

# Mekotkivni sarkomi dječje dobi

---

**Pavlović, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:928337>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Pavlović**

**Mekotkivni sarkomi dječje dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ernesta Bilića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA:

ACT- modificirani T limfociti

ASPL-TFE3- lokus alveolarnog sarkoma s mekim dijelom- transkripcijski faktor E3

BCOR- gen koji kodira korepresore B limfocita

CAR- kimerični antigen receptor

CD34- klaster diferencijacije 34

CK AE1/AE3- citokeratin AE1/AE3 protutijela

CT- kompjutorska tomografija

CWS- Kooperativna grupa za mekotkivne sarkome

EMA- epitelni membranski antigen

EpSSG- Europska pedijatrijska grupa za istraživanje mekotkivnih sarkoma

EWS- CHOP- Ewing sarkom- C/EBP homologni protein gen

EWSR1- non- ETS- Ewing sarkom RNA vezujući protein 1- ne E26 transkripcijski faktor

fAChR- fetalni acetilkolin receptor

FAK- fokalna adhezijska kinaza

FN- RMS- fuzijski negativni rabdomiosarkomi

FNCLCC- *French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*

FP- RMS- fuzijski pozitivni rabdomisarkomi

IGF- 1R- receptor faktora rasta 1 sličan inzulinu

IRS- Međunarodna grupa za istraživanje rabdomiosarkoma

IVA- ifosfamid, vinkristin, aktinomicin kemoterapijski protokol

IVADo- ifosfamid, vinkristin, aktinomicin, doksorubicin kemoterapijski protokol

MR- magnetna rezonanca

MyoD1- protein 1 za determinaciju mioblasta

NY- ESO- 1- antigen karcinoma/testisa 1

NF1 gen- neurofibromatoza tip 1 gen

NRSTS- nerabdomiosarkomski mekotkivni sarkomi

PAX3- FOXO1- fuzijski gen u alveolarnom tipu rabdomisarkoma

PAX7- FOXO1- fuzijski gen u alveolarnom tipu rabdomisarkoma

PD-1- protein 1 programirane smrti stanica

PD- L1- ligand za protein 1 programirane smrti stanica

PET- pozitronska emisijska tomografija

PI3K/AKT/mTOR- signalni stanični put za proliferaciju stanica, fosfatidilinozitol 3 kinaza/protein kinaza B/meta rapamicina kod sisavaca

PNET- primitivni neuroektodermalni tumor

PTK2=FAK- fokalna adhezijska kinaza

RAS- retikularni aktivacijski sustav

RAS/MEK/ERK- mitogen aktivirajuća protein kinaza/ vanstanična signalom regulirana kinaza, signalni put

ROR1- receptori 1 tirozin kinaze nalik receptorima “siročad”

RMS- rabdomiosarkom

RTK- receptor tirozin kinaze

RT- PCR- reverzna transkripcija- lančana reakcija polimerazom

SFCE- *Société Française Cancers Enfant*

SIOP MMT- Međunarodno društvo pedijatrijske onkologije- maligni mezenhimalni tumori

SMA- aktin glatkih mišića

SYT- SSX- fuzija gena sinaptotagmin- kromosom x sinovijalnog sarkoma

TAA- tumor asocirajući antigeni

TCR- receptor T limfocita

tp53- tumorski protein 53

UPS- nediferencirani pleomorfni sarkom

VA- vinkristin, aktinomicin kemoterapijski protokol

VAC- vinkristin, aktinomicin, ciklofosfamid kemoterapijski protokol

VadrC- vinkristin, adriamicin (doksorubicin), ciklofosfamid kemoterapijski protokol

Yap1- Tfe3- fuzija gena yes asocirani protein 1- pojačivač transkripcijskog faktora 3

# 1. Sadržaj

Sadržaj	5
1. Sažetak	6
2. Summary	7
3. Uvod	1
4. Epidemiologija mekotkivnih sarkoma u dječjoj dobi	2
5. Etiopatogeneza	2
5.1. Genetski i molekularni mehanizmi razvoja mekotkivnih sarkoma	2
5.2. Važni signalni putevi	4
6. Klasifikacija mekotkivnih sarkoma	5
6.1. Pregled ključnih podtipova mekotkivnih sarkoma	5
6.2. Histološke karakteristike najčešćih mekotkivnih sarkoma	7
7. Klinička slika	8
7.1. Tipični simptomi i znakovi mekotkivnih sarkoma u dječjoj dobi	8
7.2. Diferencijalna dijagnoza	11
8. Dijagnostika	12
8.1. Mikroskopska dijagnostika	13
8.2. Slikovna dijagnostika	14
9. Stupnjevanje	16
10. Mogućnosti liječenja	18
10.1. Kirurško liječenje: indikacije i postupci	19
10.2. Radioterapija: uloga u terapiji mekotkivnih sarkoma	19
10.3. Kemoterapija: protokoli liječenja	20
10.4. Imunoterapija rabdomiosarkoma	25
11. Prognoza i preživljavanje	28
12. Dugoročne posljedice terapije tumora u djetinjstvu	30
13. Zaključak	31
14. Zahvale	32
15. Literatura	33
16. Životopis	37

# 1. Sažetak

## Mekotkivni sarkomi dječje dobi

Marija Pavlović

Mekotkivni sarkomi su rijetka pojava u dječjoj dobi. To su tumori mezenhimalnog podrijetla, a najčešće se javlja rabdomiosarkom. Još nije utvrđeno postoji li povezanost tumora s izloženošću okolišnim čimbenicima. Većinom se prezentiraju novonastalom tvorbom u bilo kojem dijelu tijela koja se može naći slučajnim pregledom ili ispadom funkcije zahvaćenog organa ili dijela tijela. Od dijagnostičkih metoda, osim anamneze i fizikalnog statusa najvažnije su laboratorijska dijagnostika i slikovne metode (ultrazvuk, CT, MR, PET-CT). Dijagnostika služi i razlikovanju malignih od benignih tumora te neneoplastičnih promjena. Najčešće korištena metoda liječenja je kirurška resekcija. Ovisno o stadiju i vrsti tumora mogu se koristiti kemoterapija te radioterapija. Rabdomiosarkomi se pokušavaju liječiti i imunoterapijom, te ciljanom terapijom koja djeluje na mutacije koje tumor pokazuje. Napredak terapijskih metoda povećao je i preživljenje. Uspjeh terapije i preživljenje su veći ako se tumor otkrije u ranijoj fazi i ako ima povoljan histološki tip. Preživljenje kod rabdomiosarkoma niskog stupnja zloćudnosti iznosi oko 90%, a intermedijarnog stupnja do 70%. Nažalost bolesnici s rabdomiosarkomima visokog stupnja malignosti preživljavaju svega oko 30%, taj podatak upućuje na važnost ranog postavljanja dijagnoze i što ranijeg početka liječenja.

**Ključne riječi:** mekotkivni sarkomi, rabdomiosarkom, djeca, dijagnostika, terapija

## **2. Summary**

### **Soft-tissue sarcomas in children**

**Marija Pavlović**

Soft tissue sarcomas are rare in the pediatric population, but their importance is heightened due to the diagnostic and therapeutic challenges they present. These are tumors of mesenchymal origin. Among malignant types, rhabdomyosarcoma is the most common. So far, no exact correlation has been established between these tumors and exposure to environmental factors. They generally present as a newly developed mass in any part of the body, which may be discovered incidentally during an examination or due to dysfunction of the affected organ or body part. Diagnostic methods include medical history, physical examination, laboratory diagnostics, and imaging methods (ultrasound, CT, MRI, PET-CT). Diagnostics also serve to differentiate malignant from benign tumors and non-neoplastic changes. The most commonly used treatment method for this type of tumor is surgical resection. Depending on the stage and type of tumor, additional methods such as chemotherapy and radiotherapy may be used. New therapeutic methods for rhabdomyosarcomas are being developed, including immunotherapy and target cell therapy against specific mutations found in the tumor but not in healthy tissue. Advances in therapy have also increased survival rates. The success of therapy and long-term survival are greater when the tumor is detected at an earlier stage and also depend on the histological type of the tumor. Overall survival for low-grade rhabdomyosarcoma is up to 90%, for intermediate-grade up to 70%, and for high-grade rhabdomyosarcomas up to 30%, highlighting the importance of early diagnosis and treatment.

**Key words:** soft tissue sarcoma, rhabdomyosarcoma, children, diagnostics, therapy



### 3. Uvod

Mekotkivni sarkomi su maligni, rijetki tumori u dječjoj dobi i predstavljaju otprilike 7% svih malignih bolesti dječje dobi. U Hrvatskoj se 10-ak djece i adolescenata godišnje se dijagnosticira s mekotkivnim sarkomom. Rabdomiosarkom je najčešći mekotkivni sarkom u djece do 14 godina dok su ostali mekotkivni sarkomi češći u adolescenata. Novorođenčad također mogu oboljeti od sarkoma, ali ti se sarkomi sastoje od posebnih vrsta tkiva kao što su infantilni fibrosarkom, vrlo nezreli sarkomi, maligni hemangiopericitom i sl.

Rizični čimbenici za nastanak rabdomiosarkoma još su nedovoljno poznati. Neki slučajevi su povezani s Li-Fraumeni sindromom (mutacija tumor supresora tp53) ili s neurofibromatozom (mutacija u NF1 genu). Postoji i slaba povezanost s kongenitalnim anomalijama, prvenstveno u dječaka.

Znakovi i simptomi ovise o lokalizacije tumora, a najčešće se očituje kao bezbolna tvorba. Daljnjom dijagnostikom koja uključuje laboratorijsku dijagnostiku i slikovne metode (UZV, CT, MR) te biopsiju, određuje se vrsta i proširenost tumora.

Liječenje ovisi o histološkom tipu i stupnju proširenosti tumora, a primjenjuju se kirurško liječenje, radioterapija i sustavna kemoterapija.

## **4. Epidemiologija mekotkivnih sarkoma u dječjoj dobi**

RMS je najčešći mekotkivni sarkom među djecom mlađom od 15 godina s incidencijom od 4,6 slučajeva na milijun godišnje. To predstavlja 50% svih mekotkivnih sarkoma u ovoj dobnoj skupini. Malo je češći kod dječaka nego kod djevojčica u omjeru 1,1:1. RMS je češći kod djece bijele rase nego kod djece crne rase mlađe od 5 godina (1,1:1), ali je češći kod djece crne rase nego kod djece bijele rase u starijih od 5 godina u omjeru 1,2:1. Tijekom proteklih 30 godina, incidencija RMS-a u dječjoj dobnoj skupini ostala je konstantna.

Incidencija mekotkivnih sarkoma kod djece i mladeži mlađe od 20 godina iznosi 11 slučajeva na milijun, što predstavlja 7,4% slučajeva malignih bolesti u ovoj dobnoj skupini. Oko 60% su nerabdomiosarkomski sarkomi (NRSTS). Ovi tumori su rijetki kod mlađe djece i postaju češći s povećanjem dobi pacijenta, a kod starijih adolescenata ovi tumori su češći od RMS-a, iako nijedna pojedinačna histologija ne čini više od 15% svih slučajeva (1).

## **5. Etiopatogeneza**

### **5.1. Genetski i molekularni mehanizmi razvoja mekotkivnih sarkoma**

Postoje dva glavna histološka tipa rabdomiosarkoma embrionalni i alveolarni. Embrionalni rabdomiosarkom dobio je ime po sličnosti s nezrelim poprečnoprugastim

mišićima, čini 60% slučajeva rabdomisarkoma kod pacijenata mlađih od 20 godina i obično se javlja u području glave i vrata, orbite i spolnomokračnog područja (uključujući mjehur i prostatu) (2).

**Alveolarni rabdomisarkom** nazvan je po sličnosti s normalnim plućnim parenhimom, uglavnom se javlja u području glave i vrata te udova. Histološki, to je tumor malih okruglih plavih stanica, karakteriziran izražavanjem mišićno-specifičnih antigena, poput dezmina i MyoD1-a, te prisutnošću eozinofilnih rabdomioblasta na standardnom histološkom bojenju. Oko 70% alveolarnih RMS-a ima kromosomske translokacije, od kojih su najčešće  $t(2;13)(q36;q14)$  i  $t(1;13)(p36;q14)$ , koje kodiraju onkoproteine PAX3-FOXO1 i PAX7-FOXO1. Nazivaju se fuzijski pozitivni rabdomiosarkomi ((FP)-RMS). Onkoprotein PAX3-FOXO1 je pokretač bolesti koji je potreban za preživljavanje tumorskih stanica. Embrionalni rabdomisarkom je lišen bilo kakve fuzije gena (fuzijski negativni (FN)-RMS), ali često sadrži mutacije RAS sustava. 20–30% alveolarnih rabdomisarkoma koji su fuzijski negativni imaju iste kliničke i molekularne karakteristike kao i embrionalni rabdomisarkom i stoga se smatraju FN-RMS-ima (2).

**Nerabdomiosarkomski** sarkomi mekog tkiva obično su sporadični, međutim, genetska predispozicija se vidi kod nekih sindroma poput Li-Fraumeni sindroma, nasljednog retinoblastoma, Gorlinov-Gotzovog sindroma, neurofibromatoza tipa 1, Wernerova sindroma i nasljednog adenomatozne polipoze. Povećanjem preživljavanja kod pacijenata s malignim bolestima, posebno kod onih koji su prethodno liječeni zračenjem ili većim dozama kemoterapeutika, identificirana je veća incidencija sekundarnih sarkoma. Stanično podrijetlo različitih tipova NRSTS-a nije posve poznato (3).

Molekularne i genetske abnormalnosti su nakon otkrića od sredine devedesetih godina prošlog stoljeća bitne u dijagnostici i u prognozi NRSTS-a. U određenim NRSTS-ima identificirane su specifične kromosomske translokacije koje u većini slučajeva generiraju

kimerični fuzijski protein sposoban pokrenuti formiranje samog sarkoma. Sinovijalni sarkom je povezan s t(x;18)(p11, q11) (SYT-SSX), alveolarni sarkomi s mekim dijelom povezani su s t(X;17)(p11; q25) (ASPLTFE3), a miksoidni liposarkom s t(12;16)(q13; p11) (TLS-CHOP) i t(12;22)(p13; q12) (EWS-CHOP) (3).

## 5.2. Važni signalni putevi

Kod malignih bolesti dječje dobi općenito, nesposobnost diferencijacije i migracijska svojstva rabdomiosarkomskih stanica povezana su s abnormalnostima razvoja signalnih putova koji reguliraju diferencijaciju skeletnih mišića. Među njima, signalizacija receptorima tirozin kinaze (RTK) FN-RMS-a, uključujući kaskadu RAS/MEK/ERK i kaskadu PI3K/AKT/ mTOR, uključuje nepromijenjene komponente uzlaznog i silaznog dijela signala koje su u FP-RMS varijanti nepravilno regulirane od strane PAX3-FOXO1, sugerirajući tumorogenske putove kod oba podtipa RMS-a imaju zajedničku genetsku osnovu. U posljednjih nekoliko godina, započela su klinička ispitivanja koja koriste ciljanu terapiju na molekule uključene u disregulirane puteve u RMS-u, koji su prethodno potvrđeni u prekliničkom okruženju. Rezultati tih kliničkih ispitivanja pokazali su da terapija ciljanim lijekovima ima skromne učinke na napredovanje bolesti kao jedini način liječenja, ali bi se trebala koristiti u kombinaciji sa standardnom terapijom kao adjuvantni pristup. Stoga su potrebni novi pristupi koji bi zaustavili rasap i rast tumora, sprječavajući pritom štetne nuspojave za djecu i adolescenate oboljele od RMS-a (2).

Fokalna adhezijska kinaza (FAK) je ne-receptorska tirozin kinaza kodirana genom PTK2, uglavnom lokalizirana na rubovima stanica, koja igra ključnu ulogu u adhezijski-ovisnoj staničnoj pokretljivosti, preživljavanju i proliferaciji u odgovoru na

integrinsku i RTK signalizaciju. Sveukupno, FAK koordinira signale između citoskeleta i izvanstaničnog mikrokružja. Ove funkcije čine FAK ključnim čimbenikom tijekom razvoja tkiva, embriogeneze i maligne preobrazbe zaustavljajući staničnu smrt nakon poremećaja adhezije između stanica i izvanstaničnog okružja, tj. „anoikis“. *Anoikis* je oblik apoptoze koji čini jedan od ključnih obrambenih mehanizama za sprečavanje metastaziranja malignih bolesti. Iako je u većini zrelih tkiva FAK izražen na niskim razinama, u malignim bolestima njegovi su izričaji i aktivacija često povišena i, u određenim tumorima, negativno korelira s prognozom. Pokazano je da je FAK povišen i preaktiviran u rabdomiosarkomu, a njegova inhibicija smanjuje rast tumora in vivo (2).

## **6. Klasifikacija mekotkivnih sarkoma**

### **6.1. Pregled ključnih podtipova mekotkivnih sarkoma**

Tumori mekih tkiva čine raznoliku skupinu lezija koje potječu iz neepitelnih vanskeletnih tkiva (pretežno mezenhimalnih), uključujući masno tkivo, mišiće, tetive, periferne živce, krvne žile i vezivno tkivo (ligamente, fasciju). Oni se mogu pojaviti u mekim tkivima ekstremiteta, abdomena, glave i vrata kao i u retroperitoneumu i mediastinumu. Benigni tumori daleko su češći nego maligni. Međutim, maligni tumori su češći u pedijatrijskoj populaciji.

Svjetska zdravstvena organizacija je 2020. godine podijelila mekotkivne sarkome u 11 kategorija. Nadalje, ovisno o biološkom ponašanju podijeljeni su u podgrupe benignih, lokalno invazivnih, rijetko metastazirajućih i malignih. U ovom radu usredotočenje je na malignim tumorima mekog tkiva.

U kategoriji **adipocitnih tumora** ključni predstavnici su liposarkom, pleomorfni liposarkom i miksoidni liposarkom.

U kategoriji **fibroblastičnih i miofibroblastičnih** svrstani su fibrosarkom, miksofibrosarkom i sklerozirajući epitelioidni fibrosarkom.

U kategoriji **fibrohistiocitnih tumora** nalazi se maligni tenisinovijalni velikostanični tumor.

U kategoriju **vaskularnih tumora** spadaju hemangioendoteliom, hemangioendoteliom s Yap1- Tfe3 fuzijom, epitelioid i angiosarkom.

U kategoriju **pericitnih tumora** ubraja se glomus tumor.

U kategoriju **tumora glatkih mišića** svrstani su lejomiosarkom i upalni lejomiosarkom.

U kategoriji **tumora poprečnoprugastih mišića** nalaze se rabdomiosarkom i ektomezenhiom.

U kategoriju **hodroosealnih** tumora spada izvanmišićni osteosarkom.

U kategoriju **tumora ovojnice perifernih živaca** ubrajaju se maligni tumor ovojnice, melanotični maligni tumor ovojnice, maligni tumor granuliranih stanica i maligni perineurom.

U **kategoriju tumora nepoznate diferencijacije** spadaju sinovijalni sarkom, epitelioidni sarkom, alveolarni sarkom s mekim dijelom, klarostanični sarkom, izvan koštani miksoid, hondrosarkom, dezmoplastični tumor malih okruglih stanica, rabdoidni tumor, maligni perivaskularni epitelioidni tumor, sarkom intime, maligni osificirajući fibromiksoidni tumor, nediferencirani sarkom, nediferencirani sarkom vretenastih stanica i nediferencirani pleomorfni sarkom.

U **kategoriju nediferenciranih sarkoma** malih okruglih stanica kosti i mekih tkiva ubrajaju se Ewingov sarkom, sarkom okruglih stanica s EWSR1- ne ETS fuzijom, rearanžirani CIC sarkomi i sarkomi s BCOR genskom alternacijom.

11. kategorija je kategorija **tumora gastrointestinalne strome**, međutim, još uvijek nije poznat sarkom čije je podrijetlo iz gastrointestinalne strome (4, 5).

## **6.2. Histološke karakteristike najčešćih mekotkivnih sarkoma**

**Rabdomiosarkomi** se obično javljaju kod djece mlađe od 10 godina. Najčešći su mekotkivni sarkomi dječje dobi. Histološki, rabdomiosarkomi se sastoje od primitivnih mezenhimnih stanica u različitim fazama miogeneze, formirajući regije različite stanične gustoće i labavog miksoidnog tkiva. Embrionalni rabdomiosarkom pokazuje širok spektar morfoloških karakteristika uključujući i slučajeve kada su u histološkom preparatu opisane vretenaste stanice. Stanice pokazuju određeni stupanj diferencijacije prema miocitima (pozitivne na MyoD1 ili miogenin). Morfologija okruglih i vretenastih stanica s raspršenim diferenciranim rabdomioblastima u tumoru i pozitivnost na dezmin i heterogena nuklearna bojenja za miogenin ili MyoD1 su dijagnostički kriteriji za dijagnozu embrionalnog rabdomiosarkoma. Alveolarni rabdomiosarkom se sastoji od primitivnih

malih okruglih plavih stanica. Tumorske stanice su često raspoređene u skupine koje se nazivaju gnijezda, a stanice u središtu gnijezda mogu izgledati odvojeno. Patolozi ponekad opisuju ovaj obrazac kao alveolarni, a stanice kao diskohezivne. Mitoze su česte.

**Fibrosarkom** se prezentira kao loše ograničena, lobulirana masa malih do velikih vretenastih stanica raspoređenih u snopove ili u uzorku riblje kosti s visokom staničnošću, atipijom jezgara i pleomorfizmom. Velik je broj mitoz, tumor krvari i pokazuje brojna područja nekroze. Može se vidjeti i distrofična kalcifikacija. Infiltrira susjedna tkiva.

**Sinovijalni sarkom** se pojavljuje u 2 oblika, kao monofazni i bifazni koji je rijedi. Monofazni čine vretenaste stanice čije se jezgre ne razlikuju u obliku, a pleomorfizam je najčešće odsutan. Mitoze i nekroze su česte. Stanice se orijentirane u snopove ili se nalaze u uzorku riblje kosti. Kalcifikacije mogu biti prisutne. Bifazni se sastoji od vretenastih stanica i epitelnih stanica promjenjivih proporcija. Epitelne stanice mogu formirati žlijezde ili solidne dijelove tumora.

Klasični **Ewingov sarkom mekog tkiva** kod djece je sarkom malih, okruglih stanica s okruglim jezgrama i neprimjetnim jezgricama. Citoplazmatske membrane su nepravilnog oblika. Stanice formiraju otočiće čvrstog tkiva koji su odvojeni gustim fibroznim tkivom. U atipičnom Ewingovom sarkomu jezgre stanica su povećane i nepravilnih obrisa te izraženih jezgrica (6).



## 7. Klinička slika

### 7.1. Tipični simptomi i znakovi mekotkivnih sarkoma u dječjoj dobi

Rabdomiosarkoma se kod većine djece prezentira novonastalom tvorbom u bilo kojem dijelu tijela ili poremećajem funkcije određenog organa ili dijela tijela zbog rastućeg tumora ili tumorom zahvaćenih limfnih čvorova. Anatomski, najčešće sjelo rabdomiosarkoma su glava i vrat te zatim slijedi spolnomokraćni sustav, udovi, trup, dok 10% otpada na druge lokacije. **Tumori glave i vrata** najčešće su parameningealni i orbitalni, ali se mogu naći i na drugim lokacijama glave i vrata. Orbitalni primarni tumori se prezentiraju s proptozom ili, povremeno, oftalmooplegijom i stoga se obično dijagnosticiraju prije metastaziranja. Regionalna limfadenopatija je neuobičajena i može biti posljedica slabe limfatične opskrbe orbite. Neorbitalni parameningealni primarni tumori mogu se prezentirati s nazalnom, aurikularnom ili sinusnom opstrukcijom ili iscjedkom s paralizom kranijalnih živaca sugerirajući širenje prema meningealima. Glavobolja, povraćanje i povišeni intrakranijalni tlak povezuju se s intrakranijalnim rastom tumora. Metastaze se javljaju u plućima i kostima i praćene su simptomima zahvaćenih sustava. Drugi tumori glave i vrata koji nisu mezenhimalnog podrijetla obično se prezentiraju kao bezbolne mase koje rastu i često ostaju lokalizirane te se na taj način može isključiti dijagnoza rabdomiosarkoma. **Rabdomiosarkomi u spolnomokraćnom sustavu** najčešće se javljaju u mjehuru i prostati, a alveolarni tip rabdomiosarkoma je rijedak na ovoj lokaciji. **Rabdomiosarkom mjehura** često ima izgled polipa i obično raste intraluminalno u ili blizu trigonuma mjehura, prezentirajući se s hematurijom ili opstrukcijom i povremeno s ekstruzijom mukoznog tkiva mjehura. Djeca obično imaju manje od 4 godine pri prezentaciji i tumori najčešće ostaju lokalizirani. Rabdomiosarkom

prostate se, međutim, prezentira kao velika zdjelična masa ponekad sa zadržavanjem mokraće ili konstipacijom. Pogođeni su djeca i adolescenti, a diseminacija u pluća, koštanu srž ili kosti često se javlja rano. Rabdomiosarkom rodnice gotovo je uvijek botrioidan i pogađa vrlo mlade djevojčice. Cervikalni i maternični rabdomiosarkomi češći su kod starijih djevojčica i prezentiraju se s masom ili iscjedkom. Zahvaćanje regionalnih limfnih čvorova je rijetko. Paratestikularni rabdomiosarkom se prezentira kao bezbolno, jednostrano povećanje skrotuma ili preponskog područja i javlja se kod dječaka prije i poslije puberteta. Kod djece mlađe od 10 godina, zahvaćenost retroperitonealnih limfnih čvorova je rijetka, ali se vidi kod do 50% starijih dječaka. Udaljene metastaze se vide kod 10–20% djece, uglavnom u plućima i korteksu kosti. **Rabdomiosarkom na udovima** se primarno prezentira kao oticanje koje može biti bolno ili bezbolno, osjetljivo ili crveno. U 50–75% slučajeva, prisutan je alveolarni histološki tip, a regionalno zahvaćanje limfnih čvorova prisutno je kod manje od 50% pri inicijalnoj dijagnozi, češće kod alveolarnog histološkog tipa nego embrionalnog ili neodređenih rabdomiosarkoma. Tumori mogu biti opsežni jer se mogu širiti duž površine fascija. Ako u anamnezi djeteta ima ozljede udova, što je često kod djece školske dobi, može doći do odgođene dijagnoze. Svi histološki tipovi rabdomiosarkoma se mogu dijagnosticirati u trupu i tu tumori često lokalno recidiviraju unatoč širokoj lokalnoj eksciziji. Metastaziranje je često i metastatski procesi često su veliki u trenutku postavljanja dijagnoze. Širenje na torakolumbalnu kralježnicu se može naći, ali regionalna limfadenopatija je neuobičajena. **Primarni intratorakalni, retroperitonealni i zdjelični** tumori često su veliki u trenutku dijagnoze, a potpuna kirurška resekcija je teška zbog tumora koji okružuje velike, vitalne krvne žile. Stoga postoji povećani rizik od lokalnog recidiva unatoč kombiniranom modalitetu liječenja. Perinealni i perianalni rabdomiosarkom je neuobičajen i može imitirati apsces ili polip. Često su alveolarni s relativno visokim stupnjem zahvaćenosti limfnih čvorova.

**Rabdomiosarkom žučnih vodova** je još rjeđi i može se prezentirati s opstruktivnom žuticom. Širenje se događa lokalno, unutar jetre, a zatim u retroperitoneum ili pluća. Agresivna kirurška resekcija nije toliko važna za povoljan ishod na ovoj lokaciji. Neobične primarne lokacije uključuju jetru, mozak, dušnik, srce, dojku i jajnik. Opisani su i metastatski rabdomiosarkomi s nepoznatim primarnim izvorom.

Kliničko ponašanje i ishodi nerabdomiosarkomskih mekotkivnih sarkoma kod djece često su vrlo različiti u odnosu na odrasle, a posebno kod dojenčadi i male djece kad je prognoza generalno bolja. Primjeri uključuju **infantilni fibrosarkom** i **hemangiopericitom**, koji, za razliku od tumora kod odraslih, rijetko metastaziraju i općenito se izliječe ako se postigne potpuno kirurško uklanjanje. Međutim, adolescentni nerabdomiosarkomski mekotkivni sarkomi ponašaju se više poput onih koje se vide kod odraslih. Nerabdomiosarkomski sarkomi mekih tkiva mogu nastati bilo gdje u tijelu, ali najčešće se javljaju na udovima i trupu. Obično se prezentiraju kao bezbolna masa, ali simptomi mogu nastati i sekundarno zbog lokalne invazije ili pritiska mase. Sistemski simptomi poput groznice, noćnog znojenja ili gubitka težine su rijetki, ali su primijećeni kod široko rasprostranjene metastatske bolesti. Metastaze pri prezentaciji su češće kod tumora na trupu nego kod onih na udovima. **Sarkomi ovojnice perifernih živaca** mogu se prezentirati motoričkim i senzornim ispadima. Orbitalni tumori mogu uzrokovati proptozu, dok intraabdominalni tumori mogu uzrokovati osjećaj nadutosti, konstipaciju, bol u leđima ili gubitak apetita(1). Rijetko se pacijenti mogu prezentirati i s metaboličkim poremećajima. Udio djece s metastazama pri dijagnozi varira od 5% do otprilike 15%. Plućne metastaze su najčešće, slijede ih kosti, jetra i mezenterijske metastaze. Limfatičko širenje je rijetko, posebno kod tumora na udovima gdje iznosi otprilike 4%, ali se češće vidi kod lezija visokog stupnja kao što su sinovijalni sarkom, angiosarkom i epiteloidni sarkom (7).

## 7.2. Diferencijalna dijagnoza

Mekotkivne mase kod djece prilično su česte. One obuhvaćaju raznoliku skupinu lezija koje potiču iz vanjskih nemišićnih neepitelnih tkiva tijela, isključujući unutrašnje organe, moždane ovojnice i limfni sustav. I druge neoplazme, koje ne potiču iz mekih tkiva, mogu se prezentirati kao potkožno oticanje. Zbog toga, kada se dijete prezentira s novonastalom tvorbom, diferencijalna dijagnoza je široka, uključujući maligne i benigne tumore (**tablica 1.**). Klinički može biti teško razlikovati maligne od benignih tvorbi zbog nedostatka simptoma, lokalizacije i patologije povezane s dobi. Kod djece je ipak benigno potkožno oticanje vjerojatnije posttraumatsko, rezultat upale ili vaskularnog ili fibroznog tumora.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza mekotkivnih masa kod djece

<b>BENIGNA STANJA</b>	<b>MALIGNA STANJA</b>
Reaktivno oticanje	Limfomi
Upalno oticanje	Mekotkivni sarkomi
Posttraumatsko oticanje	Rabdomiosarkom
Hamartom	Sinovijalni tumori
Vaskularni tumori	Fibrosarkomi
Miofibromi	Ewingov sarkom
	Tumori simpatičkog živčanog sustava

(8).

## 8. Dijagnostika

Cilj dijagnostičke obrade je što prije utvrditi točnu dijagnozu bolesti i proširenost. Postoji izreka koja kaže da pri sumnji na malignu bolest u djeteta prvenstveno treba obratiti pozornost na krv, kosti, mozak i trbuh (mnemotehnika 4B, prema engleskom *blood, bone, brain and belly*). Pregled svakog pacijenta počinje anamnezom i kliničkim pregledom. Uz klinički pregled obavezno je napraviti i kompletnu laboratorijsku dijagnostiku:

- kompletnu krvnu sliku,
- analizu urina,
- jetrene probe,
- elektrolitni status,
- čimbenike koagulacije,
- testirati na viruse (9).

Do danas, nije nađen serumski biljeg za dijagnozu mekotkivnih sarkoma u djece (10).

### 8.1. Mikroskopska dijagnostika

Dijagnoza se postavlja nakon kirurške biopsije ili biopsije širokom iglom (10). Rezultati biopsije širokom iglom daju točne informacije o malignitetu i stupnju proširenosti. Adekvatna biopsija širokom iglom uklanja potrebu za kirurškom biopsijom i može se koristiti za racionalno planiranje liječenja. U nedostatku prikladnog tkiva, potrebna je kirurška biopsija (11, 12). Tijekom biopsije, dodatno tkivo se može prikupiti za daljnje dijagnosticiranje kao što su elektronska mikroskopija i molekularna dijagnoza. Biopsija se može ponoviti kada histopatološka dijagnoza ne može biti postavljena jer je tkivo dobiveno širokom iglom neprikladno za analizu. Tada se izvodi kirurška biopsija. Sumnjive metastaze limfnih čvorova trebaju se potvrditi histopatologijom, posebno kod sarkoma udova i paratestikularne regije (10). Pregledom pod mikroskopom uzorak tkiva se boji hematoksilin-eozinskim bojenjem, koje boji stanice uzorka u crvenkastu ili plavu boju. Specifičnije boje nazvane imunoboje omogućuju precizniju dijagnozu specifičnog tipa sarkoma (11). **Mikroskopski**, stanice rabdomiosarkoma su male, plave i okrugle, kao i kod neuroblastoma, ne-Hodgkinova limfoma i Ewingova sarkoma pa histiokemijska analiza utvrđuje dijagnozu (9). Nešto više od 50% ostalih mekotkivnih sarkoma djece ima histologiju koja se razlikuje od rabdomiosarkoma (13). Jedan od češćih, liposarkom, sastavljen je od relativno jednoličnih vretenastih stanica koje se boje bazofilno. Karakteristično je da su zloćudne stanice raspoređene u uzorak poput riblje kosti. Mitoze se obično lako nađu (14). Imunohistokemija je važan dio dijagnostike mekotkivnih sarkoma. Panel od 6 biobiljega koji se traže kod pacijenata sa sarkomima koristan je u razlikovanju različitih mekotkivnih sarkoma. Ti biljezi su CD34, desmin, epitelni membranski antigen (EMA), CK AE1/AE3, S100 protein i alfa aktin glatkih mišića (SMA). Često pomažu u diferencijalnoj dijagnozi fibroblastičnih, mioidnih, tumora ovojnice perifernih živaca, sinovijalnog i epitelioidnog sarkoma i drugih. Međutim, svi su oni multispecifični pa treba biti svjestan da se mogu naći u zdravom tkivu kao i

tumorskom. Imunohistokemijska analiza je korisna, učinkovita i ekonomična kada iskusan patolog koji je svjestan širokog spektra histološke prezentacije sarkoma pregleda tkivo (15). U testu reverzne lančane reakcije polimerazom mjeri se količina mRNA koju proizvodi određeni gen. Reverzna transkriptaza pretvara određeni dio ribonukleinske kiseline u odgovarajući dio diodeksiribonukleinske kiseline, koji se može umnožiti pomoću DNA polimeraze. Umnožene kopije deoksiribonukleinske kiseline pomažu u utvrđivanju koji gen stvara određenu mRNA. RT-PCR može provjeriti postoje li mutacije određenih gena koji mogu ukazivati na prisutnost tumorskih stanica. Ovaj test može se koristiti za traženje određenih mutacija u genu ili kromosomu, što može pomoći pri dijagnosticiranju tumora. Citogenetskom analizom se broje kromosomi u stanicama uzorka tumorskog tkiva i provjerava se postoje li promjene, poput slomljenih, nedostajućih, preuređenih ili dodatnih kromosoma. Promjene na određenim kromosomima mogu biti znak onkogeneze. Citogenetska analiza koristi se kako bi se pomoglo u dijagnosticiranju tumora, planiranju liječenja i kako bi se saznalo koliko je učinkovito liječenje (16).

## **8.2. Slikovna dijagnostika**

Dijagnostička evaluacija mekotkivnih sarkoma mora uključivati kompjutorsku tomografiju (CT) i magnetnu rezonancu (MR) primarne lokacije kako bi se odredio opseg bolesti i planirala kirurška intervencija. Sarkomi općenito metastaziraju krvotokom, stoga su potrebni CT prsišta kako bi se isključile metastaze na plućima, te radioizotopna scintigrafija kostiju ili pozitronska emisijska tomografija (PET) kako bi se isključile metastaze u kostima. Rabdomiosarkom također može metastazirati u koštanu srž, što se može vidjeti pomoću MR i PET/CT-a. Metastaziranje u limfne čvorove najčešće pokazuju

rabdomiosarkom i sinovijalni sarkom, dok su metastaze u jetri češće kod dezmoplastičnog tumora malih okruglih stanica. Parameningealni rabdomisarkomi zahtijevaju snimanje mozga i kralježnice kako bi se utvrdilo bilo kakvo intrakranijalno širenje, kao i analizu cerebrospinalne tekućine radi prisutnosti tumorskih stanica (17). Rendgenski snimci su posebno korisni za koštane sarkome, ali manje vrijedni za mekotkivne sarkome. Ultrazvuk se može koristiti za pregled kvržica ispod kože ili drugih organa u tijelu. Vaginalni ultrazvuk može se koristiti za dijagnosticiranje sarkoma maternice. MR se najčešće koristi kako bi se odredila veličina tumora i kako bi se odredilo može li se odstraniti kirurški. CT se također može koristiti za mjerenje veličine tumora i za postojanje udaljenih metastaza. PET se najčešće kombinira s CT-om pa se zajednički nazivaju PET/CT. Kad se pacijent snima PET/CT-om mala količina radioaktivne tvari, koja je sastavni dio fluorodeoksiglukoze, injicira se u tijelo pacijenta. Fluorodeoksiglukoza apsorbiraju stanice koje troše najviše energije. Budući da tumorske stanice aktivno troše energiju, apsorbiraju više fluorodeoksiglukoze. Količina zračenja u fluorodeoksiglukozi je premala da bi bila štetna. Zatim skener detektira zračenje (fotone) koje se otpušta iz metabolizirane fluorodeoksiglukoze kako bi proizveo slike ciljanog dijela unutrašnjosti tijela. PET/CT se može koristiti za pregled strukture tumora i koliko energije troši tumor. Te informacije mogu biti korisne pri planiranju liječenja i procjeni učinkovitosti liječenja (18).

## **9. Stupnjevanje**

Kada se pacijentu dijagnosticira mekotkivni sarkom važno je otkriti je li se sarkom proširio i odrediti stupanj proširenosti. Stupanj proširenosti tumora je bitan čimbenik u



određivanju najboljeg načina liječenja, odabira najbolje kirurške metode, te odluke jesu li kemoterapija i radioterapija potrebne. Četiri su stupnja proširenosti mekotkivnih sarkoma. Što je stupanj niži, sarkom je manje proširen. Unutar stupnja, podstupnjevi su označeni slovima, a što je slovo bliže početku abecede niži je stupanj proširenosti. Iako svaka osoba ima jedinstveno iskustvo u borbi sa sarkomom, sarkomi sličnih stadija obično imaju sličnu prognozu i često se liječe na sličan način. Klasifikacija koja se koristi za određivanje stupnja proširenosti je TNM klasifikacija, a napisalo ju je Američko društvo za rak. Iz nje se određuju 4 ključne informacije o sarkomu:

- Oznaka T- procjena primarnog tumora, koliko je sarkom velik
- Oznaka N- procjena stanja lokalnih limfnih čvorova
- Oznaka M- postojanje udaljenih metastaza
- Oznaka G- koliko se stanice sarkoma razlikuju od normalnih stanica

U određivanju stupnja proširenosti najviše informacija će dati gradus tumora (G). TNM klasifikacija dijeli sarkome na 3 gradusa (**tablica 2.**). Gradus pomaže odrediti koliko brzo će sarkom rasti i širiti se. Kod mekotkivnih sarkoma gradus se najčešće određuje u skladu sa sustavom *FNCLCC-a (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)*, a temelji se na diferenciranosti stanica, prisutnosti i količini nekroze te broju mitozu. Rezultati ova 3 čimbenika se zbrajaju kako bi se odredio gradus sarkoma. Sarkomi čije stanice slične stanicama normalnog tkiva i koji nemaju puno mitozu svrstavaju se u sarkome nižeg gradusa. Sporog su rasta, sporijeg širenja i često imaju bolju prognozu od tumora višeg gradusa. Određene vrste sarkoma automatski su svrstane kao sarkomi s niskom diferencijacijom. To utječe na ukupni zbroj da nikada ne mogu biti smatrani sarkomima niskog gradusa. Primjeri su sinovijalni sarkomi i embriogeni sarkomi.

**Tablica 2.** Klasifikacija mekotkivnih sarkoma u djece po gradusu

GRADUS X	Nedovoljno informacija, ne može se odrediti
GRADUS 1	Ukupni zbroj 2 ili 3
GRADUS 2	Ukupni zbroj 4 ili 5
GRADUS 3	Ukupni zbroj 6, 7 ili 8

Ovisno o lokalizaciji primarnog mekotkivnog sarkoma postoje različiti sustavi klasifikacije:

- Glava i vrat
- Trup i ekstremiteti
- Trbušna šupljina i visceralni organi prsne šupljine
- Retroperitoneum (19, 20).

Stupnjevanje sarkoma može se provoditi u različitim trenucima tijekom liječenja.

**Kliničko stupnjevanje** se vrši prije početka liječenja. Koriste se informacije dobivene kliničkim pregledom, anamnezom i dijagnostičkim pregledima (laboratorijske pretrage i slikovne pretrage). Također se koriste rezultati biopsije sarkoma, limfnih čvorova ili drugih tkiva. Kliničko stupnjevanje pomaže planirati prve korake u liječenju. Označeno je malim "c" prije TNM kategorije.

Patološko stupnjevanje se zasniva na istim informacijama kao i kliničko uz sve nove informacije koje se dobiju tijekom operacije ako je kirurgija prvo liječenje sarkoma. Patološko stupnjevanje je naznačeno malim "p" prije TNM kategorije.

Stupnjevanje poslije terapije koristi se kada kirurški zahvat nije prvi način liječenja. Liječenje može uključivati radioterapiju, kemoterapiju, imunoterapiju ili hormonsku terapiju. Ove terapije se mogu dati prije kirurškog zahvata kako bi se smanjio tumor i olakšala operacija. Također može pomoći liječnicima da saznaju kako sarkom odgovara na terapiju kako bi planirali daljnje liječenje. Stupnjevanje poslije terapije je naznačeno sa "y" pre TNM kategorije (21).

Stupanj proširenosti koji se inicijalno odredi obično se ne mijenja. Tako se omogućuje liječnicima praćenje liječenja osobe, razumijevanje prognoze i procjenu kako tretmani utječu na pacijente. Međutim, ako se dogodi relaps ili metastaziranje, klasificiranje se može ponoviti. Tada se označava malim slovom "r". Isti dijagnostički testovi koji su provedeni tijekom prve dijagnoze bit će ponovljeni (20).

## **10. Mogućnosti liječenja**

Različite vrste terapije mogu se upotrebljavati u liječenju mekotkivnih sarkoma u djece. Djeca i adolescenti oboljeli od mekotkivnih sarkoma se liječe multimodalno, što podrazumijeva liječenje koje uključuje kirurški zahvat i kemoterapiju, te ponekad i radioterapiju. Tijekom planiranja liječenja u obzir se moraju uzeti prognostički čimbenici, te kasniji učinci liječenja (21).

### **10.1. Kirurško liječenje: indikacije i postupci**

Kirurški zahvati su vrlo bitan dio terapije mekotkivnih sarkoma. Cilj kirurške ekscizije je potpuno uklanjanje tumora s granicom okolnog zdravog tkiva i to pravilo treba slijediti sve dok resekcija okolnog, zdravog tkiva ne rezultira neprihvatljivim posljedicama za funkciju određenog organa. Općenito se smatra da je prihvatljiv rub od 1 cm, a ako je granica uža treba razmisliti o ponovnom zahvati. Kada tumori graniče s velikim žilno-živčanim strukturama, potpuna resekcija može ugroziti funkciju i integritet struktura smještenih pored tumora. U tim uvjetima, potpuno odstranjenje tumora možda neće biti moguće i takvi pacijenti zahtijevaju dodatnu kemoterapiju ili radioterapiju. Poštedni zahvati za mekotkivne sarkome na ekstremitetima uz pažljivo određenu kemoterapiju imaju uspješnost i do 95% što je usporedno sa zahvatima u kojima se amputira ekstremitet. Stoga bi amputacija trebala biti rezervirana za slučajeve u kojima postoji znatna upletenost velikih arterija ili živaca te velikih metastaza u kostima tako da se uklanjanje cijele kosti ne može izbjeći ili za recidive nakon prethodne resekcije s adjuvantnom radioterapijom. Nekada je potrebno izvesti i drugu operaciju kako bi se uklonile ostatne tumorske stanice ili ako se na biopsiji reseciranog tumora mikroskopski vidjelo da su u rubovi pozitivni na tumorske stanice. Tada se resekira dodatno zdravog tkiva na mjestu primarne lokacije tumora (1, 22).

## **10.2. Radioterapija: uloga u terapiji mekotkivnih sarkoma**

Često se kirurškim zahvatom i kemoterapijom ne uspijeva postići izlječenje, te se tada koristi zračenje u kombinaciji s kirurgijom i kemoterapijom. Radioterapija se može primijeniti kao adjuvantno ili kao neoadjuvantno liječenje kako bi pojačala učinkovitost kirurškog zahvata i kemoterapije. Također se može davati kao adjuvantna terapija pacijentima koji imaju pozitivne rubove ili nepotpuno resecirane tumore. Hoće li se

radioterapija pacijentima primijeniti neoadjuvantno ili adjuvantno ovisi o stupnju proširenosti i gradusu tumora (1, 22). Indikacije za adjuvantnu radioterapiju u kliničkoj praksi određene su stanjem ruba zdravog tkiva, gradusom tumora, veličinom tumora, invazijom susjednih struktura, histološkim podtipom, dobi i genetskim sindromima (npr. Li-Fraumeni sindrom). Kirurški zahvat i kemoterapija su dostatni za pacijente s lokaliziranim tumorima niskog gradusa s negativnim kirurškim rubovima. Ako je kirurški rub blizu ili pozitivan, reekscizija bi trebala biti prvi izbor, a radioterapija ovim pacijentima se obično administrira za recidiv. Ovakvim pristupom, stope preživljavanja koje se mogu postići ponovnim kirurškim zahvatom i adjuvantnom kemo/radioterapijom, čak i ako dođe do recidiva su odlične. Ako je sarkom visokog gradusa, veći od 5 cm, preporučuje se adjuvantna radioterapija radi povećanja lokalne kontrole. Pacijentima koji imaju sarkom visokog gradusa daju se intenzivniji tretmani kako bi se povećalo preživljavanje, dok se u slučajevima sarkoma niskog gradusa primjenjuje pristup deeskaliranog liječenja kako bi se izbjegao morbiditet povezan s radioterapijom. Kod rabdomiosarkoma u djece pristup radioterapiji, doze, sheme frakcioniranja i ciljni volumeni jasno su definirani na temelju rezultata randomiziranih ispitivanja. Međutim, ne postoji standardna preporuka za primjenu radioterapije kod pedijatrijskih nerabdomiosarkomskih malignih tumora mekog tkiva. Standardno, primjenjuje se doza od 1.8 Gy u frakcijama tijekom dana, 5 dana u tjednu. Ponekad u slučaju višestrukih povrata ili nekontroliranog rasta tumora mogu se primjenjivati i višestruko veće doze. Ako je polje koje se ozračuje veliko ili su pacijenti mlađi od 3 godine, prednost se daje manjim frakcijskim dozama poput 1,2-1,5 Gy (1, 23).

### **10.3. Kemoterapija: protokoli liječenja**

Kao i kod drugih solidnih tumora, uspješno liječenje rabdomiosarkoma zahtijeva primjenu sustavne kemoterapije, koja se koristi za liječenje primarnih tumora, udaljenih metastaza ili sprječavanje napredovanja mikrometastaza. Kemoterapeutici i ciklusi koji su potrebni za liječenje ovise o stupnju rizika pojedinog pacijenta. Za pacijente s niskim rizikom, trenutna standardna terapija sastoji se od četiri ciklusa vinkristina, aktinomicina i ciklofosfamida (VAC), nakon čega slijede četiri ciklusa vinkristina i aktinomicina za pacijente s najnižim rizikom i 12 ciklusa vinkristina i aktinomicina za pacijente koji imaju nešto veći rizik. Za pacijente s umjerenim rizikom, standardno liječenje sastoji se od 14 ciklusa VAC-a. Za pacijente s visokim rizikom, trenutni protokol za pacijente su ciklusi kemoterapije u koje su uključeni: vinkristin i irinotecan; vinkristin, doksorubicin i ciklofosfamid; i ifosfamid i etopozid, s ukupno 20 ciklusa terapije. Zbog loše prognoze za pacijente koji se prezentiraju s metastatskim rabdomiosarkomom, koristi se i autologna transplantacija matičnih krvotvornih stanica iz periferne krvi. Točna uloga autologne transplantacije još uvijek nije utvrđena (1, 22).

Nerabdomiosarkomski sarkomi općenito se smatraju osrednje kemorezistentnim tumorima, osim sinovijalnog sarkoma. Iako su definirani kao osrednje kemorezistentni, kemoterapija igra važnu ulogu kod određenih pacijenata. Pokazano je da je režim s najvećim stopama povoljnog odgovora među različitim kemoterapijskim lijekovima kombinacija ifosfamida i doksorubicina. Kemoterapija se općenito koristi s ciljem povećanja stope resektabilnosti neoperabilnih tumora i skoro uvijek se kombinira s radioterapijom jer se najviše stope resektabilnosti postižu kombiniranim pristupima umjesto samo kemoterapijom ili radioterapijom. Također, kemoterapija može poboljšati sustavnu kontrolu bolesti kod metastatskih pacijenata. Može se primijeniti i kao adjuvantna terapija kako bi se osigurala kontrola tumora s visokim metastatskim potencijalom u postoperativnom razdoblju (23).

Europska pedijatrijska zajednica za mekotkivne sarkome je od 2005 do 2016 provela 2 istraživanja i napravila kemoterapijski protokol za liječenje rabdomisarkoma i nerabdomiosarkomskih mekotkivnih sarkoma. Cilj samih istraživanja je bilo smanjiti toksičnost bez ugroze liječenja mekotkivnih sarkoma. Pacijenti su bili svrstani u četiri grupe ovisno o visini rizika (niskorizični, srednje rizični, visokorizični i vrlo visoko rizični).

**Niskorizični pacijenti** su skupina koja je činila 6 do 8% cijele populacije s lokaliziranim RMS-om, s izvrsnim ishodom. Većinu tih pacijenata čine djeca s paratestikularnim RMS-om. Stoga je cilj u ovoj skupini pacijenata bio smanjiti toksičnost bez ugrožavanja rezultata. Vinkristin i aktinomicin (VA blokovi) su korišteni u protokolima RMS 88, CWS/RMS 96 i SIOP MMT 95, i dobiveni su vrlo dobri rezultati s preživljenjem bez relapsa i ukupnim preživljenjem iznad 90%. Zaključno, VA blokovi kroz 22 tjedna (ukupno 8 VA blokova) predstavlja nisko toksičan, učinkovit režim za ovu skupinu pacijenata.

Pacijenti sa **standardnim rizikom** su skupina koja uključuje pacijente sa zadovoljavajućom prognozom u kojoj je cilj smanjiti liječenje bez ugrožavanja preživljavanja. Identificirane su tri podskupine pacijenata sličnog ishoda. Zbog njihovih različitih karakteristika nije bilo moguće osmisliti identičan tretman. Predložena su tri liječenja, pri čemu se ifosfamid, vinkristin i aktinomicin (IVA protokol) zadržava kao referentni režim. U prvoj **podgrupi B** pacijenti su slični onima uključenima u grupu niskog rizika, ali veličina tumora ili dob nisu povoljni. Većinu ovih pacijenata čine djeca s paratestikularnim RMS-om starija od 10 godina i/ili s velikim tumorom (> 5 cm). Sve je više dokaza iz europskog i američkog iskustva da starija djeca (> 10 godina) s karakteristikama niskog rizika prolaze lošije od svojih mlađih vršnjaka. U IRS (Međunarodna grupa za istraživanje rabdomisarkoma) istraživanjima je zabilježen

povećan rizik od relapsa u limfnim čvorovima kod pacijenata s paratestikularnim tumorom i dobi iznad 10 godina. To je navelo stručnjake okupljene oko IRSG grupe da se vrate kirurškoj stratifikaciji za starije pacijente. Europsko iskustvo je pokazalo nižu stopu zahvaćenosti limfnih čvorova, ali je preporučeno oprezno smanjenje liječenja kod takvih pacijenata. **Podgrupa B** je stvorena kako bi se ti pacijenti uvrstili u viši stadij i liječili s ograničenom dozom kemoterapijskih agenasa s ciljem smanjenja rizika od relapsa i izbjegavanja značajne toksičnosti. U **podgrupi C** su uglavnom svrstani orbitalni i ne-parameningealni RMS-omi glave i vrata. Talijansko, njemačko i sjevernoameričko iskustvo ide u prilog i adjuvantnog zračenja ovih pacijenata. MMT studije su pokazale, da se neka djeca mogu liječiti samo kemoterapijom i eventualno nakon relapsa liječiti i radioterapijom. U novijoj IRS IV studiji pacijenti s orbitalnim RMS-om u IRS Grupi I ili II su liječeni VA i zračenjem s izvrsnim ishodom. Ista metoda se trenutno koristi za sve orbitalne RMS. Stoga se čini mogućim u ovoj podgrupi smanjiti kumulativnu dozu alkilirajućih agenasa u usporedbi s prethodnim europskim protokolima koristeći radioterapiju i pokušati prospektivno odabrati pacijente s povoljnim karakteristikama koji mogu izbjeći zračenje. Pacijenti će biti odabrani prema odgovoru na kemoterapiju (potpuna remisija nakon početna 3 bloka IVA) i povoljnoj veličini tumora i dobi. Pacijenti s embrionalnim RMS-om, bez metastaza u limfnim čvorovima, povoljne dobi i veličine tumora su uključeni u **podgrupu D**. Tu su uglavnom mala djeca s malim tumorom koji nastaje u ekstremitetima, parameningealno, u mjehuru, prostati ili drugim područjima. Analiza pacijenata uključenih u kategoriju **visokog rizika** prema stratifikaciji CWS/RMS 96 i MMT 95 pokazala je da djeca s embrionalnim RMS-om, bez metastaza u limfnim čvorovima, povoljne dobi i veličine tumora imaju prognozu usporedivu s pacijentima liječenima u grupi standardnog rizika CWS/RMS. Posljedično, ovi pacijenti su uključeni u



podgrupu D u ovom protokolu i svrstani su u rang pacijenata standardnog rizika kako bi primili liječenje planirano za tu grupu. Pacijenti primaju IVA protokol.

Pacijenti **visokog rizika** su pacijenti s velikim embrionalnim RMS-om lokaliziranim na nepovoljnim mjestima, alveolarnim RMS-om i N1. Različite podgrupe uključene u ovu kategoriju dijele istu nezadovoljavajuću prognozu i stoga je potrebna učinkovita strategija liječenja. Cilj istraživanja je bio pokušati napraviti protokol koji će preko 2 nove strategije poboljšati ishod ovih pacijenata. Prva je povećati intenzitet početne kemoterapije dodavanjem antraciklina standardnom IVA režimu, a druga usvajanje niske doze održavanja liječenja nakon kemoterapije prvog reda. Doksorubicin je učinkovit lijek u liječenju RMS-a. Međutim, njegova uloga kao dijela višekomponentnog režima je kontroverzna. Nije jasno hoće li dodavanje doksorubicina već uspostavljenom režimu poput VAC-a ili IVA-e poboljšati preživljavanje pacijenata. Profil toksičnosti lijeka može pogoršati imunosupresiju kratkoročno i uzrokovati kardiomiopatiju dugoročno. Faza II istraživanja IRS-a kod djece s novo dijagnosticiranim metastatskim rhabdomyosarkomom pokazala je učinkovitost ifosfamida i doksorubicina s postotkom 63% potpune remisije i djelomične remisije nakon 12 tjedana. Rezultati istraživanja s doksorubicinom u visokorizičnom RMS-u u iskustvu SFCE-a (65% potpuna+djelomična remisija) podržavaju vrijednost doksorubicina kao učinkovitog lijeka u RMS-u. Također se smatra važnim lijekom u liječenju drugih dječjih sarkoma kao što su koštani Ewingov sarkom i PNET. Nažalost, različite randomizirane studije provedene od strane IRS Grupe nisu pokazale značajnu razliku u preživljavanju kod pacijenata s RMS-om koji su liječeni s VAC-om ili VAC plus antraciklinima. U IRS-I dodavanje 5 VadrC blokova terapije VAC-u nije poboljšalo rezultate. U IRS-II slična usporedba, ali s većim kumulativnim dozama doksorubicina (480 mg/m<sup>2</sup>), nije pokazala poboljšanje. U IRS-III daljnja randomizirana usporedba nije dovela do različitih rezultata. Međutim, primijećeno je da je kompleksnija

terapija koja uključuje primjenu doksorubicina i cisplatina izazvala značajno poboljšanje kod nekih podskupina pacijenata, npr. u IRS grupama I/II s alveolarnom histologijom i specifičnim lokalizacijama u zdjelici. Važno je napomenuti da je u IRSG istraživanjima terapijska shema temeljena na izmjeničnoj primjeni VAC-a i VadrC-a, stoga su intervali između primjene doksorubicina bili široki, što je smanjilo nuspojave antraciklina. U zaključku, doksorubicin se čini vrlo učinkovitim kemoterapeutikom protiv RMS-a, međutim, njegova uloga kao dio višekomponentnog režima treba još biti utvrđena.

IVADo protokol kombinira doksorubicin sa standardnom kombinacijom IVA. To omogućuje intenzifikaciju kemoterapije izbjegavajući potrebu za izmjeničnim tretmanima s i bez antraciklina. Ova kombinacija testirana je u pilot istraživanju koju je provela STSC u kojoj je 29 pacijenata s metastatskim STS-om liječeno IVADo režimom. Toksičnost je uglavnom bila hematološka, s neutropenijom 4. stupnja zabilježenom u 67% evaluiranih ciklusa, dok je 17 pacijenata primilo krvne pripravke i 8 pacijenata trombocite. Najveća toksičnost zabilježena je kod dva pacijenta: veno-okluzivna bolest i epileptični napadaji. Medijan intervala između ciklusa bio je 23 dana (raspon 19-51). Klinički potpuni odgovor nakon tri IVADo bio je vidljiv kod 5 pacijenata, djelomični odgovor kod 17, manji djelomični kod 2, miješani odgovor kod 2. Stabilan tumor bio je vidljiv kod 2 djece s desmoplastičnim tumorom malih okruglih stanica, dok je progresija tumora bila vidljiva kod pacijenta s malignim švanomom. U zaključku, IVADo režim pokazao se aktivan protiv mekotkivnih sarkoma, ali što je važnije, provediv je jer nisu prijavljene neprihvatljive nuspojave toksičnosti.

Pacijente s visokim rizikom od recidiva su svrstani u **vrlo visoku rizičnu skupinu**. Pacijenti s alveolarnim RMS-om i zahvaćenim limfnim čvorovima imali su najlošiju prognozu. Ovi pacijenti se liječe intenzivnijom strategijom navedenom u EpSSG

protokolu koji uključuje IVADo režim i održavanje kemoterapije kako bi se poboljšali rezultati u usporedbi s povijesnim kontrolama (24).

#### **10.4. Imunoterapija rabdomiosarkoma**

Imunološki sustav je vrlo bitan u cjelokupnoj onkogenezi, a pomoću različitih lijekova možemo postići i povoljan terapijski učinak oponašajući ili pojačavajući imunوسي odgovor organizma.

Sarkomi također spadaju u tumore koji na svojoj površini imaju receptore tzv. "terapijske mete", koje po potrebi možemo aktivirati ili pomoći njih uništiti malignu stanicu. Koristi imunosi kontrolnih točaka kao terapijskih meta kod sarkoma mekog tkiva su nejasne, rezultati istraživanja upućuju na važnost imunosi kontrolnih točaka kod sarkoma. Pollack i suradnici istraživali su ekspresiju PD-L1 i PD-1 kod sarkoma. U istraživanju je ekspresija PD-L1 i PD-1 bila visoka kod UPS-a i leiomiosarkoma, dok je ekspresija bila niska kod miksoidnog/okruglog staničnog liposarkoma i sinovijalnog sarkoma. Nasuprot tome, Kim i suradnici istraživali su povezanost ekspresije PD-L1 s prognozom kod pacijenata sa sarkomima mekog tkiva, uključujući 32 RMS-a, 19 sinovijalnih sarkoma, 18 Ewingovih sarkoma, 7 epiteloidnih sarkoma i 6 mezenhimalnih hondrosarkoma. Među pacijentima u istraživanju, 38% onih s RMS-om, 53% onih sa sinovijalnim sarkomom, 33% onih s Ewingovim sarkomom, 100% onih s epiteloidnim sarkomom i 0% onih s mezenhimalnim hondrosarkomom pokazalo je pozitivnu ekspresiju PD-L1. Multivarijatna analiza otkrila je značajnu povezanost između ekspresije PD-L1 i lošeg ukupnog preživljavanja. Stoga se imunosi kontrolne točke smatraju obećavajućim terapijskim metama kod pacijenata s RMS-om. Samo nekoliko kliničkih istraživanja

istraživalo je učinkovitost inhibitora imunskih kontrolnih točaka kod pacijenata s RMS-om. Davis i suradnici istraživali su učinkovitost i sigurnost **nivolumaba** u fazi 1/2 ispitivanja kod pacijenata sa solidnim tumorima i limfomima. U studiji je bilo uključeno 85 pacijenata (22 neuroblastoma, 22 limfoma, 12 RMS-a, 11 Ewingovih sarkoma, 13 osteosarkoma i jedan melanom, dva epiteloidna sarkoma, dva druga sarkoma). Četiri od 20 (20%) pacijenata s limfomom pokazalo je objektivni odgovor, dok nijedan od 74 pacijenta sa solidnim tumorima nije pokazao pozitivan terapijski odgovor. Među pacijentima sa solidnim tumorima, 33% (11 od 33 pacijenta) onih sa sarkomima i 50% (5 od 10 pacijenata) onih s neuroblastomom pokazalo je stabilnu bolest. U drugoj fazi 1 istraživanja **ipilimumaba** kod pedijatrijskih pacijenata sa solidnim tumorima, sigurnost i učinkovitost ipilimumaba procijenjene su kod pacijenata sa solidnim tumorima, uključujući 12 pacijenata s melanomom, osam pacijenata s osteosarkomom, tri pacijenta s clear cell sarkomom, tri pacijenta s karcinomom, dva pacijenta sa sinovijalnim sarkomom, dva pacijenta s RMS-om, jednog pacijenta s pleomorfni sarkomom, jednog pacijenta s neuroblastomom i jednog pacijenta s nediferenciranim sarkomom. U studiji su imunosno povezane nuspojave, uključujući pneumonitis, pankreatitis, endokrinopatije, kolitis i transaminitis, zabilježene na razinama doze od 5 mg/kg i 10 mg/kg. Među ovim pacijentima, šest pacijenata imalo je stabilnu bolest (melanom, osteosarkom, jasnostanični sarkom i sinovijalni sarkom), a nijedan pacijent nije pokazao djelomičan odgovor ili potpuni odgovor. Budući da su ove kliničke studije uključivale samo mali broj pacijenata s RMS-om, teško je procijeniti učinkovitost terapije za RMS.

U posljednje vrijeme, terapija modificiranim T-stanica (ACT) smatra se obećavajućom metodom liječenja maligniteta. U istraživanjima T stanice su bile laboratorijski promijenjene, tako da izražavaju kimerične receptore sastavljene od domene koja veže antigen ljudskog protutijela protiv fetalnog acetilkolin receptora (fAChR). U studiji je

primjećena interakcija između fAChR-transduciranih T stanica i fAChR-pozitivnih RMS staničnih linija, a što je dovelo do aktivacije T-stanica i odgođene lize tumorskih stanica. Huang i suradnici izvijestili su da su IGF-1R i tirozin kinaza-slični receptori "siročad" 1 (ROR1) bili snažno izraženi u staničnim linijama Ewingova sarkoma, osteosarkoma, ARMS-a, ERMS-a i fibrosarkoma. Nadalje, kreiranje kimeričnih antigenskih receptora (CAR) T stanica ciljanih na IGF-1R i ROR1 značajno je smanjilo rast tumora u modelima ksenografa. U kliničkom ispitivanju ACT-a koristeći modificirane T stanice, s T-staničnim receptorom (TCR) usmjerenim protiv NY-ESO-1 kod pacijenata s melanomom ili sinovijalnim sarkomom, su rezultirale pozitivnim učinkom kod četvero od šest pacijenata sa sinovijalnim sarkomom i kod pet od jedanaest pacijenata s melanomom. U drugoj kliničkoj studiji faze 1/2 na T stanicama koje izražavaju kimerični antigenski receptor specifičan za ljudski epidermalni faktor rasta receptor 2 (HER2) kod pacijenata s HER2-pozitivnim sarkomima, četvero od sedamnaest pacijenata pokazalo je stabilnost bolesti. Troje od četvero pacijenata sa stabilnom bolesti podvrgnuto je resekciji tumora, a jedan od reseciranih uzoraka pokazao je  $\geq 90\%$  nekroze. Iako je samo nekoliko kliničkih studija o ACT-u uključivalo pacijente s RMS-om, ACT se smatra obećavajućim liječenjem zbog specifičnosti za tumor-asocirane antigene (TAA) (25).

## 11. Prognoza i preživljavanje

Preživljavanje djece oboljele od mekotkivnih sarkoma ovisi o stadiju u kojem je sarkom otkriven, histologiji samog sarkoma kao i karakteristikama terapije. Do danas je

postignut veliki napredak u preživljavanju djece i adolescenata oboljelih od maligniteta. Između 1975. i 2020. godine, smrtnost od dječjih maligniteta smanjila se za više od 50%. Djeca i adolescentni koji su preživjeli rak zahtijevaju praćenje jer nuspojave terapije mogu potrajati ili se razviti mjesecima i godinama nakon završetka liječenja.

Prognoza ovisi o mnogim čimbenicima od kojih su neki:

- Lokacija primarnog tumora.
- Veličina tumora
- Stupanj proširenosti sarkoma
- Histologija tumora
- Dubina invazije tumora
- Prisutnost i lokalizacija metastaza
- Mogućnost resekcije tumora
- Upotreba radioterapije.

Pacijenti s velikim ili invazivnim tumorima imaju značajno lošiju prognozu u odnosu na one s malim, neinvazivnim tumorima. Neki pedijatrijski mekotkivni sarkomi imaju bolji ishod. Na primjer, pacijenti s infantilnim fibrosarkomom koji se otkriju u dobi do 4 godine imaju izvrsnu prognozu zato što kirurški zahvat sam može izliječiti značajan broj ovih pacijenata, a infantilni fibrosarkom je visoko osjetljiv na kemoterapiju. Mekotkivni sarkomi kod starije djece i adolescenata često se ponašaju slično kao kod odraslih pacijenata (23). Pacijenti koji su podvrgnuti radikalnom kirurškom zahvatu, a imali su lokalizirane sarkome imaju petogodišnjim preživljenje od 89%. Pacijenti kojima se inicijalno lokalizirani sarkom nije

resecirao imaju petogodišnje preživljenje od 56%. Pacijenti koji su prilikom dijagnoze već imali udaljene metastaze imaju petogodišnje preživljenje od 15% (26).

Kao najčešći mekotkivni sarkom dječje dobi izdvaja se rabdomiosarkom. Petogodišnje preživljenje je između 70 i 90% djece s niskim gradusom rabdomiosarkoma nakon dijagnoze. Za one s intermedijalnim gradusom, stopa preživljavanja od 5 godina pada na otprilike 50 do 70%. Među djecom s visokim gradusom, samo 20 do 30% preživi 5 godina ili duže, što ističe važnost rane dijagnoze i liječenja (27).

## **12. Dugoročne posljedice terapije tumora u djetinjstvu**

Povećanje preživljenja djece oboljele od malignih bolesti stvorilo je novu i rastuću populaciju koja je pod povećanim rizikom za kasne posljedice liječenja. Nepovoljni ishodi su sekundarne neoplazme, disfunkcije organa (npr. srca, pluća, endokrinološkog sustava,...), usporeni rast i razvoj, smanjene plodnosti, narušene kognitivne funkcije, te općenito smanjenje kvalitete života. Iako su uzroci loših kasnih ishoda često multifaktorski (uključuju faktore povezane s primarnom dijagnozom tumora, genetske predispozicije, životne uvjete prije obolijevanja, zdravstvene navike i demografske čimbenike poput dobi, spola i rase), često je terapija (kirurgija, radioterapija, kemoterapija) tumora najznačajniji čimbenik. Kemoterapija je ključni element liječenja malignih bolesti u djece, što rezultira većim preživljenjem za neke od najčešćih maligniteta. Povećana upotreba radioterapije je rezultirala

povećanjem dugoročnih nepovoljnih ishoda povezanih s liječenjem (28). Kasnim efektima terapije se smatraju organske disfunkcije, bolesti vezane s terapijom i sekundarni karcinomi koji nastaju više od 5 godina nakon završetka terapije. Odrasli ljudi koji su preživjeli malignu bolest u dječjoj dobi su u rizična skupina za razvitak bolesti mnogih organskih sustava uključujući srčani, endokrini, reproduktivni i neurološki sustav. Citotoksični učinak lijekova na tkiva u razvoju može dovesti do fizičkih i intelektualnih problema kao i poteškoća s normalnim razvojem spolnog sustava te reprodukcijom koje mogu postati uočljive i desetljećima nakon primjene terapije (28, 29).

### **13. Zaključak**

Dijagnoza mekotivni sarkoma dječje dobi se postavlja patohistološkom analizom nakon biopsije. Utvrđuje se radi li se o malignoj ili benignoj promjeni, a za utvrđivanje proširenosti bolesti koriste se slikovne metode: CT, MR, PET- CT. Mekotivni sarkomi se nakon dijagnoze i utvrđivanja proširenosti svrstavaju u jedan od četiri stupnja proširenosti i na osnovu stupnja se primjenjuje terapija. Osnovna terapija do danas ostaje kirurška resekcija, a kao adjuvanta i neoadjuvanta terapija primjenjuju se kemoterapija, radioterapija i u novije vrijeme imunoterapija. Za praćenje uspješnosti liječenja također se koriste slikovne metode. Budući da su maligniteti, pa tako i mekotivni sarkomi, u pedijatrijskoj populaciji rijedak



entitet potrebna su daljnja istraživanja i potpunije poznavanje same patofiziologije bolesti kako bi se novim terapijama postigli bolji rezultati i preživljenje djece.

## **14. Zahvale**

Na početku želim se zahvaliti svom mentoru prof.dr.sc. Ernestu Biliću, dr.med. na pruženoj pomoći i neizmjernom strpljenju tijekom pisanja diplomskog rada. Bez Vaših savjeta i literature, pisanje ovoga rada bilo bi neizvedivo.

Hvala mojim prijateljima koji su bili tu za mene i kada sama nisam shvaćala da mi podrška treba. Najteži period moga života ste učinili ujedno i najljepšim i nezaboravnim o kojemu drugi samo mogu sanjati. Posebno hvala mojim curama iz Futsal sekcije, mojim pilićima, koje

su mi dale najljepše uspomene. Ni same ne znate koliko ste pomogle, volim vas jako. Hvala vam za sve uspomene koje ću čuvati cijeli svoj život.

Najveću zahvalu za sve što jesam i što ću tek postati dugujem svojoj obitelji. Beskrajno hvala mojim roditeljima koji su uvijek bili tu negdje sa strane, promatrali i bili najjači vjetar u leđa koje dijete može poželjeti. Hvala vam za molitve, blagoslov, trud koji ste uložili u mene i moga brata i sestru, na svakoj žrtvi i bezuvjetnoj ljubavi. Bez vas ništa ovo ne bi imalo smisla. Ante i Katarina...moji brat i sestra, hvala vam na zajedničkim snovima, sreći, nevoljama i djetinjstvu. Hvala vam što ste mi dali priliku da vas učinim ponosnima! Ovo je za vas.

Na kraju, najviše hvala Tebi dragi Bože što si tu bio kroz cijeli moj život, što si me zidao i kada si me rušio i što zadnjih 6 godina nisi nikad dao da se osjećam usamljeno.

## 15. Literatura

1. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. Surg Clin North Am. 2008 Jun;88(3):615-27, vii. doi: 10.1016/j.suc.2008.03.008. PMID: 18514702; PMCID: PMC4273573.
2. Perrone C, Pomella S, Cassandri M, Braghini MR, Pezzella M, Locatelli F, Rota R. FAK Signaling in Rhabdomyosarcoma. Int J Mol Sci. 2020 Nov 10;21(22):8422. doi: 10.3390/ijms21228422. PMID: 33182556; PMCID: PMC7697003.

3. Qureshi SS, Bhagat M. Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas in children: Contemporary appraisal and experience from a single centre. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2015 Oct-Dec;20(4):165-9. doi: 10.4103/0971-9261.154664. PMID: 26628806; PMCID: PMC4586977.
4. Abhinav Bansal, Surbhi Goyal, Ankur Goyal, Manisha Jana, WHO classification of soft tissue tumours 2020: An update and simplified approach for radiologists, *European Journal of Radiology*, Volume 143, 2021, 109937, ISSN 0720-048X.
5. van Vliet, M., Kliffen, M., Krestin, G.P. *et al.* Soft tissue sarcomas at a glance: clinical, histological, and MR imaging features of malignant extremity soft tissue tumors. *Eur Radiol* **19**, 1499–1511 (2009).
6. <https://www.pathologyoutlines.com/>
7. Park K, van Rijn R, McHugh K. The role of radiology in paediatric soft tissue sarcomas. *Cancer Imaging.* 2008 Apr 22;8(1):102-15. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0014. PMID: 18442956; PMCID: PMC2365455.
8. Schaefers J, Vervloessem D, De Roover D, De Praeter M, van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M (2016) Soft tissue swelling in children: case report, differential diagnosis, and diagnostic delay. *Clin Case Rep* 4(7):643–646.  
<https://doi.org/10.1002/ccr3.585>
9. Mardešić D i suradnici, *Pedijatrija*, osmo dopunjeno izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2013.
10. Sangkhathat S. Current management of pediatric soft tissue sarcomas. *World J Clin Pediatr.* 2015 Nov 8;4(4):94-105. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.94. PMID: 26566481; PMCID: PMC4637813.

11. <https://www.yalemedicine.org/conditions/diagnosing-pediatric-sarcomas>
12. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1997 Jul-Aug;4(5):425-31. doi: 10.1007/BF02305557. PMID: 9259971. (ONO O BIOPSIJI)
13. <https://www.alexslimonade.org/childhood-cancer/guides/childhood-cancer/chapter-6-soft-tissue-sarcomas/non-rhabdomyosarcoma-soft>
14. <https://dermnetz.org/topics/fibrosarcoma-pathology>
15. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours - review with emphasis on 10 markers. *Histopathology*. 2014 Jan;64(1):101-18. doi: 10.1111/his.12298. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24111893; PMCID: PMC7670586.
16. <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/child-soft-tissue-treatment-pdq>
17. Merchant MS, Mackall CL. Current approach to pediatric soft tissue sarcomas. *Oncologist*. 2009 Nov;14(11):1139-53. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0160. Epub 2009 Nov 6. PMID: 19897537.
18. <https://www.cancer.net/cancer-types/sarcomas-soft-tissue/diagnosis>
19. <https://www.cancer.org/cancer/types/soft-tissue-sarcoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>
20. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/stages-cancer>
21. CWS- guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in childre, adolescents, and young adults; Version 1.6.1. from 24.05.2014.

22. <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/child-soft-tissue-treatment-pdq>
23. Kahvecioğlu A, Gültekin M, Yıldız F. Radiotherapy for pediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: a comprehensive review. *Turk J Pediatr.* 2023;65(3):362-376. doi: 10.24953/turkjpel.2022.1049. PMID: 37395956.
24. RMS 2005 a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma, VERSION 1.2 INTERNATIONAL, JULY 2008 (kemica dodatna)
25. Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Igarashi K, Tsuchiya H. Recent Advances and Challenges in the Treatment of Rhabdomyosarcoma. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 2;12(7):1758. doi: 10.3390/cancers12071758. PMID: 32630642; PMCID: PMC7409313.
26. <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/child-soft-tissue-treatment-pdq#top>
27. <https://www.yalemedicine.org/conditions/rhabdomyosarcoma>
28. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010 Dec;174(6):840-50. doi: 10.1667/RR1903.1. Epub 2010 Sep 17. PMID: 21128808; PMCID: PMC3080029.
29. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:212690>

## **16. Životopis**

Rođena sam 14.10.1999. godine u Mostaru. Osnovnu školu „Marka Marulića“ sam završila u Rami 2014. godine te iste godine upisujem Opću- realnu gimnaziju Katoličkog

školskog centra u Sarajevu. Kroz osnovnu i srednju školu aktivno trenirala karate i ples. 2018. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstratorica na zavodu za Histologiju te na Kliničkoj propedeutici. Dobitnica sam dekanove nagrade za najbolju studenticu akademske godine 2021./2022. Bila sam jedan od članova vodstva Studentske sekcije za infektologiju s kojom sam organizirala te provodila radionice i simpozije. Članica sam malonogometne Futsal sekcije pod vodstvom Sportske udruge studenata medicine „SportMeF“ s kojom sam osvojila nekoliko titula. Kroz studij, a posebno za vrijeme pandemije Covid-19 sam volontirala u bolnicama. U klinici za dječje bolesti „Klaićevoj“ sam radila trijažu pacijenata, a na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ sam kao volonter obavještavala ljude koji su bili Covid pozitivni. Također, od završetka 4. godine fakulteta radim kao medicinsko osoblje za Cromedic s kojima sam radila u Novalji na Zrću kao prva pomoć na festivalima, ekskurzijama i brodovima i na tom iskustvu sam jako zahvalna. Od djetinjstva se bavim sportom te sam članica UnisportZg i kao medicinsko osoblje i kao ambasador te sam ponosna koliko kroz Unisport utječemo na fizičku aktivnost studenata. Kroz studij sam sudjelovala na brojnim kongresima i simpozijima organiziranim od strane Medicinskog fakulteta u Zagrebu.