

Lágyrészsarkómás gyermekek kezelési eredményei a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján

BOTS BIANKA, EIPEL OLIVÉR, TERKOVICS LOTTE, FELKAI LUCA, CSÓKA MONIKA

Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Csóka Monika, Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.,
e-mail: csoka.monika@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2018. augusztus 3.

Elfogadva:

2018. szeptember 25.

A gyermekkorban jelentkező rosszindulatú daganatos megbetegedések eltérnek a felnőttkorban kialakuló daganatoktól. A felnőtt daganatokkal összehasonlítva a gyermekekben előforduló szövettani entitások igen eltérőek, valamint a gyermekek esetében a gyógyulási esélyek jobbak, mint a felnőtteknél. A gyermekkori lágyrészdaganatok előfordulása ritkább, mint a leggyakoribb gyermekkori malignitásoké (leukémia és központi idegrendszeri daganatok), azonban ismeretük, felismerésük nélkülözhetetlen a kezelés minél előbbi megkezdése miatt. A megfelelő kezelés – kemoterápia, sugárterápia, sebészet, egyes esetekben célzott kezelés – késlekedése szomatikus károsodáshoz, funkcióromláshoz vezethet. Vizsgálatunkban retrospektív módon a Semmelweis Egyetem II. számú Gyermekgyógyászati Klinika onkológiai osztályán 2000. január 1. és 2016. november 30. között diagnosztizált 90 lágyrésztumoros gyermek adatait gyűjtöttük össze és elemeztük. Eredményeink jól korrelálnak a nemzetközi adatokkal. *Magy Onkol* 62:222–229, 2018

Kulcsszavak: gyermekonkológia, lágyrészsarkóma, rhabdomyosarkóma, műtét, kemoterápia, sugárkezelés, túlélés

Malignant tumors found in children are different from the ones that occur in adults. Compared to the malignancies in adults, the histological entities in pediatric patients are different and survival rates are higher among the children. Though pediatric soft tissue sarcomas are less common than leukemia and central nervous system malignancies, recognition of them is necessary to start the therapy as soon as possible. The delay of an appropriate treatment – chemotherapy, radiotherapy, surgery, in some cases targeted therapy – is unfavorable because somatic damages and functional loss can occur. In our study at the oncology department of the 2nd Department of Pediatrics of Semmelweis University, we collected and analyzed the data of 90 children who were diagnosed with soft tissue sarcomas between January of 2000 and November of 2016. Our results correlate with the data collected worldwide.

*Bots B, Eipel O, Terkovics L, Felkai L, Csóka M. Treatment results of pediatric soft tissue sarcomas at the 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University. *Magy Onkol* 62:222–229, 2018*

Keywords: pediatric oncology, soft tissue sarcomas, rhabdomyosarcoma, surgery, chemotherapy, radiotherapy, survival

BEVEZETÉS

A gyermekek között jelentkező daganatok gyakorisága jelentősen alacsonyabb, mint a felnőtteknél, Magyarországon mintegy 230–240 új esetet diagnosztizálunk évente. A malignus lágyrészsarkómák (soft tissue sarcomas, STSs) igen ritkák, a rosszindulatú daganatok körülbelül 1%-át alkotják az átlagnépességben, ezzel szemben gyermekkorban és fiatal felnőtt korban az előfordulásuk jóval gyakoribb, 20 éves kor alatt a rosszindulatú daganatok 7%-át képezik. Gyermekeknél és serdülőknél a malignus lágyrészsarkómák az ötödik leggyakrabban előforduló malignitás a leukémiák, a központi idegrendszeri daganatok, a limfómák, illetve a vegetatív idegrendszeri tumorok után. A Magyarországon évente diagnosztizált lágyrészsarkómás gyermekek száma 12 fő körül van [1, 2].

A lágyrészdaganatok legújabb szövettani besorolását a WHO által 2013-ban kiadott beosztás tartalmazza. A klasszifikáció megkülönböztet többek között zsírszöveti tumorokat, fibroblasztos/miofibroblasztos tumorokat, miogén tumorokat, vaszkuláris tumorokat, perifériás idegtumorokat, differenciálatlan/nem klasszifikálható szarkómákat, bizonytalan szöveti differenciációt mutató tumorokat, valamint a GIST-et (gastrointesztinális sztrómális tumor). A daganatok klinikopatológiai viselkedését három csoportra oszthatjuk: benignus, intermedier, malignus.

A Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) klasszifikációja 3 csoportot különböztet meg klinikai viselkedés, kezelési szempont alapján: a rabdomyosarkómát (RMS), a rabdomyosarkóma-szerű tumorokat (RMS-szerű) valamint a nem rabdomyosarkóma-szerű tumorokat (nem RMS-szerű) [3, 4].

A rabdomyosarkóma (RMS)

Epidemiológia

A gyermekkori extrakraniális szolid tumorok között az RMS a harmadik leggyakoribb a neuroblasztóma és a Wilms-tumor után. Gyermekek és serdülők között az előforduló malignus lágyrészdaganatok körülbelül ötven százalékát alkotják. A betegségekre jellemző a bimodális előfordulás a tumor megjelenési ideje alapján. Az első csúcs a kettő és hat év közötti időszakra, a második a tíz és tizenkilenc év közötti időszakra tehető. A diagnosztizált esetek majdnem kétharmada 9 éves vagy annál fiatalabb gyermekeknél fordul elő, a betegség megjelenése a két nemből közel azonos, enyhe fiúdominancia jellemző. A felnőttkorban előforduló RMS-es esetek száma jóval alacsonyabb, azonban a betegség kimenetele kedvezőtlenebb, mint a gyermekeknél [5–7].

Etiológia

A betegség ismeretlen etiológiájú, legtöbb esetben sporadikusan jelenik meg, azonban az előfordulása egyes szindrómákban gyakoribb, mint például a neurofibromatózisban, a Li–Fraumeni-szindrómában, a Beckwith–Wiedemann-szindrómában, valamint a Costello-szindrómában [5, 8–11].

Patológia

Horn és Enterline 1958-as hisztológiai osztályozása megkülönböztet alveoláris rabdomyosarkómát (RMA), embriónális rabdomyosarkómát (RME), ennek egy altípusát, a botrioid variánst, valamint a pleomorfn rabdomyosarkómát. A gyermekkori lágyrésztumorok nemzetközi klasszifikációja úgynevezett rizikóalapú klasszifikáció, mely szerint az RME két altípusa, a botrioid és az orsósejtes formák jó prognózisúak, az RME közepes prognózisú, az RMA, beleértve a szolid alveoláris variánst, valamint a nem differenciált szarkóma a rossz prognózisú betegségek közé tartozik [12, 13].

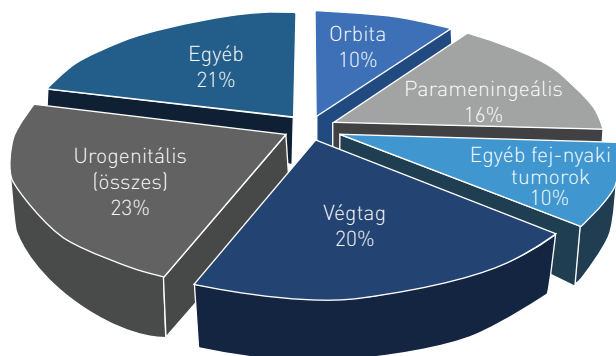
A rabdomyosarkómák kétharmadában RME fordul elő, amelyre jellemző a strómagazdagság, alacsony denzitás, orsósejtes megjelenés, valamint az alveoláris minta hiánya. A botrioid altípus jellemzően hólyagból, vaginából indul ki kisgyermekeknél, illetve a nazofarinxból idősebb gyermekeknél. Az orsósejtes altípus általában mint paratesztikuláris tumor jelenik meg, azonban előfordulhat a fej-, a nyak-, az orbita- és a végtagrégiókban. Az alveoláris RMS szövettanilag az apró, kör alakú sejtekkel és a benne található szeptumokkal a tüdőszövetre emlékeztet. Az RMA altípusa, a szolid variáns szövettanilag hasonló, azonban szeptumok nélkül jelenik meg, klinikailag az RMA-hoz hasonlít a megjelenése. A pleomorfn rabdomyosarkóma gyermekeknél igen ritkán fordul elő, azonban felnőttekben gyakoribb és általában nagyon rossz prognózisú betegség [5, 12, 14].

Klinikai megjelenés

A gyermekkori lágyrészdaganatok leggyakoribb megjelenése az egyre növekvő fájdalommentes csomó vagy duzzanat, mely bárhol megjelenhet a testen. A daganatok 35–40%-a a fej és nyak régiójából, kicsit kevesebb mint 25%-a a genito-uretrális traktusból, 20%-a a végtagokról és körülbelül 10%-a egyéb helyekről indul ki, mint például a törzs, retroperitoneum, mellkasfal. A diagnózis felállításánál idejében az esetek 15–25%-ában megfigyelhető áttét. Leggyakrabban a tüdőben található áttét, ez az esetek 50%-át jelenti, ritkábban a csontvelőben (20–30%), csontban (10%), valamint nyirokcsomókban, melynek a gyakorisága a tumor elhelyezkedésével 5–40% között változhat [5, 15, 16] [1. ábra].

Diagnózis, vizsgálatok

Az RMS diagnózisa a szövettani vizsgálaton alapul, így a legfontosabb része a diagnosztikus lépéseknek a megfelelő mintavétel a szükséges szövettani és citológiai vizsgálatokhoz és klasszifikációhoz. Mintát általában nyitott biopsziával nyernek, de bizonyos esetekben többszörös vastagtű-biopsziás mintavétel is megengedhető. Alapvető fontosságú a teljes testre kiterjedő fizikális vizsgálat, különös tekintettel a nyirokcsomó-régiókra. Területen a fizikális vizsgálat mellett rtg- és UH-vizsgálat elvégzése



1. ÁBRA. Az RMS tumorok elhelyezkedése a diagnózis idején

válhat szükségessé, mely a tumorgyanút megerősítheti. Ezt követően a gyermekeket gyermekonkológiai központba kell irányítani. Szükségesek laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, általános kémia, LDH, húgysav), csontvelővizsgálat, parameningeális elhelyezkedés esetén lumbálpunkció. A stádiumfelméréshez különböző képalkotó vizsgálatokat alkalmazunk: mellkas-CT a tüdőmetasztázisok kimutatására, MRI a primer tumorok, nyirokcsomóáttétek pontosabb kimutatására, csontszcintigráfia a csontáttétek keresésére. Bizonyos esetekben PET-CT vizsgálat alkalmazása is szóba jön [15, 17, 18].

Rizikóbesorolás

A CWS általi rizikóbesorolás alacsony, standard, magas és igen magas kockázatú csoportokba sorolja a beteget, ezenfelül a különböző modalitások alapján A-tól H-ig

különböző alcsoportokba. A besorolás figyelembe veszi a szövettant, a műtét utáni állapotot, az elhelyezkedést, a nyirokcsomóstatuszt, a tumor méretét és a beteg életkorát [3] (1. táblázat).

Kezelés

Gyermekeknél az RMS kezelésének alapja a multimodális terápia. Amennyiben lehetséges (csonkolás, szerveldozat nélkül eltávolítható tumor esetén), sebészi eltávolítás szükséges a tumor lokális ellátására, sugárterápia legfeljebb a reziduális vagy inoperábilis tumorra, és szisztémás kemoterápia a tumor megkisebbitésére és a távoli áttétek ellátására. A gyermekkorban diagnosztizált rhabdomyosarkóma jellemzően sugárérzékeny, így ez a fajta kezelés jelentős szerepet játszhat azokban az esetekben, ahol a műtéti kezelés nem lehetséges ép széllel. Magyarországon jelenleg a CWS-2012-es protokoll alapján kezelik a gyermekeket, mely a fent említett rizikóbesoroláson alapul [3, 5, 19].

Nem RMS lágyrészdaganatok (NRSTS-ek)

A gyermekkori nem rhabdomyosarkóma típusú lágyrészdaganatok (NRSTS-ek) csoportja egy rendkívül heterogén csoport, melybe több mint ötven különböző szövettani entitás tartozik. A rhabdomyosarkómához hasonlóan ezek a daganatok is primitív mezenhimális sejtekből alakulnak ki. A CWS klasszifikációja megkülönböztet úgynevezett RMS-szerű daganatokat és nem RMS-szerű daganatokat. Az előbbi csoporthoz soroljuk a színóviális szarkómát (SySa), lágyrészt-Ewing-tumort (STET), melybe beletartozik az extraoszeális Ewing-szarkóma (EES) és a perifériás primitív neuroektodermális tumor (pPNET), valamint a nem differenciált szarkóma (UDS). A második csoportba tartozik az összes többi szövettanú daganat, melyek közül a leggya-

1. TÁBLÁZAT. RMS tumorok CWS általi rizikóbesorolása

Kockázati csoport	Alcsoportok	Szövettan	Műtét utáni állapot	Elhelyezkedés	Nyirokcsomóstatusz	Méret és kor
Alacsony	A	Kedvező	I	Bárhol	N0	Kedvező
Standard	B	Kedvező	I	Bárhol	N0	Kedvezőtlen
	C	Kedvező	II, III	Kedvező	N0	Bármilyen
Magas	D	Kedvező	II, III	Kedvezőtlen	N0	Kedvező
	E	Kedvező	II, III	Kedvezőtlen	N0	Kedvezőtlen
	F	Kedvező	II, III	Bárhol	N1	Bármilyen
Nagyon magas	G	Kedvezőtlen	I, II, III	Bárhol	N0	Bármilyen
	H	Kedvezőtlen	II, III	Bárhol	N1	Bármilyen

Kedvező szövettanba tartozik az RME, az orsósejtes variáns, valamint a botrioid RMS, míg a kedvezőtlenbe soroljuk az RMA-t, beleértve a szolid variánst is. A műtét utáni állapot I. csoportja a komplett reszekció (R0), a II. a mikroszkópos maradvány (R1), a III. a makroszkópos maradvány (R2). A primer tumor elhelyezkedése alapján a kedvező csoportba tartoznak az orbita tumorai, a nem parameningeális fej- és nyaktumorok, a nem hólyag/prostata urogenitális tumorok, míg a kedvezőtlen csoportba a csontdestrukcióval járó orbitatumorok, a parameningeális tumorok, végtagok tumorai, hólyag-, prosztatatumorok, valamint a többi fentebb nem említett tumor tartozik. A nyirokcsomóstatuszban a nyirokcsomóáttét hiánya (N0) kedvező, míg megléte (N1) kedvezőtlen. A tumor méretét és az életkort tekintve kedvező az 5 cm alatti tumor és a 10 évnél fiatalabb életkor, kedvezőtlen minden más eset

koribbak a dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), a fibroszarkóma (FS), liposzarkóma (LPS), a leiomioszarkóma (LMS) és az epitelioid szarkóma (ES) [3, 20].

Epidemiológia

A gyermekkori malignus lágyrészdaganatok a tumoros megbetegedések 7 százalékát alkotják, és e megbetegedések fele az NRSTS-ek közé tartozik. A rabdioszarkómával ellentétben ezek a daganatok gyakrabban fordulnak elő serdülőknél és fiatal felnőttekben, mint kisebb gyermekekben. Gyermeknél az RMS, az infantilis fibroszarkóma és a malignus rabdoid tumor (MRT) a leggyakrabban előforduló variánsok, míg serdülőknél gyakrabban fordul elő SySa és malignus perifériás ideghüvelytumor (MPNST). A felnőtteknél, valamint a gyermekekben is enyhe férfipredominancia áll fenn [2, 5, 21].

Etiológia

A legtöbb NRSTS sporadikus megjelenésű, azonban néhány jól ismert rizikófaktor növelheti a tumorok előfordulását. Genetikai megbetegedések, amelyekben fokozott a daganatok előfordulása a Li-Fraumeni-szindróma, az RB gén mutációja hereditér retinoblasztómában, mely leiomioszarkómára jelent fokozott hajlamot, valamint a neurofibromatózis egyes típusa. Másodlagos lágyrészmalignitás előfordulhat, különösen azok között, akik radioterápiát kaptak, valamint akiket nagyobb dózisz antraciklinnel vagy alkilálószerrel kezeltek. AIDS-es betegeknél, akiknél EBV-fertőzés is jelen van, gyakrabban fordul elő leiomioszarkóma, valamint limfangioszarkóma kialakulása fokozott a krónikus limfödémás betegeknél [5, 22–25].

Klinikai megjelenés

A rabdioszarkómához hasonlóan a leggyakoribb tünet a fájdalommentes csomó, duzzanat, valamint a nyomási tünetek okozhatnak fájdalmat. A szisztémás tünetek, mint a láz, fogyás, éjszakai izzadás, ritkák. Paraneopláziás tünetként az LMS, a GIST, az FS okozhat tumorindukált hipoglikémiát. A diagnózis idejében a betegek kis részénél található áttét, leggyakrabban a tüdőben. Csont-, máj-, agyi metasztázis csupán néhány esetben fordul elő, és ennél is ritkábban a csontvelői áttét. Nyirokcsomóáttét csak kivételes esetekben fordul elő, azonban néhány szövettani típusban gyakran, ilyen például az ES és a világossejtes (clear cell) szarkóma (CCS) [5, 25–27].

Diagnózis

A pontos szövettani vizsgálathoz biopsziára vagy műtéti eltávolításból származó szövetre van szükség. Ahhoz, hogy az NRSTS tumorokat pontos szövettani csoportba sorolhassuk, szükség van különböző diagnosztikus vizsgálatok elvégzésére a mintán, mint immunhisztokémiai, fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) és citogenetikai vizsgálatok. Azoknál a kórképeknél, ahol a regionális nyi-

rokcsomóáttét lehetősége magas (SySa, ES, CSS), a pontosabb stádiummeghatározáshoz szükség van őrszemnyi-rokcsomó-biopsziára [27].

Rizikóbesorolás

A betegség kiterjedése (található-e áttét vagy sem, a tumor grádusa alacsony vagy magas, a primer tumor mérete kisebb vagy nagyobb öt centiméternél, valamint a tumor eltávolíthatósága, azaz reszekábilis vagy irreszekábilis a daganat) alapján a betegek három csoportba sorolhatók, az alacsony rizikójú, a közepes rizikójú és a magas rizikójú csoportokba. Az alacsony rizikójú betegek közé tartozik az NRSTS-es betegek közel 50 százaléka, a közepes rizikójú betegek közé a betegek 35 százaléka, a magas rizikójú csoportba csupán a betegek 15 százaléka tartozik [27, 28].

Kezelés

Ahogy az RMS esetében is, az NRSTS-ek esetében is a multimodális terápia a megfelelő választás a szükséges műtét elvégzésével, a megfelelő kemoterápia, immunterápia, vagy célzott kezeléssel, valamint a sugárkezeléssel [5].

A gyermekkori lágyrészdaganatok utánkötése

A daganatos betegek utánkötése rendkívül fontos, a kapott kezelések mellékhatásainak időben történő felismerése, ellátása miatt, valamint a recidíva kialakulásának mihamarabbi felismerése céljából. Szorosabb utánkötés szükséges a kezelés lezárása utáni első 5 évben, hiszen a kialakuló recidívák többsége ebben az időszakban következik be [20]. Gondolni kell esetlegesen kialakuló második malignitásokra is, különösen a sugárkezelésben részesült gyermekekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

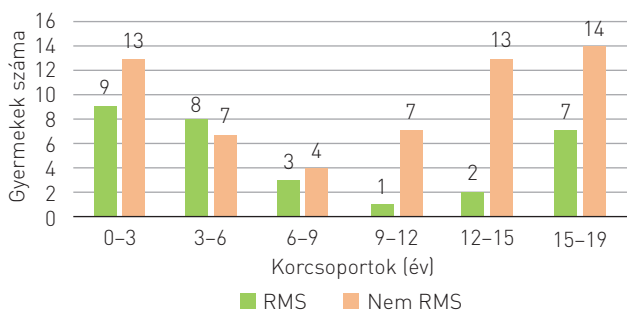
A retrospektív vizsgálatban a Semmelweis Egyetem II. számú Gyermekgyógyászati Klinika onkológiai osztályán 2000. január 1. és 2016. november 30. között diagnosztizált 90 lágyrésztumoros gyermek adatait gyűjtöttük össze és elemeztük. A vizsgálatban kiemelt figyelmet kaptak az alábbi adatok: a gyermek neve, életkora a diagnózis idején, első panaszok, tünetek ideje, a megjelenő panaszok minősége, a diagnózis ideje, a daganat szövettani típusa, az elvégzett műtét típusa, a kemoterápiás kezelés, halálozás, a legutolsó kontroll ideje, túlélés a diagnózis óta, a túlélés és a szövettan összefüggése.

A vizsgálatban az adatokat Excel-táblázatban dolgoztuk fel. Azoknál az adatoknál, ahol a vizsgálat tárgya az adatsorok közti szignifikancia volt, először páronkénti összehasonlítást végeztünk Mann-Whitney U-próbával. Mivel a legtöbb esetben a vizsgált csoportok száma meghaladta a kettőt, ezért Kruskal-Wallis-próbát végeztünk a csoportok nem páronkénti összehasonlítására. A próbák nullhipotézise minden esetben az volt, hogy a vizsgált csoportok között nincs eltérés. A próbák során szignifikanciát 0,05-nél kisebb p-érték esetén állapítottunk meg, 1,96-nál magasabb z-értékkel.

A túlélési görbék számolását a Kaplan–Meier-féle túlélési analízissel végeztük, az ebből nyert adatokat Excel-diagramon ábrázoltuk.

EREDMÉNYEK

A vizsgálatba bevont 90 gyermekből 47 (52%) fiú és 43 (48%) leány volt. A legidősebb gyermek a diagnózis idején 18 éves volt, míg a legfiatalabb 3,3 hónapos. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 8,6 év, míg a mediánja 7,1 év volt. A lányrészdaganatok két nagy csoportját tekintve (RMS és nem RMS daganatok) az RMS-es betegek kétharmada 9 éves kor előtt lett diagnosztizálva, sőt e betegek nagyobb része a 6 éves kor előtti csoportba tartozik. Ezzel szemben a nem RMS lányrészdaganatok csoportjába tartozó betegek nagyobb részét 9 éves kor után diagnosztizálták, így elmondható, hogy a nem RMS daganatok inkább kamaszkorban jellemzőek (2. ábra).



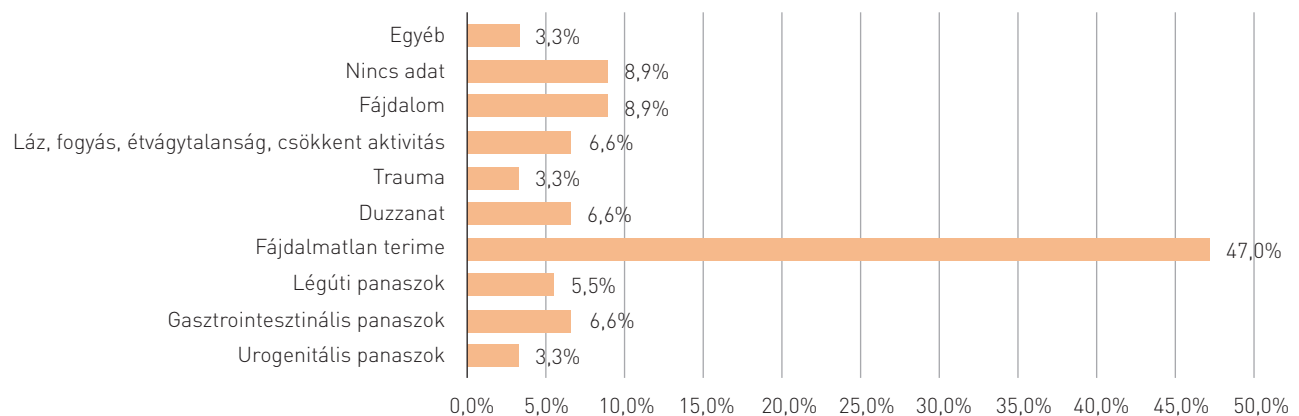
2. ÁBRA. Életkori megoszlás az RMS és a nem RMS lányrészdaganatos betegek között

A tünetek között a leggyakrabban előforduló panasz (47%) a test különböző részein megjelenő fájdalomtalan csomó, terime volt. Második leggyakoribb panasz a fájdalom (8,9%), melyet az elhelyezkedéstől függően, különböző idegek nyomá-

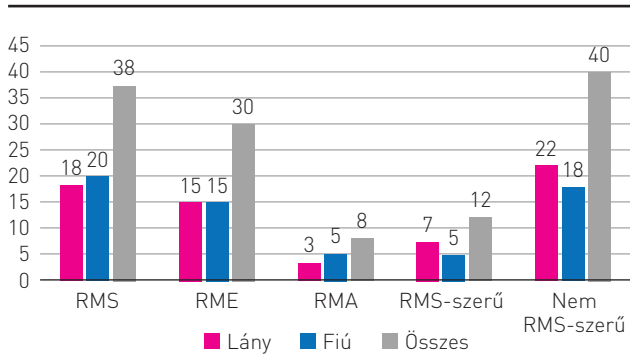
sa okozott. Ezután következő tünet a malignitás okozta duzzanat (6,6%), mely leginkább az orbitakörnyéki tumoroknál, valamint a heretájéki tumoroknál volt jellemző. Ezzel azonos gyakorisággal fordultak elő a gasztrointesztinális panaszok (6,6%), mint a hasmenés, obstipáció, valamint az általános állapotra vonatkozó tünetek is, mint a láz, fogyás, csökkent aktivitás, gyengeségérzés is szintén 6,6%-ban fordultak elő a vizsgált gyermekek között. Az 5,5%-os gyakorisággal előforduló légúti panaszok közé tartozik a nehézlégzés, gátolt orrlégzés, elhúzódozó felső légúti panasz, köhögés. A vizsgált gyerekek között a ritkább panaszok közé tartoztak az urogenitális panaszok (3,3%), mint a hüvelyi vérzés, a bűzös hüvelyi folyás, a vizeletelakadás és a véres vizelet, ezzel azonos gyakorisággal fordult elő, hogy traumával összefüggésben merült fel a daganat lehetősége. Az egyéb csoportba tartoznak azok az esetek, ahol rutin háziorvosi vizsgálat vagy szűrővizsgálat során merült fel a malignitás gyanúja, mert a daganat nem okozott konkrét tünetet (3. ábra).

A daganat szövettani típusát tekintve a vizsgálat során három fő csoportot alkottunk a jelenleg használt CWS-2012 protokollnak megfelelően. Az első az RMS kategóriája, mely tovább osztható RME-re és RMA-ra, a második az RMS-szerű daganatok, míg a harmadik a nem RMS-szerű tumorok csoportja, melybe igen sokféle szövettani entitás tartozik, például világossejtes szarkóma, alveoláris lágyszarkóma. A szövettani diagnózis a 90 esetről 38 betegnél volt RMS, ezen belül 30 gyermeknél RME, 8 gyermeknél pedig RMA. Az RMS-szerű csoportba 12 eset tartozott, melynek minden esetben a végleges diagnózisa SySa volt. A harmadik nagy csoportba, a nem RMS-szerű tumorok közé összesen 40 beteg tartozott, igen sokféle szövettani diagnózissal. Mindegyik szövettani entitásnál elmondható, hogy körülbelül megegyezett az arány a fiúk és a lányok között (4. ábra).

Vizsgálatunkban a diagnózis időpontja a szövettani mintavétel vagy primer műtéti eltávolítás idejét jelenti. Az első tünetek megjelenése és a diagnózis időpontjáig eltelt időt



3. ÁBRA. Az első tünetek megoszlása százalékban kifejezve

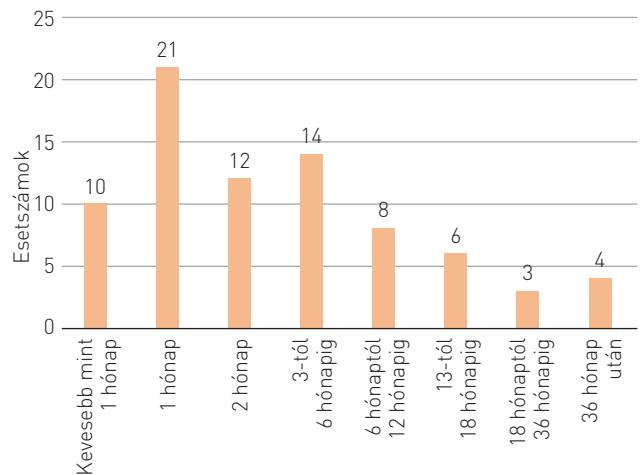


4. ÁBRA. A vizsgált tumorok szövettani megoszlása

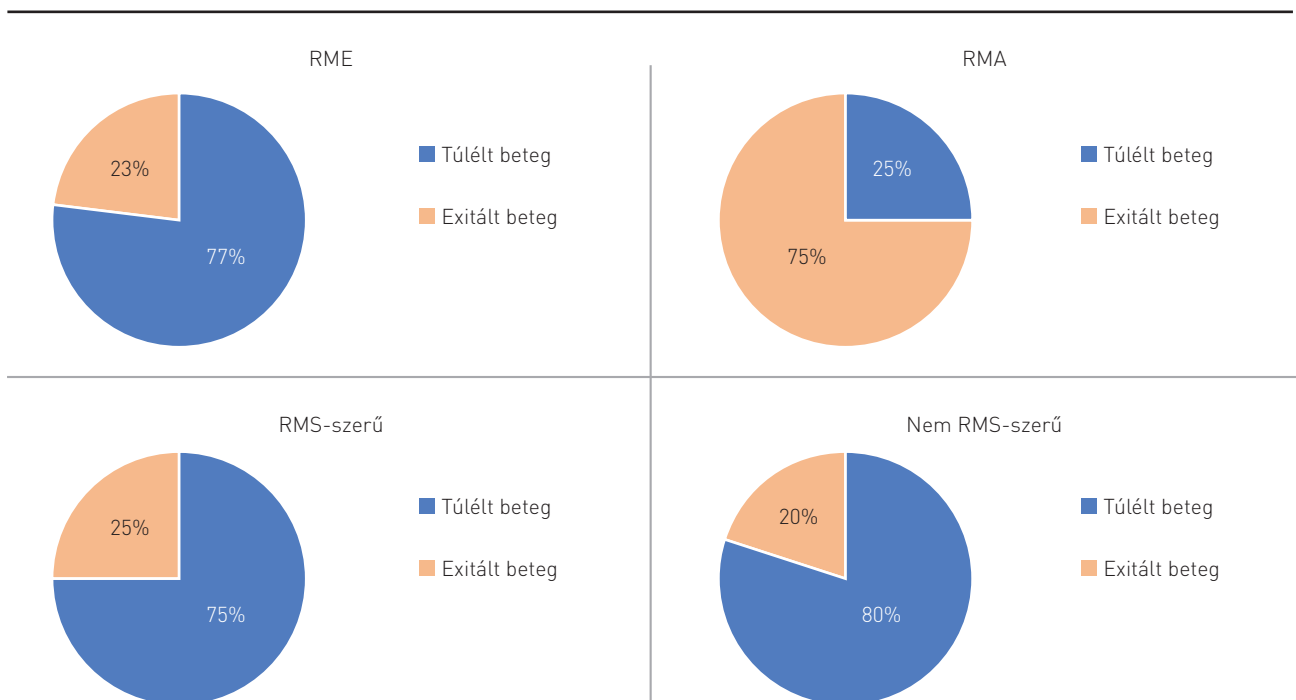
hónapokban határoztuk meg, és ez alapján 9 csoport születt. 12 beteg (14%) esetében a betegdokumentációban nem találtunk erre vonatkozó adatot. A fennmaradó 78 beteget a következőképpen csoportosítottuk: 1 hónapnál rövidebb idő alatt született meg a diagnózis, 1 hónap alatt, 2 hónap alatt, 3–6 hónap, 6–12 hónap, 12–18 hónap, 18–36 hónap alatt jutottak el a szövettani diagnózishoz, valamint az utolsó csoport, amelyben több mint 36 hónap után született meg a végleges diagnózis (5. ábra). A különböző szövettani csoportokat összehasonlítva legrövidebb idő az RMS-ek diagnosztizálásánál telt el a tünetek megjelenésének kezdetétől, amelynek mediánja 1 hónap, átlaga 2,4 hónap volt. Az RMS-szerű tumoroknál a diagnózisig eltelt idő mediánja 3,5, az átlaga 10,3 hónap,

míg a nem RMS-szerű tumoroknál a medián 4 hónap, az átlag 9,8 hónap volt.

Páronként összehasonlítva (RMS – RMS-szerű, RMS – nem RMS-szerű, RMS-szerű – nem RMS-szerű) a Mann–Whitney U-próbával szignifikáns eltérést kizárólag az RMS és a nem RMS-szerű csoport között találtunk, ahol a p értéke 0,0024, a z értéke pedig 3,06772 volt. A három csoport várható érté-



5. ÁBRA. Az első tünet és a diagnózis között eltelt idő hónapokban kifejezve



6. ÁBRA. Exitált betegek aránya a vizsgált betegek között, szövettani típusok megoszlásában

két Kruskal–Wallis-próbával vizsgálva azonban szignifikáns eltérés nem mutatkozott.

A primer sebészi beavatkozás az esetek közel felében (49%) volt R0 reszekció. Az esetek megközelítően negyedénél (27%) a daganat eltávolítása nem az ében történt. A betegek 13%-ánál nem volt lehetőség a tumor eltávolítására, így csak biopszia történt.

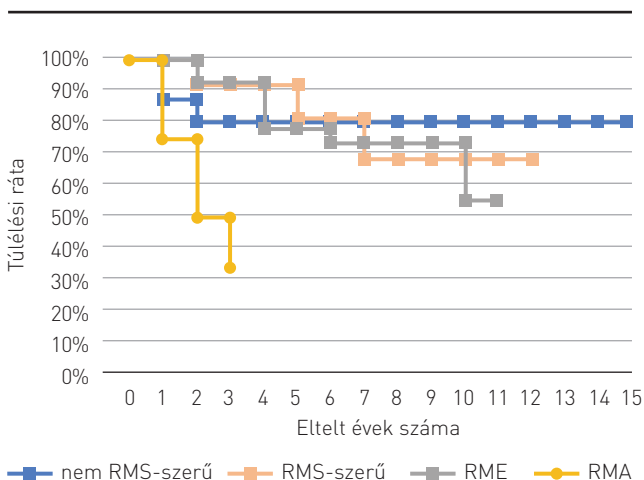
A vizsgálatba bevont gyermekek 2000 és 2016 között a CWS-protokoll különböző verziói alapján kaptak kezelést. A CWS-96 protokoll alapján 17%, a CWS-2002 protokoll alapján 22%, a CWS-2009 protokoll alapján 35%, a CWS-2012 protokoll alapján 18% kapott kezelést.

Az összes vizsgálatba bevont gyermeket nézve recidíva 27 betegnél jelent meg, amely a következőképpen oszlik meg: 9 RME-s beteg, 3 RMA-s beteg, 5 RMS-szerű és 10 nem RMS-szerű diagnózisú beteg.

A 90 vizsgált betegből 24 (26,7%) exitált progresszív betegség következtében. Az RMS-es betegek között összesen 13 haláleset történt, mely az összes RMS-es betegre nézve (38 beteg) 34,2%. Az RMS két altípusát tekintve százalékban kifejezve ez az RME esetében 23,3%, míg az RMA esetében 75%. Az RMS-szerű diagnózisú betegek között hárman exitáltak, ez 25%-ot jelent. A nem RMS-szerű daganatok esetében 20%-os volt a mortalitás. Így látható, hogy a legnagyobb arányban az RMA-s betegek exitáltak, messze meghaladva a többi szövettani csoportot (6. ábra). A túlélés vizsgálatában a kiindulási időpontot a diagnózis ideje jelenti, az exitált gyermekek esetében az utolsó adat az esemény (exit) időpontja, míg azoknál a gyerekeknél, akiknél nem következett be az esemény, az utolsó adat a 2018. január közepe szerinti legutolsó kontroll időpontja volt (7. ábra).

MEGBESZÉLÉS

Retrospektív vizsgálatunk célja a Semmelweis Egyetem II. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján kezelt lágyrészdaganatos gyermekek adatainak összegyűjtése és feldolgozása



7. ÁBRA. Összesített túlélési görbék a különböző szövettani típusoknál

volt. A vizsgált 90 gyermek nemek szerinti megoszlása közel azonos, enyhe fiúdominanciával. Az RMS-es betegek túlnyomó része 6 éves kor előtt, míg az egyéb lágyrészdaganatos gyermekek jellemzően kamaszkorban lettek diagnosztizálva.

Leggyakoribb tünetnek a fájdalomtalan tumormassza megjelenése adódott, ez után következtek a daganat infiltrációjával járó különböző légúti, gasztrointesztinális, urogenitális tünetek, és csupán a vizsgált gyerekek 6,6%-ánál fordultak elő általános tünetek, láz, fogyás.

A szövettani megoszlást tekintve az RMS daganatok 42%-ot alkottak, a nem RMS lágyrészdaganatok pedig 58%-ot. A nemzetközi szakirodalom közel 50–50%-nak veszi az RMS és a nem RMS lágyrészdaganatok arányát. A minimális eltérést az adhatja, hogy a II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika országos intézmény, ezért több olyan beteg kerül ide, akinek a végleges diagnózisát itt állítják fel, amely a nem rabdomiosarkóma csoportba sorolja őket.

A lágyrészdaganatok diagnózisát késlelteti, hogy jóindulatú betegségek képét utánozhatják, és akár hónapokig nem mutathatnak progressziót. Gyermekek esetében még nagyobb jelentőséggel bír, mint a felnőtteknél, hogy a betegek, illetve a szülők sokszor traumás előzménnyel, sérüléssel hozzák kapcsolatba a terimét, így az orvoshoz fordulás sok esetben későn történik meg. A rosszindulatú lágyrészdaganat lehetősége minden esetben fel kell, hogy merüljön, ha a tumor nagyobb mint 5 cm, a felületes faszcia alatt helyezkedik el, valamint ha a daganat növekedést mutat. A kutatásba bevont gyermekeknek a diagnózisig eltelt időtartam igen széles skálán mozog az egy-két hét és a 36 hónapon túli diagnózis között. Az RMS esetében az átlag 2,4 hónap, míg a medián 1 hónap volt. A nem RMS lágyrészdaganatok esetében mindkét érték magasabbnak bizonyult, az RMS-szerű daganatoknál az átlag 10,3 hónap, a medián 3,5 hónap, a nem RMS-szerű tumoroknál pedig az átlag 9,8 hónap, a medián 4 hónap volt. Mint minden rosszindulatú betegségnél, így a lágyrészdaganatoknál is törekedni kell a mihamarabbi diagnózisra a megfelelő terápia megkezdése miatt.

A 2000 óta diagnosztizált gyermekek terápiájában többféle protokollt is alkalmaztunk, mint a CWS-98, CWS-2002, CWS-2009 és CWS-2012 protokoll. A gyűjtött adatok alapján elmondható, hogy a mindenkor aktuális nemzetközi protokoll alapján kezelték a II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán a betegeket. Jelenleg mind az RMS, mind az RMS-szerű, mind a nem RMS-szerű tumoroknál a CWS-2012-es protokoll alapján kezelik a gyermekeket.

A vizsgált 90 gyermekből 24 beteg exitált, legnagyobb arányban az RMA-val diagnosztizált gyermekek. A különböző szövettanú lágyrészdaganatos betegek közül legrosszabb prognózissal az RMA bír, melynek a 3 éves túlélése csupán 33,3% volt. A többi daganat esetében az 5 éves túlélés 75% felett volt: RME esetében 78%, RMS-szerű daganatoknál 81%, nem RMS-szerű daganatoknál 80%. Az utóbbi csoport túlélése kiugróan magas a többihez képest. A vizsgált nem RMS-szerű diagnózisú gyermekek esetében a halálesetek

az első két évben következtek be, így az 5 éves túlélés meg-
egyezik a 10 éves túléléssel (80%).

A vizsgálat időszakában kezelt lágyrészsarkómás be-
tegek gyógyulási eredményei központunkban a nemzetközi
irodalom adataival jól korrelálnak (28, 29).

Sajnálatos módon a lágyrészdaganatok nem egyedi, rájuk
speciálisan jellemző tünetekkel vagy tünetegyüttesekkel
jelentkeznek a megbetegedés idejében, így a felismerésük,
a diagnózis felállítása és a megfelelő kezelés elkezdése
általában hosszabb idő eltelte után lehetséges. A diagnó-
zist nagyban megnehezíti, hogy a gyermekkorban a játszás,
a sportolás közben sok apróbb sérülés keletkezik gyereke-
ken, így a szülők sokszor nem tulajdonítanak jelentőséget
a megjelenő duzzanatoknak, csomóknak, ezzel az orvoshoz
fordulás ideje is nagyban késik. A cél az lenne, hogy a daga-
natok mihamarabb felismerésre kerüljenek, és a diagnózis

után a legrövidebb időn belül megkezdődjön a multidiszcip-
lináris, komplex terápia.

A szakirodalmi kutatások és a betegadatok feldolgozása
során a leginkább kiemelendő megállapítás a lágyrészdaga-
natok korai felismerésének fontossága. Minden olyan klinikus,
aki gyermekekkel kapcsolatba kerül, fájdalomtalan, növek-
vő terime, nem traumás eredetű csomó esetén gondoljon
a lágyrésztumorok lehetőségére, és mihamarabb irányítsa
onkológiai központba a gyermeket, ahol egységes protokollok
alapján kivizsgálják és felállítják a pontos diagnózist.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki az Országos Gyermektu-
mor Regiszter (OGYR) munkatársainak és külön dr. Jakab
Zsuzsának az értékes adatokért, valamint a túlélési görbék
szerkesztésében nyújtott szakmai segítségért.

IRODALOM

1. Országos Gyermektumor Regiszter
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents. United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Publ. No. 99-4649, Bethesda, MD, 1999
3. CWS-Guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults. Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) of the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH); Version 1.6. from 12.12.2012, 2012
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds.). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon, 2013
5. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th edition, Chapter 31, Rhabdomyosarcoma; Chapter 32, The Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. Wolters Kluwer, 2015
6. Miller RW, Young JL, Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 75(1 Suppl): 395-405, 1995
7. Casillas J, Ross J, Keohan ML, et al. Soft tissue sarcomas. In: *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15-29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. Eds. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG. NIH Pub. No. 06-5767, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006, pp. 81-96
8. Quezada E, Gripp KW. Costello syndrome and related disorders. *Curr Opin Pediatr* 19:636-644, 2007
9. Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J Pediatr* 144:666-668, 2004
10. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250:1233-1238, 1990
11. Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer* 28:1-13, 2000
12. Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 76:1073-1085, 1995
13. Horn RC, Jr, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 11:181-199, 1958
14. Tsokos M, Webber BL, Marsden HB, et al. Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis. *Arch Pathol Lab Med* 116:847-855, 1992
15. Kapoor G, Das K. Soft tissue sarcomas in children. *Indian J Pediatr* 79:936-942, 2012
16. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 61:209-220, 1988
17. Hayes-Jordan A, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Curr Opin Pediatr* 21:373-378, 2009
18. Harrison DJ, Parisi MT, Shulkin BL. The role of 18F-FDG-PET/CT in pediatric sarcoma. *Semin Nucl Med* 47:229-241, 2017
19. Williams RF, Fernandez-Pineda I, Gosain A. Pediatric sarcomas. *Surg Clin North Am* 96:1107-1125, 2016
20. Szendrői M, Sági Z, Pápai Zs. Malignus lágyrésztumorok diagnosztikája és kezelése. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2017
21. Ferrari A, Sultan I, Spunt SL, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *Pediatr Blood Cancer* 57:943-949, 2011
22. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, et al. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer* 118:1387-1396, 2012
23. Kleinerman RA, Fraumeni JF Jr, Tucker MA, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 99:24-31, 2007
24. Henderson TO, Diller L, Robinson LL, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:224-230, 2012
25. Ferrari A, Casanova M, Fossati-Bellani F, et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J Clin Oncol* 23:4021-4030, 2005
26. Spunt SL, Skapek SX, Coffin CM. Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Oncologist* 13:668-678, 2008
27. Dasgupta R, Rodeberg D. Non-rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg* 25:284-289, 2016
28. Waxweiler TV, Rusthove CG, Proper MS, et al. Non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis validating COG risk stratifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:339-348, 2015
29. Koscielniak, E., Harms D, Jürgens H, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J Clin Oncol* 17:3706-3719, 1999