

Nowotwory tkanek miękkich

Bernarda Kazanowska, Alicja Chybicka

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią heterogenną grupę nowotworów złośliwych pochodzących z embrionalnej tkanki mezenchymalnej i neuroektodermalnej. Są guzami inwazyjnymi miejscowo, często nawracają w miejscu ogniska pierwotnego oraz tworzą przerzuty odległe, najczęściej drogą krwi, do: płuc, kości, szpiku i OUN. W około 20% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się rozsianą postać choroby.

Mięsaki tkanek miękkich stanowią w Polsce około 7% wszystkich dziecięcych nowotworów złośliwych, reprezentując, po białaczkach, guzach OUN, chłoniakach i nerwiaku zarodkowym, 5. co do częstości grupę nowotworów występujących u osób poniżej 16. roku życia. Większość zachorowań dotyczy dzieci w wieku 2–6 lat oraz młodzieży powyżej 12. roku życia. Wskaźnik zachorowalności, niezależnie od płci, waha się w granicach 0,2–1,0/100 000 rocznie.

W tabeli 60 przedstawiono częstość poszczególnych typów mięsaków u dzieci.

W celach terapeutycznych i uwzględniając wrażliwość na chemioterapię (CTH), MTM u dzieci podzielono na następujące grupy:

1. Guzy RMS

Grupa ta obejmuje następujące typy guzów:

- z korzystnym rokowaniem:
 - typ botryoidalny zarodkowej postaci mięsaka prążkowanokomórkowego (RME),
 - typ kolczystokomórkowy zarodkowej postaci RME,
 - tzw. klasyczny typ zarodkowej postaci RME;
- z niekorzystnym rokowaniem:
 - typ pęcherzykowy łącznie z tzw. wariantem litym (RMA — pęcherzykowa postać mięsaka prążkowanokomórkowego).

Tabela 60. Częstość poszczególnych typów mięsaków u dzieci

Typ mięsaka tkanek miękkich	Częstość występowania
Mięsak prążkowanokomórkowy (RMS, <i>rhabdomyosarcoma</i>)	69,0%
Mięsak maziówkowy (SS, <i>sarcoma synoviale</i>)	10,2%
Włóknakiomięsak (FS, <i>fibrosarcoma</i>)	4,0%
Pozakostny mięsak Ewinga (EES, <i>extraskkeletal Ewing sarcoma</i>)	3,6%
Prymitywny guz neuroektodermalny (PNET, <i>peripheral primitive neuroectodermal tumor</i>)	6,1%
Mięsaki nie zróżnicowane	3,0%
Nerwowłóknakiomięsak (NFS, <i>neurofibrosarcoma</i>)	2,2%
Mięsak gładkomórkowy	1,1%
Tuszczakiomięsak	1,1%
Inne	4,3%

2. Guzy „RMS-like”

Grupa ta obejmuje następujące typy guzów:

- grupę pozakostnego mięsaka Ewinga (EES, *extraskkeletal Ewing sarcoma*) zawierającą:
 - klasyczną postać mięsaka Ewinga,
 - atypową postać mięsaka Ewinga,
 - złośliwy obwodowy guz neuroektodermalny (MPNT, *malignant peripheral neuroectodermal tumor*);
- mięsak maziówkowy (SS, *sarcoma synoviale*),
- mięsaki nie zróżnicowane (UDS, *undifferentiated sarcoma*),
- mięsaki niedające się sklasyfikować (NOS, *not otherwise specified*).

3. Guzy nie-RMS

Grupa ta obejmuje następujące typy guzów:

- *alveolar soft tissue sarcoma* (AWTS);
- *sarcoma clarocellulare* (CCS) (*melanoma malignum* tkanek miękkich);
- *chondrosarcoma* poza układem szkieletowym (ECS, *extraskkeletal chondrosarcoma*), w tym:
 - *chondrosarcoma myxoides* (MyxCS),
 - *chondrosarcoma mesenchymales* (MesCS);
- *fibrosarcoma* (FS), w tym:
 - wrodzona postać *fibrosarcoma* (cFS);
- *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP);
- *desmoplastish small, round cell tumor* (DRT);
- *sarcoma epitheloides* (ES);
- zapalny guz miofibroblastyczny (IMFT, *inflammatory myofibroblastic tumor*), w tym:
 - zapalny mięsak miofibroblastyczny (IMFS, *inflammatory myofibroblastic sarcoma*);
- *leiomyosarcoma* (LMS),
- *liposarcoma* (LPS),
- *fibrohistiocytoza maligna* (MFH), w tym:
 - *angiomatoid fibrohistiocytoza* (AFH);

Tabela 61. Rezultaty leczenia RMS według programów CWS-EFS

Grupa ryzyka	Grupa	Liczba pacjentów	3-Letnie EFS
Niskie	A	6–8%	90%
Standardowe	B	25–35%	70–80%
	C		
	D		
Wysokie	E	55–60%	50–55%
	F		
	G		
Bardzo wysokie	H	4–7%	30–40%

- *mesenchymoma malignum* (MMM);
- *malignant rhabdoid tumor* (MRT) tkanek miękkich (pozanerkowo);
- złośliwy obwodowy guz osłonek nerwowych [MPNST; synonimy: *schwannoma malignum* oraz *neurofibrosarcoma* (NFS)];
- barwnikowy guz neuroektodermalny wieku dziecięcego (RAT, *retina anlage tumor*);
- złośliwe guzy naczyniowe (VS, *vascular sarcoma*), w tym:
 - *hemangioendothelioma* (HE),
 - *hemangiopericytoma* (HP),
 - *angiosarcoma* (AS).

Dotychczasowe wyniki leczenia RMS według programów CWS-EFS

Dotychczas uzyskane wyniki leczenia RMS według programów CWS-EFS przedstawiono w tabeli 61.

U około 20% pacjentów z MTM w chwili rozpoznania występuje rozsiana postać choroby. Przeżycie 5-letnie u tych osób jest bardzo niskie i wynosi 10–20%. W wielu opracowaniach wykazano, że najbardziej niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: histopatologia RMA i PNET/EES, wiek pacjenta > 10 lat, zajęcie kości i/lub szpiku. Przeżycie w tej grupie chorych wynosi około 5%. Natomiast w grupie chorych < 10. roku życia z zajęciem tylko 1 narządu oraz guzem o histologii RME — około 50%.

Zasady klasyfikacji i istniejące systemy klasyfikacyjne

Na Międzynarodowym Spotkaniu Roboczym RMS w Jerozolimie w 1987 roku ustalono

7 lokalizacji mięsaków tkanek miękkich u dzieci:

- oczodół (oko, oczodół);
- głowa/szyja nieokołooponowo (czepiec ścięgnisty, szyja, ślinianki, jama ustna, krtań, górna i dolna część gardła, tarczyca, policzki);
- głowa/szyja okołooponowo (jama nosowo-gardłowa, zatoki: sitowe, szczękowe, czołowe, klinowa, jama nosowa, ucho środkowe, dół podskroniowy, dół skrzydłowo-podniebienny, oczodół z erozją kości podstawy czaszki oraz strop oczodołu — stok, przestrzeń za-

szczękowa, kość klinowa, kość sitowa, podstawa nosa, erozja kości podstawy czaszki, porażenie nerwów czaszkowych, obecność komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym);

- układ moczowo-płciowy — pęcherz i prostata;
- układ moczowo-płciowy bez pęcherza i prostaty (jądra, najądrze, okolica okołojądrowa, prącie, srom, pochwa, jajnik, macica);
- kończyny i obręcze (w tym mięśnie pośladkowe);
- inne (miednica mniejsza, jama brzuszna, tułów, ściana klatki piersiowej, śródpiersie, skóra, grasicca).

Klasyfikacja TNM według *Union for International Cancer Control (UICC)*

1. 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

T2b: największa średnica guza > 5 cm

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

2. Węzły chłonne (N)

N0: nie stwierdza się zajęcia regionalnych węzłów chłonnych

N1: zajęcie regionalnych węzłów chłonnych

NX: brak adekwatnych danych o stanie węzłów chłonnych (oceniać jak N0)

Regionalne węzły chłonne należą do okolicy lokalizacyjnie 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 podkolanowe i pachwinowe. |

3. Przerzuty odległe (M)

M0: nie stwierdza się przerzutów odległych ani zajęcia pozaregionalnych węzłów chłonnych

M1: przerzuty odległe lub zajęcie pozaregionalnych węzłów chłonnych

MX: brak adekwatnych danych o obecności przerzutów (oceniać jak M0).

Przerzuty odległe są rozpoznawane w przypadku zajęcia węzłów chłonnych pozaregionalnych, czyli II piętra po stronie guza, lub zajęcia węzłów chłonnych po stronie przeciwnej, nawet jeśli odpowiadały węzłom regionalnym.

Stadium kliniczne według *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)*

Charakterystykę stadiów klinicznych według IRS przedstawiono w tabeli 62.

Klasyfikacja zabiegu pierwotnego

Radykalność zabiegu pierwotnego oceniano według następujących cech:

Tabela 62. Charakterystyka stadiów klinicznych według IRS

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

- resekcja R0 — resekcja całkowita, margines mikroskopowo wolny od komórek nowotworowych;
- resekcja R1 — resekcja makroskopowo całkowita z pozostawieniem marginesu, z obecnością komórek nowotworowych;
- resekcja R2 — resekcja z pozostawieniem makroskopowych resztek guza.

Klasyfikacja po zabiegu odroczonym

Ocena guza po operacji odroczonej (SL, *second look*) według patomorfologa i chirurga:

- Ips — brak komórek nowotworowych w tkance uzyskanej podczas operacji SL;
- IIps — obecność komórek nowotworowych w tkance uzyskanej podczas operacji SL;
- IIIps — obecność makroskopowych pozostałości guza.

Klasyfikacja mięsaków tkanek miękkich pod względem histologii i chemiowrażliwości

Klasyfikację MTM pod względem histologii i chemiowrażliwości przedstawiono w tabeli 63.

System złośliwości nowotworu według *Pediatric Oncology Group* (POG)

System złośliwości nowotworu według *Pediatric Oncology Group* (POG) zaprezentowano w tabeli 64.

Tabela 63. Klasyfikacja mięsaków tkanek miękkich

Grupa CWS	Grupa RMS (Grupa A)		Grupa Nie-RMS (Grupa B)	Grupa Nie-RMS (Grupa C)
Wrażliwość na chemioterapię	Dobrze odpowiadające na chemioterapię		Średnio wrażliwe na chemioterapię	Niewrażliwe na chemioterapię
	Korzystna histologia	Niekorzystna histologia		
Zawiera:	RME	RMA	AWTS	NFS
		EES	CCS	FS
		pPNET/MPNT	ES	ECS
		SS	LMS	
			LPS	
			MFH/AFH	
			MMM	
			MRT	
			RAT	
			VS (HE, HP, AS)	
			CFS	
			DRT	
		IMFT/IMFS		

Tabela 64. System złośliwości nowotworu według POG

Stopień 1 (G1)	Stopień 2 (G2)	Stopień 3 (G3)
<ul style="list-style-type: none"> — Wysokozróżnicowany <i>liposarcoma myxoides</i> — <i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i> — Pozaszkieletowy <i>chondrosarcoma myxoides</i> — Wysokozróżnicowany <i>leiomyosarcoma</i> — Wysokozróżnicowany MPNST — Wysokozróżnicowany <i>hemangiopericytoma malignum</i> — Dziecięca postać <i>fibrosarcoma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> — Wszystkie mięsaki, nie G1 lub G3, spełniające następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • < 15% martwicy • < 5 mitoz na 10 HPF • bez wyraźnej atypii jądrowej • bez dużej komórkowości — <i>Fibrosarcoma</i> i <i>hemangiopericytoma malignum</i> u dzieci < 4 lat są guzami G2 (względnie G1), również przy dużej liczbie mitoz i wysokiej komórkowości 	<ul style="list-style-type: none"> — Pleomorficzny <i>liposarcoma</i> — <i>Chondrosarcoma mesenchymales</i> — <i>Osteosarcoma</i> (pozakostny) — Złośliwy <i>Triton-Tumor</i> — <i>Alveolar soft tissue sarcoma</i> — Wszystkie pozostałe mięsaki: <ul style="list-style-type: none"> • nie G1 lub G2 • > 15% martwicy • > 5 mitoz na 10

Rozpoznanie

Rozpoznanie powinno się opierać na anamnezie oraz badaniach: przedmiotowym, obrazowym, histopatologicznym, laboratoryjnych i molekularnych. Ostateczna diagnoza może zostać postawiona tylko na podstawie badania histopatologicznego. Diagnostyka wstępna powinna uwzględniać przede wszystkim czynniki niezbędne do przeprowadzenia stratyfikacji:

- dokładną lokalizację guza (lokalizacja);
- ograniczenie do narządu/tkanki wyjściowej (T-status);
- ocenę węzłów chłonnych (N-status);
- obecność przerzutów (M-status);
- badanie histopatologiczne (histologiczny podtyp guza);
- stadium po zabiegu chirurgicznym (stadium IRS I–IV);
- wiek pacjenta (< lub >10 lat);
- wielkość guza (< lub > 5 cm).

Diagnostyka wstępna uwzględnia badania niezbędne do przeprowadzenia stratyfikacji:

- lokalizacja guza (USG, KT, NMR);
- ograniczenie do narządu/tkanki wyjściowej;
- ocenę węzłów chłonnych lokoregionalnych (USG, KT, NMR);
- obecność przerzutów (szpik, kości, węzły, OUN, inne, zależnie od podejrzenia);
- badanie histopatologiczne ogniska pierwotnego/przerzutowego;
- badanie cytogenetyczne;
- badanie molekularne;
- stadium po zabiegu chirurgicznym (TNM);
- wiek pacjenta;
- wielkość guza.

Inne procedury:

- bankowanie materiału tkankowego;
- bankowanie surowicy.

Markery immunohistochemiczne konieczne do różnicowania poszczególnych typów mięsaków:

- desmina, wimentyna, mioglobina, keratyna, białko S-100, NSE, aktyna, MIC-2.

Badania molekularne w niektórych MTM:

- RMA:
 - translokacja t(2;13)(q35;q14),
 - translokacja t(1;13)(p36;q14);
- *sarcoma synoviale*:
 - translokacja t(X;18)p11;q11);
- mięsak Ewinga:
 - translokacja t(11;22)(q24;q12),
 - translokacja t(21;22)(q22;q12),
 - translokacja t(7;11)(p22;q24),
 - translokacja t(17;22)(q21;q12),
 - translokacja t(2;22)(q33q12).

W celu dokładnej oceny pierwotnego rozprzestrzeniania się guza niezbędne są następujące badania:

- rentgenogram klatki piersiowej w 2 płaszczyznach;
- KT klatki piersiowej, względnie spiralna KT, jeśli jest dostępna;
- NMR lub KT mózgowia przed podaniem i po podaniu kontrastu;
- KT/NMR ogniska pierwotnego i pierwszej stacji węzłów chłonnych;
- USG ogniska pierwotnego i potencjalnych przerzutów, w zależności od lokalizacji. W badaniu muszą być uwidocznione i opisane wszystkie stacje węzłów chłonnych. Jeśli powyższe warunki nie mogą być spełnione, badanie USG powinno być uzupełnione badaniem NMR lub KT;
- biopsja szpiku z 4 miejsc i/lub trepanobiopsja z 2 miejsc;
- scyntygrafia układu kostnego;
- PET;
- pobranie i przechowywanie nasienia u chłopców dojrzałych płciowo przed rozpoczęciem chemioterapii.

Badania oceniające funkcję narządów przed rozpoczęciem chemioterapii:

- konsultacja okulistycka (badanie dna oka);
- konsultacja kardiologiczna (EKG, echokardiografia);
- konsultacja laryngologiczna (audiometria);
- konsultacja neurologiczna (EEG).

Niektóre badania specjalistyczne w szczególnych lokalizacjach guza:

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w przypadku guzów okołooonowych i okołordzeniowych;
- ocena funkcji płuc w przypadku guzów leżących w obrębie układu oddechowego;
- badania endokrynologiczne w przypadku guzów oddziałujących na lub naciekających gruczoły dokrewne lub jeśli zaburzenie funkcji może być spowodowane leczeniem cytostaticznym;
- dodatkowe badania RTG w przypadku wszystkich guzów, gdzie wymieniona wcześniej diagnostyka obrazowa jest niewystarczająca do dokładnej oceny guza.

Wstępne badania laboratoryjne:

- morfologia krwi;
- gazometria z określeniem HCO_3 lub całkowitego CO_2 ;
- elektrolity (Na, K, Ca, Cl, Mg, P);
- LDH;
- enzymy wątrobowe AspAT, AlAT, γ -GT, bilirubina, fosfataza alkaliczna, albuminy, białko całkowite;
- kreatynina (i GFR), mocznik, kwas moczowy;
- ferrytyna;
- podstawowe badania endokrynologiczne, zależnie od lokalizacji guza;
- immunoglobuliny i podklasy Ig;
- parametry krzepnięcia z białkiem C i S;
- grupa krwi;
- serologia wirusowa — HIV, HBV, HCV;
- badanie moczu: Na, Ca, glukoza, PO_4 , kreatynina, pH, białko całkowite, dobowy zbiórka moczu, GFR;
- klirens kreatyniny.

Tabela 65. Określenie czynników ryzyka — stratyfikacja w grupie RMS

Grupa ryzyka	Podgrupa	Histologia	IRS-Stadium	Lokalizacja	N-Status	Wielkość guza i wiek pacjenta
Niskiego ryzyka	A	Korzystna	I	Wszystkie	N0	≤ 5 cm i ≤ 10 lat
Standardowego ryzyka	B	Korzystna	I	Wszystkie	N0	> 5 cm lub > 10 lat
	C	Korzystna	II, III	Korzystna	N0	Wszystkie
	D	Korzystna	II, III	Niekorzystna	N0	≤ 5 cm i ≤ 10 lat
Wysokiego ryzyka	E	Korzystna	II, III	Niekorzystna	N0	> 5 cm lub > 10 lat
	F	Korzystna	II, III	Wszystkie	N1	Wszystkie
	G	Niekorzystna	I, II, III	Wszystkie	N0	Wszystkie
Bardzo wysokiego ryzyka	H	Niekorzystna	II, III	Wszystkie	N1	Wszystkie

Tabela 66. Określenie czynników ryzyka — stratyfikacja w grupie nie-RMS

Grupa ryzyka	Histologia	Węzły chłonne	IRS-stadium	Wyjściowa wielkość guza
Niskie	Wszystkie z wyjątkiem MRT i DRT	N0	I	≤ 5 cm
Standardowe		N0	II	Każda
		N0	III	≤ 5 cm
Wysokie	MRT/DRT	N0/N1	I, II, III	Każda
	Każda	N0	III	> 5 cm
	Każda	N1	II, III	Każda
Bardzo wysokie	Każda	N0/N1	IV	Każda

W tabeli 65 przedstawiono czynniki ryzyka w grupie chorych na nowotwory RMS, natomiast w tabeli 66 — na nowotwory nie-RMS.

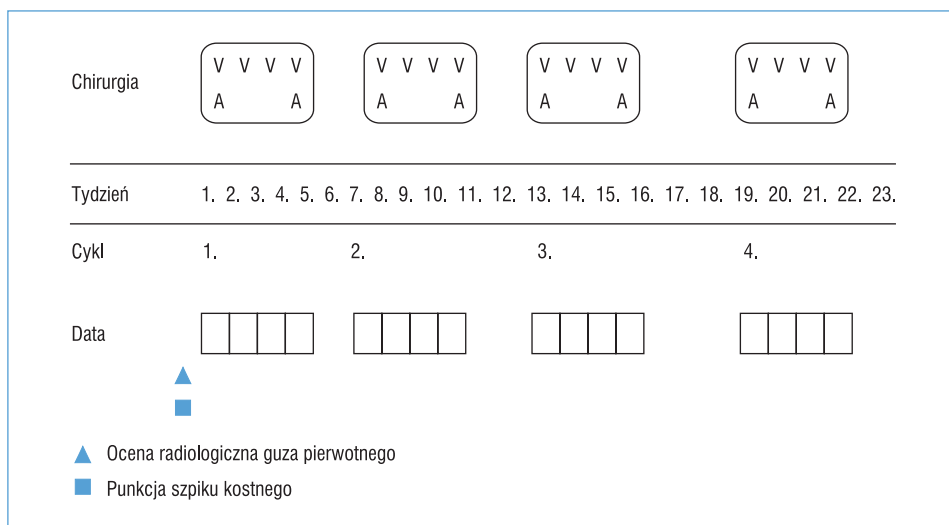
Grupy rokownicze

Grupa guzów RMS z korzystnym rokowaniem:

- typ botryoidalny zarodkowej postaci mięsaka prążkowanokomórkowego (RME);
- typ kolczystokomórkowy zarodkowej postaci mięsaka prążkowanokomórkowego (RME);
- tak zwany klasyczny typ zarodkowej postaci mięsaka prążkowanokomórkowego (RME).

Grupa guzów RMS z niekorzystnym rokowaniem:

- typ pęcherzykowy łącznie z tak zwanym wariantem „litym” (RMA)



Rycina 12. Schemat leczenia RMS — grupa niskiego ryzyka — podgrupa A; V — winkrystyna 1,5 mg/m² (maksymalna jednorazowa dawka 2 mg) w dniu 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu; A — aktywnomocyna-D 1,5 mg/m² (maksymalna jednorazowa dawka — 2 mg) w dniu 1. i 22. każdego cyklu

Rekomendowane leczenie

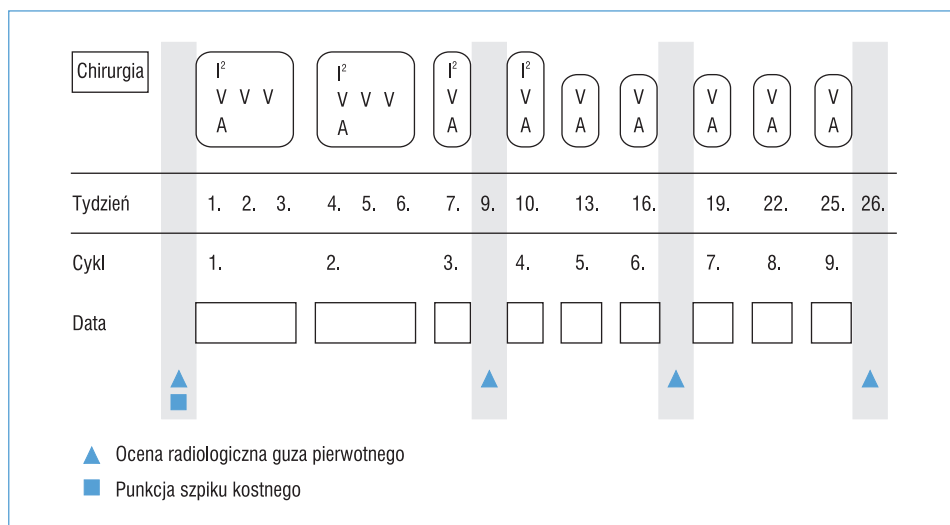
Założenia leczenia guzów typu RMS w protokole CWS-2006 przedstawiono na rycinach 12–20.

Pacjenci kwalifikujący się do doustnego leczenia podtrzymującego według CWS 2007: O-TI/O-TE według CWS 2007 HR:

- **chorzy z RMS, podgrupa E:** zlokalizowany RME lub RMS inaczej nieokreślony o korzystnej histopatologii, mikro-/makroskopowe resztki guza (IRS II lub III), lokalizacja niekorzystna (EXT, HN-PM, UG-BP, OTH), węzły chłonne niezajęte (NO), wielkość guza > 5 cm i/lub wiek pacjenta ≥ 10;
- **chorzy z RMS, podgrupa F:** zlokalizowany RME lub RMS inaczej nieokreślony o korzystnej histopatologii, mikro-/makroskopowe resztki guza (IRS II lub III), węzły chłonne zajęte (N1), każda lokalizacja, każda wielkość guza i wiek pacjenta;
- **chorzy z RMS, podgrupa G:** zlokalizowany RMA (niekorzystna histopatologia), niezależnie od statusu resekcji (IRS I, II lub III), węzły chłonne niezajęte (NO), każda lokalizacja (poza okołojądrowym RMA), każda wielkość guza i wiek pacjenta;
- **chorzy z RMS, podgrupa H:** zlokalizowany RMA, zajęte węzły chłonne (N1), niezależnie od statusu resekcji (IRS I, II lub III), każda lokalizacja, każda wielkość guza i wiek pacjenta;
- **chorzy z guzami „RMS-like”:** zlokalizowane guzy (EES, pPNET, SySa*, UDS), niezależnie od statusu resekcji (IRS I, II lub III), każda lokalizacja, każda wielkość guza i wiek pacjenta, każde zajęcie węzłów chłonnych (*wyjątek: SySa, RSI&II, nie T2b, NO, M0)

Schemat leczenia wznowy guza pierwotnego przedstawiono w tabeli 67.

W tabeli 68 znajduje się schemat terapii: topotekan/karboplatyna (TC).



Rycina 13. Schemat leczenia RMS — grupa standardowego ryzyka — podgrupa B; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę, 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. cyklu wraz z mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu (maksymalna jednorazowa dawka 2 mg)

Karboplatyna jest podawana w 4-godzinnej infuzji. W celu nawodnienia podaje się 24-godzinny wlew z 3000 ml/m² roztworu NaCl/Glu5% z odpowiednim dodatkiem elektrolitów. Wymagany jest ogólny bilans płynów.

Topotekan podaje się w 24-godzinnym wlewie jako kontynuację stosowania karboplatyny.

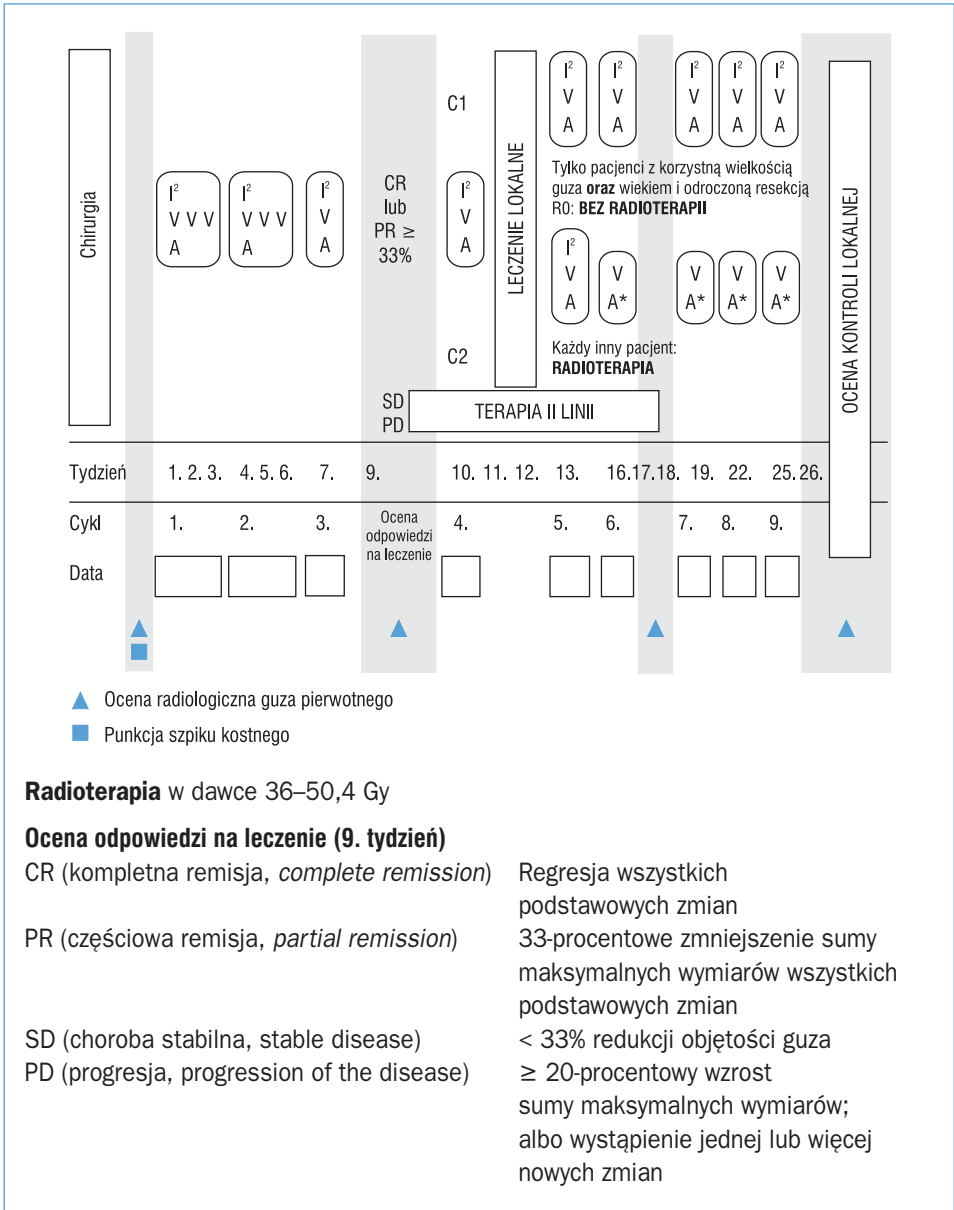
Wskazania i zasady leczenia chirurgicznego

Przeprowadzenie pierwotnej lub wtórnej resekcji guza pierwotnego zależy od wieku chorego, rozległości i wielkości ogniska pierwotnego oraz jego lokalizacji.

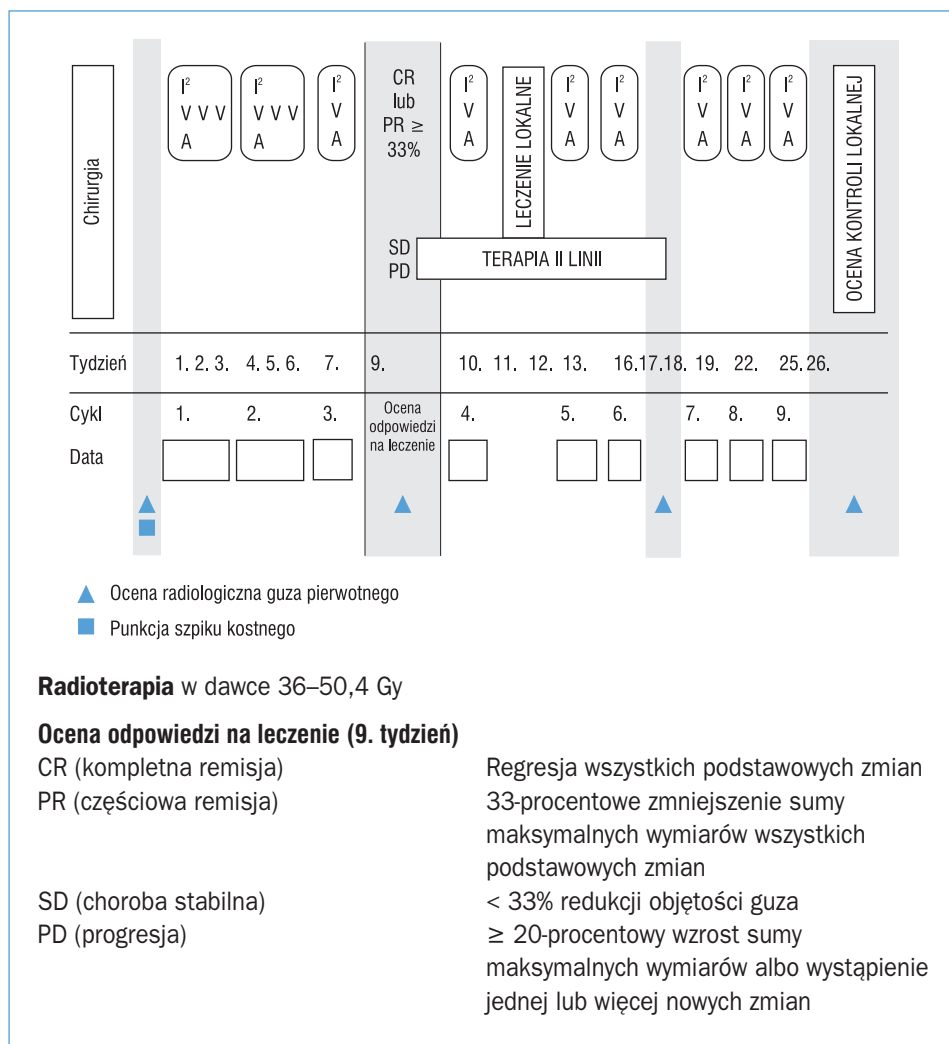
Najlepsze wyniki dotyczące wyleczenia uzyskuje się, gdy możliwe jest przeprowadzenie pierwotnej resekcji guza w zakresie R0. Zaleca się również reoperację, jeśli stwarza ona możliwość usunięcia ewentualnych mikroskopowych pozostałości nowotworu. Jeśli guz pierwotny wyjściowo nie jest możliwy do usunięcia bez znacznego okaleczenia pacjenta, leczenie rozpoczyna się od CTH. Stopień odpowiedzi na CTH wstępną ułatwia późniejsze decyzje terapeutyczne, a możliwość wykonania odroczonego, radykalnego zabiegu chirurgicznego jest bardziej prawdopodobna.

Zabieg pierwotny

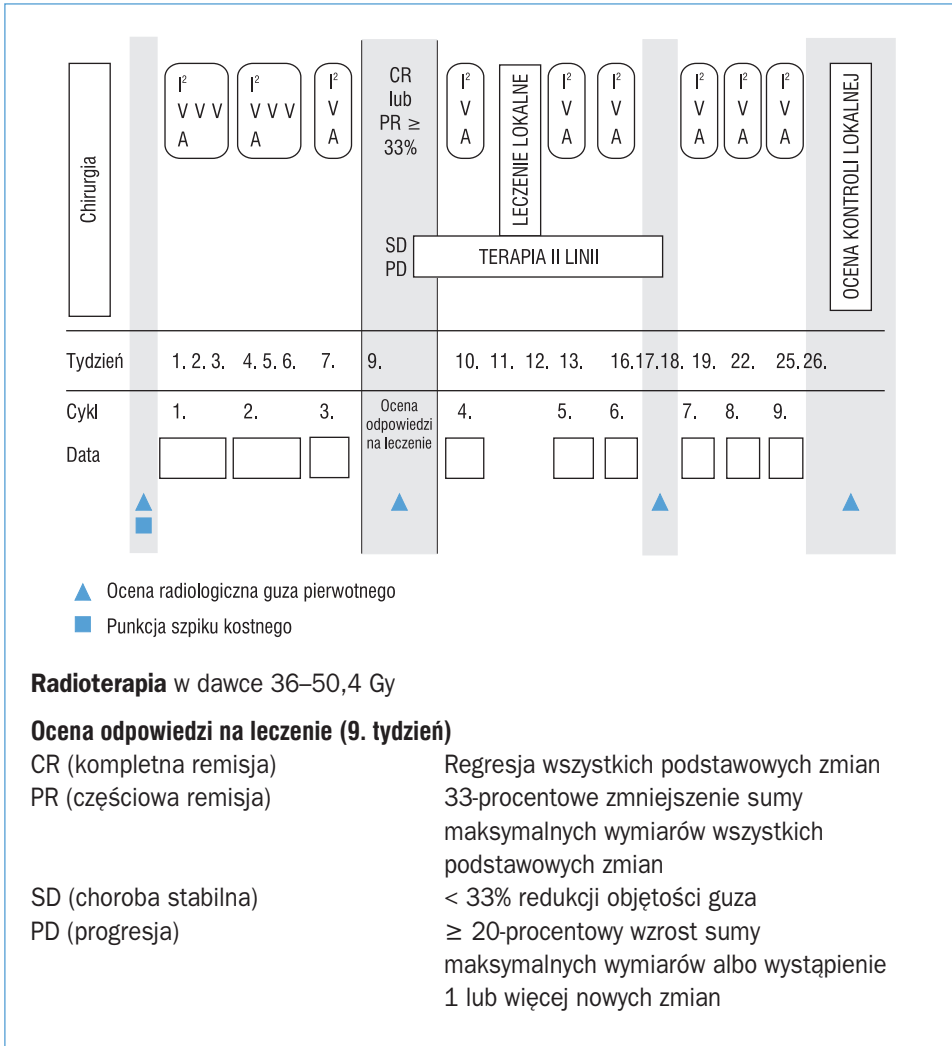
Resekcja R0 jest pierwotnym celem terapii lokalnej. W przypadku MTM nie należy jej jednak przeprowadzać za wszelką cenę. Najczęściej można uniknąć okaleczenia pacjenta



Rycina 14. Schemat leczenia RMS — grupa standardowego ryzyka — podgrupa C; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. każdego cyklu wraz z Mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1 każdego cyklu jako. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu

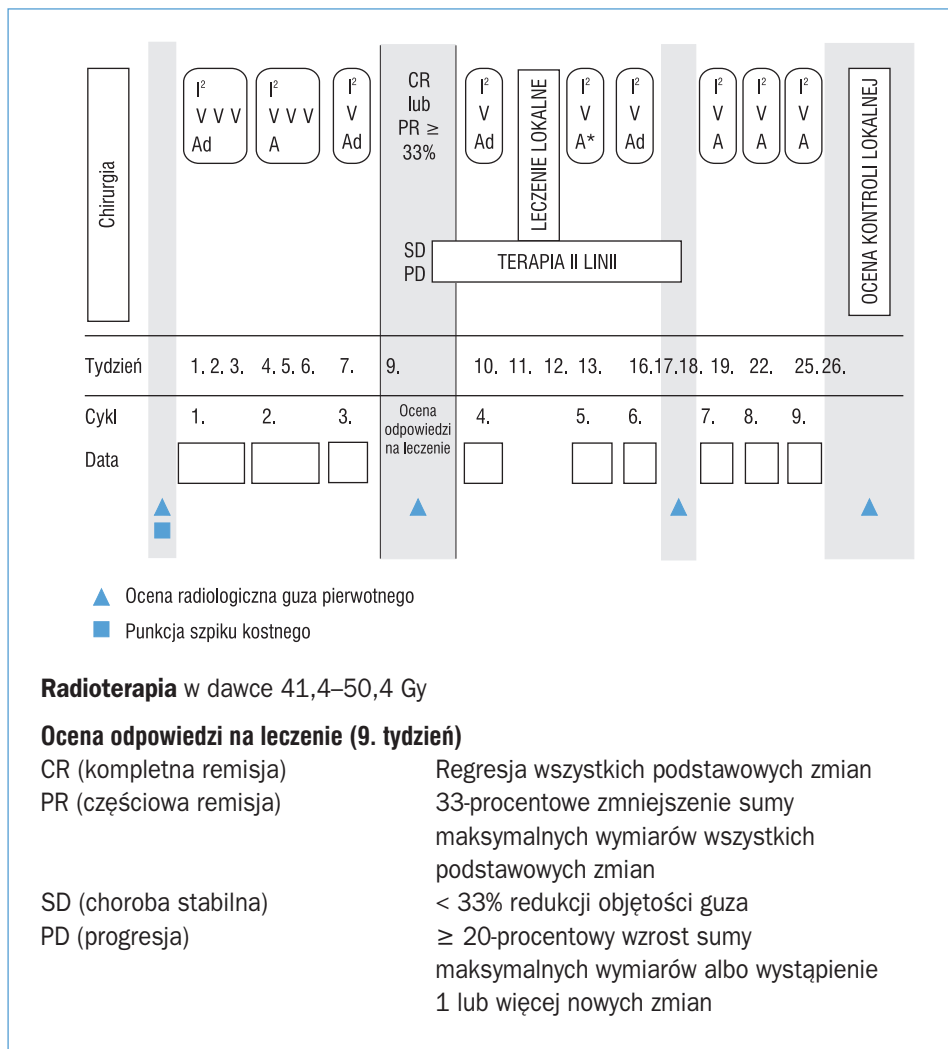


Rycina 15. Schemat leczenia RMS — grupa standardowego ryzyka — podgrupa D; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. każdego cyklu wraz z mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu



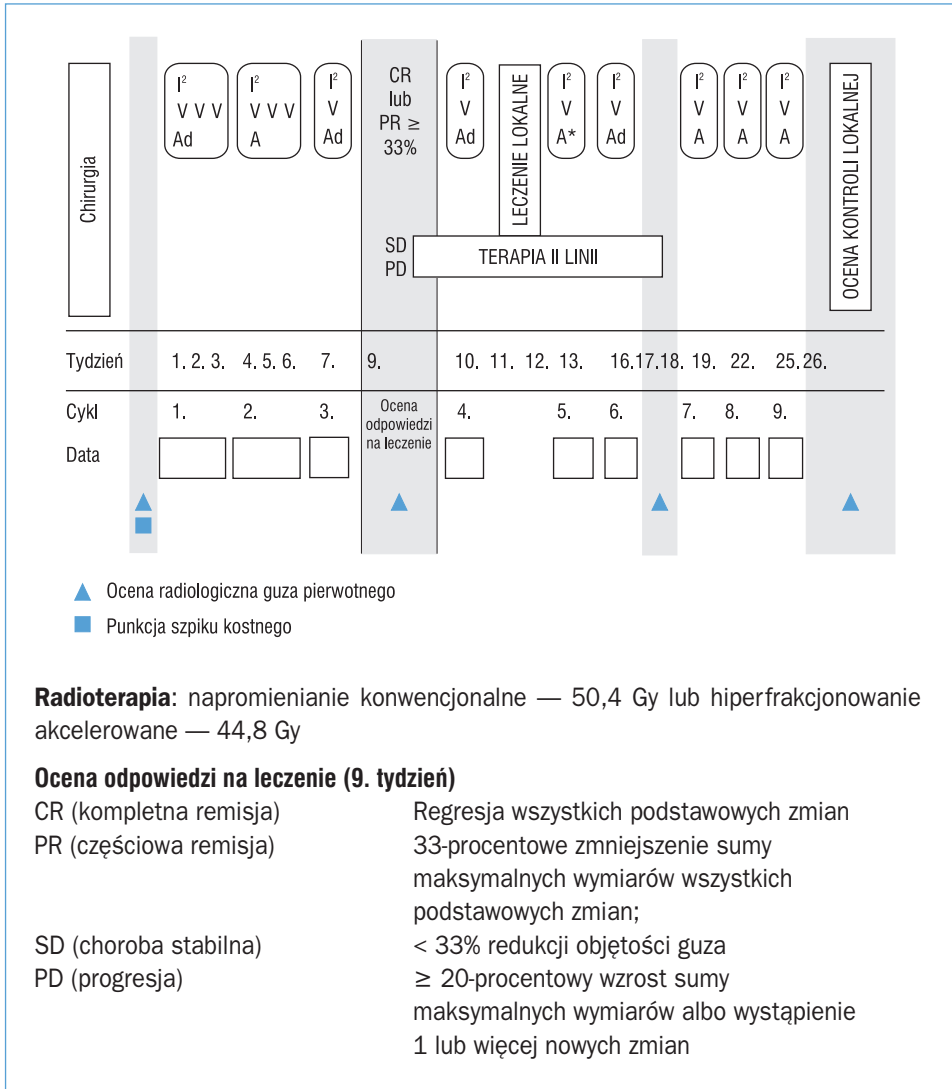
Rycina 16. Schemat leczenia RMS — grupa wysokiego ryzyka — podgrupy E, F, G; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. każdego cyklu wraz z mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu

Po CWS-2007 HR — pacjent otrzyma leczenie podtrzymujące, zależnie od randomizacji



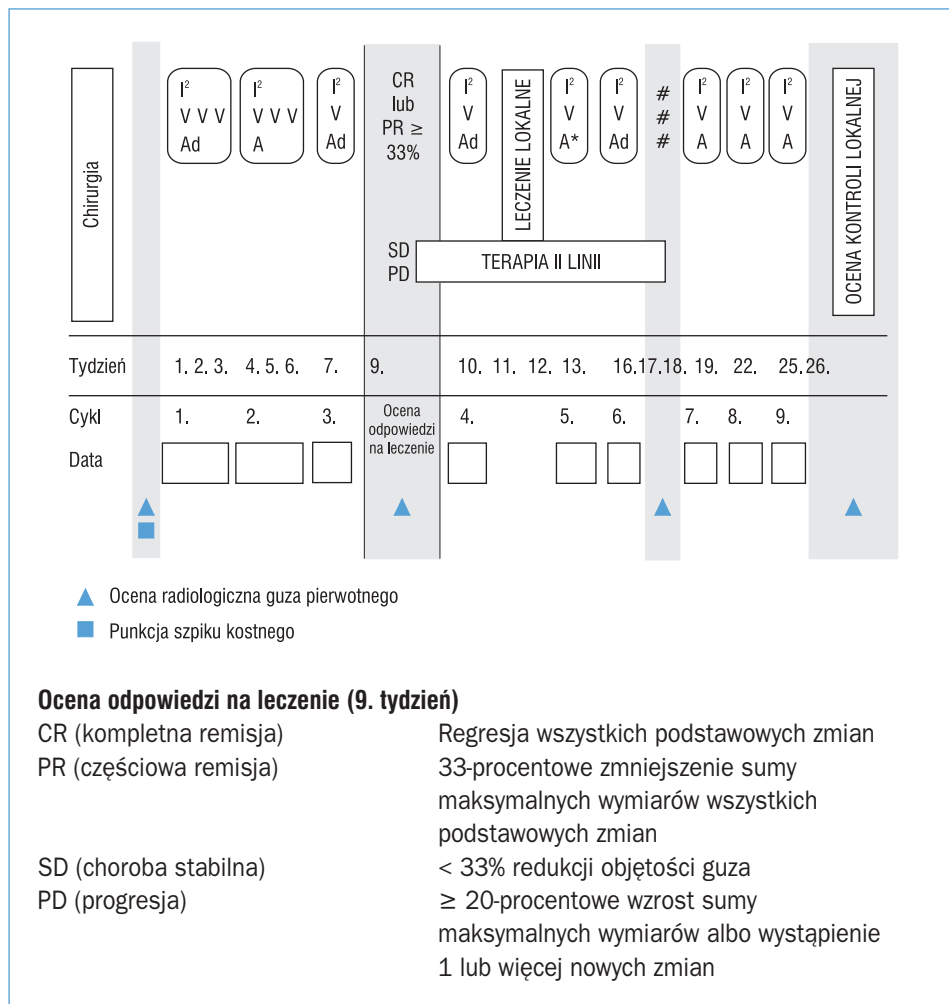
Rycina 17. Schemat leczenia RMS — grupa bardzo wysokiego ryzyka — podgrupa H; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. każdego cyklu wraz z mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu IVA; Ad — adriamycyna 2 × 20 mg/m²/dobę w dniu 1. i 2. każdego cyklu IVAd, 3-godzinny wlew

Po CWS-2007 HR — pacjent otrzyma leczenie podtrzymujące, zależnie od randomizacji

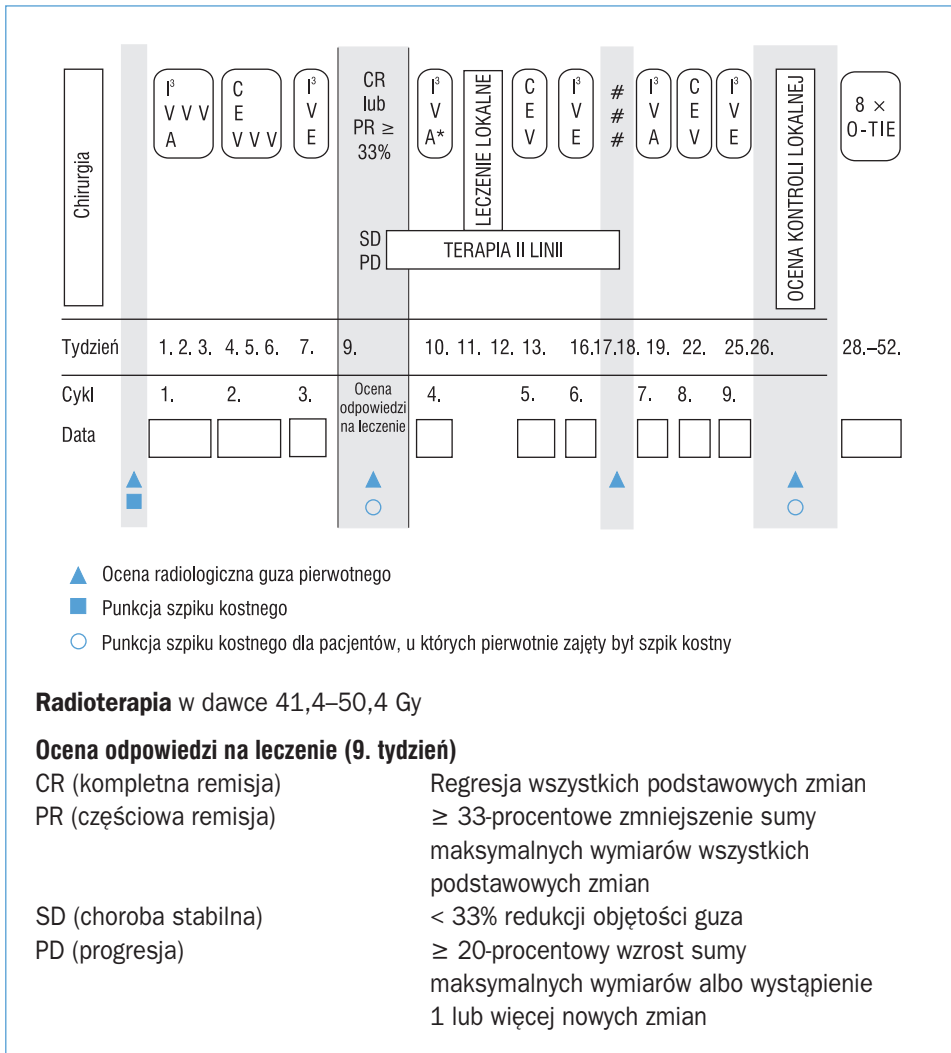


Rycina 18. Schemat leczenia innych guzów RMS-like (SySa, EES, pPNET, UDS); I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. każdego cyklu wraz z mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu IVA jako pojedyncza iniekcja dożylna; Ad — adriamycyna 2 × 20 mg/m²/dobę w dniu 1. i 2. każdego cyklu IVAd, 3-godzinny wlew

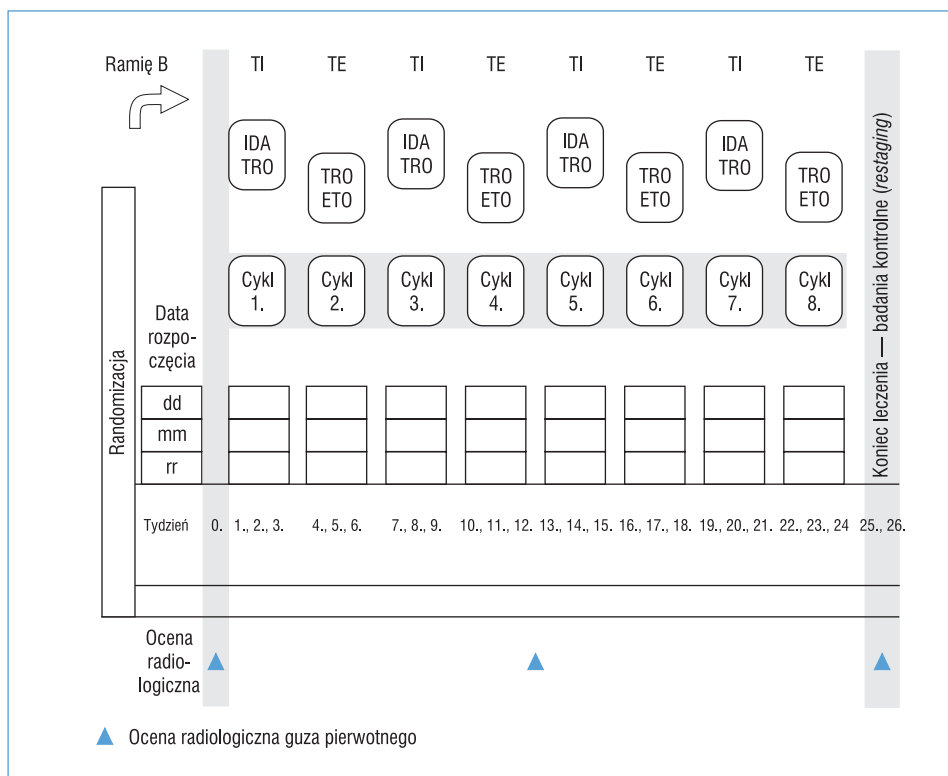
Po CWS-2007 HR — pacjent otrzyma leczenie podtrzymujące, zależnie od randomizacji



Rycina 19. Schemat leczenia guzów „nie-RMS-like” w grupie wysokiego ryzyka; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1. i 2. każdego cyklu wraz z mesną w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomocyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu IVA; Ad — adriamycyna 2 × 20 mg/m²/dobę w dniu 1. i 2. każdego cyklu IVAd, 3-godzinny wlew w 6–12-godzinnych interwałach



Rycina 20. Schemat leczenia pierwotnie przerzutowych guzów tkanek miękkich; I — ifosfamid 3000 mg/m²/dobę 3-godzinny wlew w dniach 1., 2. i 3. każdego cyklu I³VA i I³VE wraz z męsą w dawce 3 g/m² i nawodnieniem; IFO — regularne monitorowanie nefrotoksyczności; V — winkrystyna 1,5 mg/m² w dniu 1. każdego cyklu jako. Dodatkowo w 2. i 3. tygodniu pierwszego cyklu oraz w 5. i 6. tygodniu drugiego cyklu; A — aktynomycyna-D 1,5 mg/m² w dniu 1 każdego cyklu I³VA; C — karboplatyna 500 mg/m² dożylnie w dniu pierwszym cyklu CEV 2, 5 i 8 jako 1-godzinny wlew; E(CEV) — epirubicyna 150 mg/m w dniu 1. cyklu CEV 2, 5 i 8 jako 6-godzinny wlew; E(I³VE) — etopozyd 150 mg/m² w dniu 1., 2. i 3. cyklu I³VE 3, 6 i 9 jako 2–4-godzinny wlew dożylnie



Rycina 21. Schemat doustnej terapii podtrzymującej; ETO — etopozyd 50 mg/m²/dobę *p.o.*, od dnia 1. do dnia 10.; IDA — idarubicyna 5 mg/m²/dobę *p.o./i.v.*, raz dziennie w dniach 1., 4., 7. i 10.; TRO — trofosamid 150 mg/m²/dobę *p.o.*, od dnia 1. do dnia 10.

poprzez zastosowanie terapii kombinowanej, ponieważ w przypadku guzów chemiowrażliwych, które dobrze odpowiadają na chemio- i radioterapię, możliwe jest wyleczenie pacjenta także bez resekcji R0.

W przypadku guzów nie-RMS, gdzie resekcja jest zasadniczą metodą leczniczą, należy jednak dążyć w miarę możliwości do wykonania pierwotnej resekcji, nawet jeśli miałaby być okaleczająca, gdy istnieją możliwości wykonania wczesnego zabiegu rekonstrukcyjnego.

W przypadku gdy resekcja R0 wyjściowo jest niemożliwa do wykonania lub z innych powodów wykonano resekcję R1, można w okresie do 4 tygodni po postawieniu diagnozy wykonać dodatkowo resekcję odroczoną w celu uzyskania resekcji R0. Postępowanie chirurgiczne jest szczególnie ważne w grupie pacjentów, u których ze względu na wiek stosowanie radioterapii jest niemożliwe lub ograniczone.

Okaleczający zabieg pierwotny

Zabieg pierwotny w żadnym wypadku nie powinien być zabiegiem okaleczającym (jako zabiegi tego rodzaju traktuje się: amputację kończyny, *anus praeter naturalis*, ponadpęcherzowe wyłonienie moczowodów, usunięcie macicy lub pochwy, prostatektomię, wyłuszczenie

A. Cykl O-TI

TRO
p.o. ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ Przerwa

2×75 mg/m²/d.
mg/m²

IDA *p.o.* ↓ ↓ ↓ ↓ Przerwa

2×25 mg/m²/d.
mg/m²

↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | Przerwa

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11.–20.

Dzień

Data (dd.mm.rr) | | | | | | | | | | | |

B. Cykl O-TE

TRO
p.o. ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ Przerwa

2×75 mg/m²/d.
mg/m²

IDA *p.o.* ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ ↓↓ Przerwa

2×25 mg/m²/d.
mg/m²

↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | Przerwa

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11.–20.

Dzień

Data (dd.mm.rr) | | | | | | | | | | | |

Rycina 22. Strategia terapii podtrzymującej: trofosfamid/idarubicyna (TI) oraz trofosfamid/etopozyd (TE)

Tabela 67. Schemat leczenia wznowy guza pierwotnego

| Tydzień | Chemioterapia | |
|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. | Topotekan/karboplatyna (TC) | |
| 2. | | |
| 3. | | |
| 4. | TC | |
| 5. | | |
| 6. | Ocena odpowiedzi | Progresja: zmiana na CEVAIE |
| 7. | I ³ VA | I ³ VA |
| 8. | | |
| 9. | Terapia lokalna | |
| 10. | I ² VAdr | CEV |
| 11. | | |
| 12. | | |
| 13. | TC | I ³ VE |
| 14. | | |
| 15. | | |
| 16. | I ³ VA | I ³ VA |
| 17. | | |
| 18. | | |
| 19. | I ² VAdr | CEV |
| 20. | | |
| 21. | | |
| 22. | TC | I ³ VE |
| 23. | | |
| 24. | | |
| 25. | I ³ VA | I ³ VA |
| 28.–49. | Ustna terapia podtrzymująca | Ustna terapia podtrzymująca* |

*Grupa wysokiego ryzyka (wiek > 10 lat i/lub zajęcie szpiku/kości) jest poddawana indywidualnej terapii eksperymentalnej w porozumieniu z ośrodkiem referencyjnym

oczodołu, jak również wszystkie inne zabiegi powodujące ciężkie następstwa funkcjonalne lub kosmetyczne).

W przypadku resekcji R0 guz powinien być usunięty *in toto*, to znaczy sposób cięcia i preparacji należy wybrać tak, żeby pomiędzy brzegiem cięcia a guzem zawsze znajdowała się warstwa tkanki zdrowej — margines bezpieczeństwa (2–5 cm).

Tabela 68. Schemat terapii: topotekan/karboplatyna (TC)

| Dzień | Karboplatyna | Topotekan |
|-------|-----------------------------------|---|
| 1. | 150 mg/m ² (przez 4 h) | 1 mg/m ² (przez 20 h) po karboplatynie |
| 2. | 150 mg/m ² | 1 mg/m ² |
| 3. | 150 mg/m ² | 1 mg/m ² |
| 4. | 150 mg/m ² | 1 mg/m ² |
| Σ | 600 mg/m² | 4,0 mg/m² |

Biopsja węzłów chłonnych

W przypadku pierwotnie podejrzanych w badaniu NMR, KT lub USG węzłów chłonnych należy w trakcie zabiegu pierwotnego pobrać wycinki do badania histologicznego.

Zabieg odroczoney

Po chemo- i lub radioterapii wykonuje się zabieg usunięcia ogniska pierwotnego, nawet w sposób okaleczający, jeśli daje to szanse resekcji R0. Dotyczy to zwłaszcza guzów nie-RMS, które nie wykazują żadnej reakcji na CTH. Guzy te powinny być, w miarę możliwości, resekowane radykalnie (R0 i R1), to znaczy trzeba uwzględnić możliwość okaleczenia pacjenta.

Wskazania i zasady radioterapii

Radioterapia jest niezbędną metodą miejscowej kontroli nowotworu u pacjentów z mikro-lub makroskopową pozostałością guza po resekcji chirurgicznej lub CTH wstępnej. Wskazania do napromieniania i wybór dawki zależą od: pierwotnej lokalizacji i wielkości guza, wieku chorego, rozpoznania histopatologicznego i rodzaju resekcji pierwotnej.

Ogólnie zalecana dawka mieści się w granicach 32–54 Gy. Zaleca się unikanie napromieniania u dzieci < 3. rż.

Wskazania do radioterapii dla guzów typu RMS

Kwalifikacja do RTH odbywa się w 9. tygodniu leczenia po wykonaniu „re-stagingu”. Pacjenta przydziela się do jednej z grup:

1. Grupa chorych, którzy nie muszą być napromieniani:
Wszyscy chorzy z pierwotną resekcją R0 (typu RMS, korzystna i niekorzystna histologia) i pacjenci z korzystną histologią (RME), również przy wtórnej resekcji R0. Wyjątek: pacjenci z dodatkowymi węzłami i niekorzystną histologią muszą być napromieniani nawet w przypadku resekcji R0. Guzy nie-RMS po pierwotnej lub wtórnej resekcji R0 nie są naświetlane, chyba że wyjściowa wielkość guza była > 5 cm i/lub wiek pacjenta wynosił > 10 lat.

2. Grupa chorych naświetlanych dawką 32 Gy:

Wszyscy pacjenci z korzystną histologią (typu RMS) i dobrą albo kompletną odpowiedzią na CTH ($> 2/3$), niezależnie od wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych, jednak z dobrymi warunkami do operacji *second-look*, jeśli RTH może jeszcze poprawić warunki zabiegu.

3. Grupa chorych, którzy muszą być napromieniani dawką 44,8 Gy:

Wszystkie guzy z korzystną histologią [RME (N1&N0)] i złą odpowiedzią ($< 2/3$ i $> 1/3$) i/lub z resekcją pierwotną lub wtórną R1, jak również wszystkie histologicznie niekorzystne guzy (typu RMS i nie-RMS), które wyjściowo nie mogły być resekowane R0 i/lub wykazały zajęcie węzłów chłonnych, ponadto pacjenci z korzystną histologią po operacji *second look* (R1 lub R2), bez RTH w przeszłości, są napromieniani dawką 44,8 Gy. (dotyczy to również pacjentów z niekorzystną histologią, którzy niezgodnie z protokołem nie zostali napromienieni przed reoperacją). Do tej grupy należą też pacjenci z guzami nie-RMS > 5 cm i/lub w wieku > 10 lat, którzy nawet po resekcji R0 są napromieniani dawką 44,8 Gy.

U dzieci poniżej 1. roku życia radioterapię powinno się stosować tylko w wyjątkowych wypadkach. Dawka powinna być ograniczona do maksymalnie 32 Gy. W skrajnych przypadkach należy porównać ryzyko funkcjonalnych i kosmetycznych powikłań RTH z następstwami całkowitej resekcji guza (R0) i rozważyć, czy można zastosować radioterapię. Zasadniczo u dzieci poniżej 1. roku życia, z dobrze odpowiadającymi guzami, w miarę możliwości należy zalecać CTH. Ponowna ocena powinna się odbyć w 16.–18. tygodniu leczenia, w celu ustalenia rodzaju terapii lokalnej (czy jest możliwa resekcja R0, czy została osiągnięta pełna remisja?). Wiek ≤ 3 lat jest względnym przeciwwskazaniem do RTH.

Monitorowanie leczenia

Do diagnostyki w trakcie terapii należą regularne, kontrolne badania laboratoryjne i badanie USG łoży guza. Przed każdym podaniem adriamycyny powinno się wykonać badanie USG serca. Przed zastosowaniem ifosfamidę konieczne są badania wydolności nerek i klinrens kreatyniny

Po zakończeniu 3. bloku terapii (9. tydzień), w przypadku guzów nieusuniętych pierwotnie, należy ocenić odpowiedź, w celu określenia dalszego postępowania terapeutycznego. Oceny odpowiedzi powinno się również dokonać za pomocą NMR w 18. tygodniu terapii.

W zależności od wyjściowych wyników badań, mogą zaistnieć wskazania do przeprowadzenia dodatkowych badań kontrolnych, jak badanie choroby resztkowej w szpiku u pacjentów z wyjściowym rozsiewem do szpiku.

Terapia wspomagająca

W trakcie każdego cyklu należy rozważyć terapię wspomagającą, w zależności od stanu klinicznego pacjenta:

- leczenie przeciwozrękowe — deksametazon 10 mg/m^2 ;
- leczenie przeciwwymiotne (ondansetron);
- profilaktyka krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego przy podawaniu IFO (mesna);
- profilaktyka pneumocystozowego zapalenia płuc (trimetoprim/sulfametoksazol);
- czynniki wzrostowe.

Badania wykonywane przed każdym cyklem chemioterapii i ewentualnie w trakcie cyklu:

- morfologia krwi;
- kreatynina, elektrolity, enzymy wątrobowe;
- echokardiografia serca przed każdym cyklem z adriamycyną;
- monitorowanie nefrotoksyczności ifosfamid (klirens kreatyniny, badanie ogólne moczu, dobowy zbiórka moczu na białka i elektrolity).

Badania kontrolne na zakończenie leczenia przeciwnowotworowego

- Diagnostyka obrazowa:
 - KT/NMR/USG/PET łoży guza wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi
 - RTG klatki piersiowej
 - KT klatki piersiowej
 - USG jamy brzusznej
 - NMR mózgowia (zależnie od lokalizacji pierwotnej)
- Badanie pediatryczne i neurologiczne
- Badania laboratoryjne: przynajmniej morfologia krwi z rozmazem, badania enzymatyczne, klirens kreatyniny, kwas moczowy, mocznik, badania wirusologiczne, poziom immunoglobulin, badanie ogólne moczu
- Badania w celu wykluczenia nefrotoksyczności indukowanej ifosfamidem:
 - w surowicy: elektrolity, w tym Mg, nieorganiczne fosforany, glukoza, kreatynina, gazometria, fosfataza alkaliczna, H_2CO_3
 - w moczu: Na, Ca, glukoza, nieorganiczne fosforany, kreatynina, pH, białko całkowite
 - w 24-godz. zbiorce moczu: klirens kreatyniny (u wszystkich dzieci > 90. względnie < 10. percentyla odnośnie do zmodyfikowanej wzrostem masy ciała, w przeciwnym razie wystarczające jest obliczenie na podstawie reguły Schwartz), 24-godzinne wydalanie wapnia (w przypadku udowodnionej tubulopatii), frakcjonowane wydalanie fosforanów i glukozy, maksymalne zwrotne wchłanianie fosforanów określone w stosunku do klirensu kreatyniny
- USG serca i EKG
- EEG
- Badanie dna oka
- Audiometria
- Inne badania, jeśli wcześniej wyniki były nieprawidłowe (np. PET, punkcja łądźwiowa, diagnostyka układu endokrynnego)
- Po zakończeniu terapii należy prowadzić obserwację stanu chorego (tab. 69).

Tabela 69. Badania obserwacyjne po zakończonym leczeniu

| Okres | Badanie okolicy guza | Stadium | Badania dodatkowe |
|--------------------|---|--|---|
| 1. rok po leczeniu | USG (łoża guza, regionalne węzły chłonne, jama brzuszna, miednica)
KT (na zmianę, co 6–12 tygodni) | RTG/KT klatki piersiowej (co 3–6 miesięcy)
Scyntygrafia kości (raz w roku)
[KT — przerzuty (dotyczy st. IV)] | Ocena funkcji wątroby i nerek (kłębuszków i cewek)
Echo/24-h EKG
Badania endokrynologiczne (wzrost i dojrzewanie) |
| 2. rok | Jak wyżej, tyle że co 3–6 miesięcy | Jak wyżej, RTG klatki piersiowej co 6 miesięcy | Ocena zaburzeń (nietrzymanie moczu, uszkodzenie wzroku i słuchu, ocena układu ruchu) |
| 3.–5. rok | Jak wyżej, tyle że 6–12 miesięcy | Jak wyżej, tyle że raz w roku | Badania cytogenetyczne u pacjentów leczonych preparatami G-CSF |
| > 5. rok | USG
KT/MRT z kontrastem (obydwa badania raz do roku) | Jak wyżej, tyle że raz w roku | Inne badania (zgodnie z objawami) |

Zalecane piśmiennictwo

- Bailey S., Skinner R. Paediatric haematology and oncology. Oxford 2010.
- Breneman J.C., Lyden E., Pappo A.S. i wsp. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J. Clin. Oncol.* 2003; 1: 78–84.
- 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.
- CWS-2007-HR. A randomised phase-III trial of the Cooperative Weichteilsarcom Studiengruppe for localised high-risk Rhabdomyosarcoma and Rhabdomyosarcoma-like Soft Tissue Sarcoma in children, adolescents and young adults 2009.
- 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 (Epub 2009, 17 lutego).
- Dantonello T.M., Int-Veen C., Winkler P. i wsp. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 406–413. Errata in: *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1911.
- Dantonello T.M., Winkler P., Boelling T. i wsp. CWS Study Group. Embryonal rhabdomyosarcoma with metastases confined to the lungs: report from the CWS Study Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2011; 56: 725–732 (doi: 10.1002/psc.22862. Epub 2010, 8 listopada).
- Estlin E., Gilbertson R.J., Wynn R.F. Pediatric hematology and oncology. Scientific principles and clinical practice. Wiley 2010.
- Kazanowska B., Reich A., Balcerska A. i wsp. Leczenie mięsaków tkanek miękkich grupy RMS u dzieci w doświadczeniu Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych (PPGGL). *Nowotwory (J. Oncol.)* 2002; 53 (supl. 4): 82.
- Kazanowska B., Reich A., Stegmaier S. i wsp. Pax3-fkhr and pax7-fkhr fusion genes impact outcome of alveolar rhabdomyosarcoma in children. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2007; 26: 17–31.
- Klingebiel T., Boos J., Beske F. i wsp. 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* 2008; 50: 739–745.

- Koscielniak E., Klingebiel T., Knetig R., Morgan M., Niethammer D., Treuner J. Factors related to prognosis in patients with primary metastatic RMS-like tumors. Analysis of the CWS-Study and the German pediatric Stem Cell Transplantation Registry. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 6.
- Koscielniak E., Morgan M., Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Pediatr. Drugs* 2002; 1: 21–28.
- Manual of pediatric hematology and oncology: Lanzkowsky Philip. Wyd. 5. Elsevier, Amsterdam 2011.
- Parham D.M. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 506–514.
- Pizzo P.A., Poplack D.G. (red.). Principles and practice of pediatric oncology. Wyd. 6, Philadelphia 2011.
- Wieloośrodkowy protokół leczenia zlokalizowanych mięsaków tkanek miękkich u dzieci opracowany na podstawie: Cooperative Weichteilsarcom Studie-CWS-2002P, Koscielniak, Treuner 2004.