenia u chorych z 2 lub 3 niekorzystnymi ocenami punktowymi. W tej podgrupie chorych obecnie stosowane schematy terapeutyczne są nieskuteczne i potrzebne są nowe leki lub nowe strategie terapeutyczne. Do substancji leczniczych, które wykazywały największą skuteczność w leczeniu MTM, należą doksorubicyna i ifosfamid. Pewien stopień skuteczności wykazywały również: topotekan, winblastyna, paklitaksel, docetaksel, dakarbazyna, gemcytabina i karboplatyna [21]. W leczeniu mięsaków skuteczne mogą być celowane terapie genowe, zwłaszcza jeżeli weźmie się pod uwagę fakt, że wiele onkogenów związanych z tymi nowotworami wydaje się być uruchamianych przez wirusy, w tym przez wirusa mięsaka Rousa. Sekwencjonowanie tych wirusów może pozwolić na uzyskanie swoistych przeciwciał przeciw aktywacji onkogenów. W aktualnym etapie badań najbardziej obiecującym z najnowszych osiągnięć w leczeniu mięsaków jest imatynib/STI571 [22]. Jako cel leczenia imatynibem/STI571 bada się również ekspresję płytkopochodnego czynnika wzrostu beta w komórkach *dermatofibrosarcoma tuberans* [22, 23]. Aby doprowadzić do poprawy wyników leczenia u dzieci z rozsianą chorobą, konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych. Prawdopodobnie minie jeszcze wiele czasu, zanim uda się zmienić rozwój naturalny tych gu-

zów, który nadal jeszcze najczęściej nieuchronnie prowadzi do zgonu.

Dr hab. n. med. Bernarda Kazanowska
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku,
Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM
ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław
e-mail: kazanowska@wp.pl

21. Pappo AS, Lyden E, Breneman J i wsp. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 213-9.
22. Hartman JT, Patel S. New drug developments for patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2005; 7: 300-6.
23. Steinert DM, Patel S. Recent studies in novel therapy for metastatic sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 573-90.

Otrzymano: 30 stycznia 2006 r.

Przyjęto do druku: 12 kwietnia 2006 r.

Piśmiennictwo

1. Kowalczyk JR, Dudkiewicz E, Balwier W i wsp. Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. *Med Sci Monit* 2002; 8: 87-90.
2. Cooperative Weichteilsarkomstudie CWS-2002-P – *Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Weichteilsarkomen*. Stuttgart 2003.
3. Tuveson D, Fletcher J. Signal transduction pathways in sarcoma as targets for therapeutic intervention. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 249-55.
4. SIOP Intergroup study on stage IV malignant mesenchymal tumor in childhood – clinical trial. May 1989; modified April 1991.
5. Cooperative Weichteilsarkomstudie CWS-96 – *Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Weichteilsarkomen*. Stuttgart 1996.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
7. Peto R, Pike MC, Armitage P i wsp. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient: II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
8. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS i wsp. Prognostic factors and clinical outcome in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma – a report from Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003; 21: 78-84.
9. CWS – Studienkommissionssitzung, CWS 96/HD – CWS 96. Tübingen, 1999.
10. Felgenhauer J, Hawkins D, Pendergrass T i wsp. Very intensive, short-term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 29-38.
11. Raney RB, Anderson JR, Barr FG i wsp. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215-20.
12. Champlin R, Khouri I, Giralt S. Graft-vs.-malignancy with allogenic blood stem cell transplantation: a potential primary treatment modality. *Pediatr Transplant* 1999; 3, Suppl 1: 52-58.
13. Chen AR. High-dose therapy with stem cell rescue for pediatric solid tumors: rationale and results. *Pediatr Transplant* 1999; 3, Suppl 1: 78-86.
14. Dallorso S, Manzitti C, Morreale G i wsp. High dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in poor risk solid tumors of childhood. *Haematologica* 2000; 85, Suppl 11: 66-70.
15. Handgretinger R, Lang P, Schumm M i wsp. Isolation and transplantation of autologous peripheral CD34+ progenitor cell highly purified by magnetic-activated cell sorting. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 987-93.
16. Pession A, Prete A, Locatelli F i wsp. Phase I study of high-dose thiopeta with busulfan, etoposide, and autologous stem cell support in children with disseminated solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 450-4.
17. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D i wsp. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 272-6. Komentarz: *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 266-7.
18. Breitfeld PP, Lyden E, Raney B i wsp. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and malphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 225-33.
19. Sandler E, Lyden E, F Ruymann i wsp. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II „window“ in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 442-8.
20. Kazanowska B, Reich A, Balcerska A i wsp. Late effects of anti-tumour therapy in children with soft tissue sarcoma – problems which remain in cured subjects. *Med Pediatr Oncol* 2003, 41: 361-2.