Léčba rhabdomyosarkomů dětského věku

Ondřej Rohleder, Kristýna Melichárková, Pavel Mazánek, Viera Bajčiová, Peter Múdry

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, Dětská nemocnice Brno

Rhabdomyosarkom je nejčastější sarkom měkkých tkání u dětí. Současné standardy léčby první linie jsou definovány protokoly severoamerické COG a evropské kooperativní skupiny EpSSG. Stratifikační kritéria poměrně spolehlivě predikují přežití pacientů, které se u lokalizovaných rhabdomyosarkomů pohybuje mezi 60–80 %. Nové léčebné postupy ve fázi II/III přidávají v Evropě randomizovaně irinotecan a mTOR inhibitor, k dosavadním standardům ifosfamid/vinkristin/aktinomycin D (IVA) pro pacienty vysokého a velmi vysokého rizika (u tohoto plus doxorubicin – IVADo). Otázka udržovací terapie je řešena randomizací od 6–24 měsíců podle rizikové stratifikace. Lokoregionální terapie bude předmětem randomizace – před a pooperační radioterapie, standardní versus vyšší dávka radioterapie pro pacienty FDG PET pozitivní po indukční chemoterapii a nádory velikosti nad 5 cm a radioterapie na všechna ložiska versus lokoregionální léčba u pacientů s více než třemi metastatickými lokalitami. Pro pacienty s relapsem je navržena léčba v randomizovaném schématu fáze Ib vinkristin + irinotecan (VI), VI + doxorubicin, VI + mTOR inhibitor. COG skupina definuje přidání temsirolimu jako léčbu s lepším EFS než bevacizumab. Pro pacienty s relapsy nebo metastatickými rhabdomyosarkomy je standardním postupem zařazení do klinické studie vzhledem k nepříznivému očekávanému dlouhodobému přežití.

Klíčová slova: rhabdomyosarkom, nádor měkkých tkání, mTOR inhibitor, doxorubicin, irinotecan.

The rhabdomyosarcoma treatment in children

The rhabdomyosarcoma is the most frequent soft tissue sarcoma in childhood. Current treatment standards are defined by EpSS and COG cooperative groups. Risk adapted treatment is adopted for different prognostic groups of patients with long term overall survival within range of 60–80 %. New treatment options in Europe randomize irinotecan and mTOR inhibitor to standards in high risk and very high risk patients. Maintenance therapy is scheduled for period of 6-24 months according to risk group. Locoregional therapy will be randomized as pre – or postsurgery, standard or higher radiotherapy dose for post induction FDG PET positive patients with tumor size up to 5 cm, all metastatic sites or limited locoregional irradiation for patients with more than three metastatic sites. Relapsed patient will be in Europe randomized to three arms with addition of doxorubicin or temsirolimus to vincristine/irinotecan backbone. COG group defines temsirolimus as better option for relapsed patients compared to bevacizumab. Patients with relapse or high risk metastatic disease should be treated in clinical trial.

Key words: rhabdomyosarcoma, soft tissue sarcoma, mTOR inhibitor, doxorubicin, irinotecan.

Úvod

Rhabdomyosarkom (RMS) je nejčastější nádor měkkých tkání u dětí a adolescentů a po neuroblastomu a Wilmsovu tumoru třetí nejčastější solidní nádor. Incidence je 4,3 případů na 1 milion obyvatel mladších než 20 let. Věková distribuce má bifázický charakter, dvě třetiny případů jsou diagnostikovány ve věku do šesti let, druhý menší vrchol výskytu je v adolescenci a to pouze u chlapců

(1). Poměr pohlaví je 1,3–1,5 : 1, více se vyskytuje u mužského.

Většina RMS vzniká sporadicky. Případy RMS mohou být součástí familiálních syndromů jako Li Fraumeni nebo Beckwith-Wiedemann. Z faktorů vnějšího prostředí je zjištěna asociace mezi expozicí záření X v prvním trimestru gravidity a 10,5násobnému zvýšení rizika výskytu embryonálního RMS u dítěte (2). Podobně užívání marihuany

a kokainu u matky rok před narozením zvyšuje riziko RMS tří až pětinasobně.

Předpokládá se, že RMS vzniká z nezralé mezenchymální buňky náležící k linii, ze které vzniká příčně pruhované svalstvo. Přesto může vyrůstat prakticky kdekoli, i v orgánech, kde se fyziologicky příčně pruhovaný sval nevyskytuje, jako např. v močovém měchýři.

Existují dvě hlavní skupiny RMS, které se odlišují morfologicky a genovými změnami

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Rohleder, ondrej.rohleder@fnbrno.cz

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, Černopolní 9, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(5): 224–227

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2016

Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2016

Tab. 1. Stratifikace léčby podle rizikových faktorů

Riziková skupina	Podskupiny	Patologie	Pooperační status (IRS Group)	Lokalizace	Onemocnění lymfatických uzlin	Velikost & věk
Nízké riziko	A	Příznivá	I	Jakákoliv	N0	Příznivá
Střední riziko	B	Příznivá	I	Jakákoliv	N0	Nepříznivá
	C	Příznivá	II, III	Příznivá	N0	Jakákoliv
	D	Příznivá	II, III	Nepříznivá	N0	Příznivá
Vysoké riziko	E	Příznivá	II, III	Nepříznivá	N0	Nepříznivá
	F	Příznivá	II, III	Jakákoliv	N1	Jakákoliv
	G	Nepříznivá	I, II, III	Jakákoliv	N0	Jakákoliv
Velmi vysoké riziko	H	Nepříznivá	I, II, III	Jakákoliv	N1	Jakákoliv

Patologie:*Příznivá – embryonální, botryoidní, spindle-cell**Nepříznivá – alveolární***Pooperační stadium:***IRS I – totální resekce**IRS II – mikroskopické reziduum, nebo totální resekce s N1**IRS III – makroskopické reziduum***Lokalizace:***Příznivá – orbita, pohlavní a močový trakt mimo prostatu a moč. měchýř, hlava a krk**Nepříznivá – ostatní (parameningeální, končetiny, prostata a moč. měchýř)***Velikost a věk:***Příznivá – ≤5cm A <10let**Nepříznivá – >5cm NEBO ≥10let***N0:** bez postižení regionálních lymfatických uzlin**N1:** s postižením regionálních lymfatických uzlin

– embryonální (ERMS) a alveolární (ARMS). Varianta ARMS je charakteristická translokací t(2;13)(q35;q14) s výslednou juxtapozicí genu PAX3 (vzácněji genu PAX7 na chromozomu 1p36), který pravděpodobně reguluje transkripci během časného neuromuskulárního vývoje, a transkripčního faktoru FKHR, nověji taktéž FOXO1 (3, 4).

Léčba rabdomyosarkomů zůstává i přes úspěchy v léčbě dětských nádorových onemocnění značnou onkologickou výzvou. Současné standardy léčby rabdomyosarkomu vycházejí z protokolů kooperativní skupiny EpSSG (The European paediatric Soft tissue sarcoma study group) a skupiny COG (Children's Oncology Group). Léčba RMS vyžaduje multidisciplinární přístup, díky kterému se dnes léčitelnost tohoto onemocnění pohybuje mezi 60–80 % (obrázek 1). Strategie léčby je založena na stratifikaci podle rizikových faktorů a stagingu (tabulka 1).

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba tvoří klíčovou roli zejména u lokalizovaných onemocnění. Snahou primárního chirurgického výkonu je maximální možná resekce tumoru s dostatečným bezpečnostním okrajem zdravé tkáně. Radikalita výkonu však musí zohlednit případnou mutilaci pacienta (amputace končetiny, exenterace pánve). V případech nedostatečné

radikalit výkonu (stadium IRS II, III) je vhodné zvážit přínos primární re-excize nebo sekundární resekce v návaznosti na iniciální podání chemoterapie. Výkony ve smyslu „debulkingu“ nejsou doporučovány, nemají význam pro přežití bez události nebo celkové přežití a jsou indikovány zřídka jak paliativní symptomatické výkony. V lokální léčbě infiltrovaných lymfatických uzlin má své uplatnění zejména radioterapie. Od rozsáhlých disekcí postižených lymfatických uzlin se v dnešní době spíše upouští, z důvodu mutilujících následků a stejného efektu samotné radioterapie.

Radioterapie

Radioterapie, stejně jako chirurgická léčba, představuje důležitou léčebnou modalitu v rámci lokální léčby a kontroly onemocnění. Indikace radioterapie má své limity zejména u mladších pacientů. Při jejím plánování je nutno brát ohled na možné pozdní následky jako jsou např. ovlivnění růstu, sekundární malignity v ozařovaném poli, fistulace a jiné. Z radioterapie profitují nejvíce skupiny pacientů s nepříznivou histologií (ARMS) a ti, u kterých nebyl proveden dostatečně radikální chirurgický výkon (IRS II, III). U pacientů před sekundární resekci včetně rekonstrukčního výkonu se doporučuje načasování radioterapie před tímto výkonem. Významnou roli má radioterapie v lokální kon-

trole metastatických onemocnění či postižení lymfatických uzlin. Své místo v léčbě RMS dnes zaujímá také terapie protony. Očekávaný léčebný efekt s nižším výskytem nežádoucích účinků je však doposud otázkou dalších studií.

Chemoterapie

Chemoterapie je u RMS kurativní metodou. Pacienty nízkého rizika je možné léčit méně intenzivní léčbou. Podání 8 bloků vinkristin/aktinomycin D (VCR/ActD) je pro tuto skupinu pacientů dostatečně efektivní a málo toxické. Pacienti s ERMS, kteří nedosáhli chirurgickou resekci celkové remise, jsou řazeni do standardního rizika s následnou léčbou kombinací ifosfamid/VCR/ActD (IVA) nebo cyklofosfamid/VCR/ActD (VAC). Do vysoce rizikové skupiny („high risk“, HR) řadíme pacienty s ARMS bez postižení regionálních lymfatických uzlin a všechny ERMS s postižením regionálních lymfatických uzlin. Léčba těchto pacientů zahrnuje kombinaci IVA. Dlouho diskutovaný benefit intenzifikace léčby o antracyklin doxorubicin nebyl u vysoce rizikových pacientů recentní klinickou studií EpSSG prokázán. Pacienti s ARMS a postižením lymfatických uzlin jsou léčeni nejintenzivnější kombinací chemoterapie ifosfamid/VCR/ActD/doxorubicin (IVADo) včetně udržovací léčby, viz níže.

Novinky v diagnostice, stratifikaci a léčbě rabdomyosarkomů

Zatímco léčitelnost lokalizovaných RMS v posledních 25 letech stoupla, v případech pacientů s metastatickým postižením zůstává prognóza i EFS (< 20 %) velmi nepříznivá (obrázek 2) (5).

Fúzní geny

V posledních letech bylo publikováno několik prací, které potvrzují význam přítomnosti fúzní přestavby genu PAX3/FOXO1 a PAX7/FOXO1. Tato translokace má pravděpodobně významnější prognostickou hodnotu než pouhé histologické vyšetření. Dle několika prací mají alveolární rabdomyosarkomy bez přítomnosti zmíněné translokace velmi podobné léčebné výsledky jako embryonální rabdomyosarkomy na rozdíl od nádorů s pozitivní translokací, které mají signifikantně horší prognózu (4, 6).

Obr. 1. Dlouhodobé výsledky léčby rabdomyosarkomů ve Velké Británii u dětí do 15 let, rozdělení podle éry léčby a protokolů kooperativní skupiny. Bez ohledu na klinické stadium. Upraveno podle National Registry of Childhood Tumours Progress Report, 2012. www.ncin.org.uk

Obr. 2. Přežití bez události u metastatických rabdomyosarkomů podle přítomnosti rizikových faktorů při diagnóze. Faktory jsou věk a lokalizace (definice viz tabulka 1), přítomnost postižení kostní dřeně (ano/ne) a počet metastatických lokalizací (méně než jedna/více než jedna). Upraveno podle Oberlin et al. 2008

FDG PET pozitivita po indukční léčbě

S rozvojem nových diagnostických metod se ukazují výhody vyšetření FDG PET a její prognostická hodnota u RMS (7, 8). Pacienti

s tumorem velikosti pod 5 cm při diagnóze a pozitivním nálezem FDG PET po indukční chemoterapii budou randomizováni k podání vyšší dávky radioterapie 50,4Gy versus 41,4Gy. Pacienti s časným ústupem aktivity bude

pravděpodobně možné považovat za méně rizikové.

Novinky v terapii

Přínos antracyklinů v terapii RMS není jednoznačný. V rámci aktuální studie EpSSG 2005 byla hodnocena skupina HR pacientů, kteří dostávali chemoterapii IVA v kombinaci s doxorubicinem, avšak vzhledem ke srovnatelným léčebným výsledkům se skupinou pacientů bez doxorubicinu byl nábor ukončen (interim analýza). Doxorubicin zůstává zařazen do léčby pacientů s metastázami a u pacientů s ARMS a postižením regionálních lymfatických uzlin.

Po zkušenostech s udržovací chemoterapií v léčbě leukemií se tento trend přesouvá také do léčby solidních tumorů. Jde o denní podávání nízkých dávek chemoterapie, která v těchto dávkách a režimu podání má i další účinky kromě cytotoxických např. imunomodulační, antiangiogenní atd. Tato léčba je obvykle velmi dobře snášena bez výrazných nežádoucích účinků i přesto, že je podávána řadu měsíců. V dříve publikovaných studiích prokázala tato terapie srovnatelné výsledky a nižší toxicitu než vysoce dávkovaná chemoterapie (9). U rabdomyosarkomu je v rámci udržovací chemoterapie používán cyklofosamid podávaný denně perorálně s vinorelbinem podávaným jednou týdně i.v., oba léky z dávce 25 mg/m². Hodnocení této léčby je předmětem aktuálního protokolu EpSSG, avšak definitivní výsledky nejsou prozatím k dispozici.

V rámci americké COG byla zvolena odlišná léčebná strategie. U podobné skupiny pacientů bylo srovnáváno rameno VAC s experimentálním ramenem VAC + vincristin/irinotecan (VAC/VI). Přežití obou skupin pacientů bylo srovnatelné, avšak v experimentálním rameni byla zaznamenána nižší toxicita léčby. Byl zaznamenán především výrazně nižší výskyt febrilních neutropenií, anémie a trombocytopenie. Vzhledem k těmto výsledkům bude nadále toto experimentální rameno používáno v rámci americké skupiny jako léčebný standard (10).

Postavení radioterapie v léčebném schématu bude předmětem randomizace – před a pooperační radioterapie a radioterapie na všechna ložiska choroby versus lokoregionální léčba u pacientů s více než třemi metastatickými lokalitami.

Inovativní postupy jsou do léčby RMS zařazovány u pacientů s metastatickým nebo

relabovaným onemocněním. Pomalu se tyto léky však dostávají i do ostatních rizikových skupin.

V COG je nyní nově otevřená studie fáze 3, která srovnává využití mTOR inhibitoru temsirolimu v kombinaci se standardní chemoterapií VAC/VI proti standardnímu rameni. Tento lék patří mezi inhibitory mTOR, což je multifunkční proteinkináza, která je důležitou

součástí signalizační kaskády ovlivňující řadu buněčných procesů.

EpSSG skupina zahajuje nový protokol, který bude u HR pacientů ve více ramenech srovnávat standardní léčbu IVA proti irinotekan/IVA a IVA/ mTOR inhibitor v intenzivní části léčby. Oba tyto nově zařazené léky prokázaly v dřívějších studiích dobrý toxický profil. V tomto novém protokolu

bude také zkoumáno několik otázek v rámci udržovací chemoterapie, která se jeví slibně, ale není stále zřejmá ideální délka této terapie.

Pro pacienty s relapsy a nebo metastatickými rabdomyosarkomy je standardním postupem zařazení do klinické studie, vzhledem k nepříznivému očekávanému dlouhodobému přežití.

LITERATURA

1. Ries LS, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Vols. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
2. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray Exposure and Rhabdomyosarcoma in Children: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(4): 1271–1276.
3. Shapiro DN, Sublett JE, Li B, Downing JR, Naeve CW. Fusion of PAX3 to a member of the forkhead family of transcription factors in human alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res.* 1993; 53(21): 5108–5112.
4. Skapek SX, Anderson J, Barr FG, Bridge JA, Gastier-Foster JM, Parham DM, et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(9): 1411–1417.
5. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MCG, Meyer WH, et al. Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas: Results of a Pooled Analysis From United States and European Cooperative Groups. *J Clin Oncol.* 2008; 26(14): 2384–2389.
6. Arnold MA, Anderson JR, Gastier-Foster JM, Barr FG, Skapek SX, Hawkins DS, et al. Histology, Fusion Status, and Outcome in Alveolar Rhabdomyosarcoma With Low-Risk Clinical Features: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(4): 634–639.
7. Eugene T, Corradini N, Carlier T, Dupas B, Leux C, Bodet-Milin C. 18F-FDG-PET/CT in initial staging and assessment of early response to chemotherapy of pediatric rhabdomyosarcomas: Nucl Med Commun. 2012; 33(10): 1089–1095.
8. Norman G, Fayter D, Lewis-Light K, Chisholm J, McHugh K, Levine D, et al. An emerging evidence base for PET-CT in the management of childhood rhabdomyosarcoma: systematic review. *BMJ Open.* 2015; 5(1): e006030.
9. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, Merks JHM, De Salvo GL, Meazza C, et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer.* 2004; 101(7): 1664–1671.
10. Anderson JR, Mascarenhas L, et al. Vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide (VAC) versus VAC/V plus irinotecan (VI) for intermediate-risk rhabdomyosarcoma (IRRM): A report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. In: *J Clin Oncol* 2014; 32(Suppl. abstr 10004): 5s.