

## **Streszczenie**

### **Wstęp**

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to rzadkie nowotwory złośliwe, wywodzące się z pierwotnej komórki mezenchymy. Stanowią około 7-8% nowotworów wieku dziecięcego, a ich etiologia jest nadal nieznana. W terapii MTM wykorzystywane są wszystkie dostępne metody leczenia przeciwnowotworowego – zabieg operacyjny, wielolekowa chemioterapia oraz radioterapia. Ze względu na różną reakcję na zastosowane leczenie MTM dzieli się na trzy grupy terapeutyczne – grupa RMS (mięśniakomięsaki), grupa RMS-like (rodzina mięsaków Ewinga, mięsak maziówkowy) i non-RMS (pozostałe rozpoznania histopatologiczne).

### **Cele pracy**

Celem pracy była ocena wyników leczenia, analiza czynników prognostycznych oraz analiza niepowodzeń leczenia u dzieci z rozpoznaniem MTM leczonych według protokołów terapeutycznych zaakceptowanych przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Guzów Litych, a także ocena znaczenia i wpływu radioterapii oraz przyczyn rezygnacji z tego elementu leczenia u pacjentów z rozpoznaniem MTM.

### **Pacjenci**

Analizą objęto 62 dzieci (39 dziewczynek i 23 chłopców) w wieku 0 – 17 i 11/12 lat leczonych w KOHTP w Poznaniu w latach 2007 – 2017. Pacjentów podzielono na trzy grupy terapeutyczne RMS – 33 pacjentów, RMS-like – 12 pacjentów i grupa non-RMS 17 pacjentów.

### **Metody**

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o program Statistica ver 9.0 firmy StatSoft. Przy obliczaniu krzywych przeżycia wolnego od wznowy (RFS), przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano metodę Kaplan-Meier, a do porównania krzywych pomiędzy poszczególnymi grupami test log-rank.

### **Wyniki**

Ze względu na kontynuację leczenia w innych ośrodkach 4 dzieci wykluczono z analiz. W grupie badanej remisję całkowitą (CR) po zastosowaniu leczenia I linii uzyskało 45/58 (77,5 %) dzieci. Pomimo zastosowanego intensywnego leczenia, remisji nie uzyskano u 11/58 (18,9 %) dzieci, z których dziesięcioro zmarło w wyniku progresji choroby, natomiast 1/58 (1,7 %) - chłopiec – pozostawał opiece paliatywnej z progresją choroby. W trakcie opracowywania danych 2/58 (3,4 %) dzieci pozostawało w trakcie leczenia I linii.

Jeden chłopiec z 45 zmarł w I remisji choroby w wyniku powikłań po leczeniu, z powodu nasilonych toksyczności narządowych.



U 14 (31,1 %) dzieci spośród 45, które uzyskały remisję, rozpoznano wznowę choroby w okresie od 2 do 20 miesięcy od uzyskania CR. Jedenaście (78,6%) wznów wystąpiło w grupie RMS, dwie (14,3%) w grupie RMS-like, i jedna (7,1%) w grupie non-RMS. II remisję uzyskało 2/14 (14,3%) dzieci, 2/14 (14,3%) w trakcie opracowywania danych kontynuowało leczenie II linii, natomiast pozostałe dzieci (10/14; 71,4%) zmarły z powodu progresji choroby. Ostatecznie w grupie badanej, z 58 dzieci, w I i II remisji żyje 32 (55,2 %) pacjentów.

W grupie badanej 5-letnie pOS wyniosło 0,573 $\pm$ 0,076, 5-letnie pEFS wyniosło 0,528  $\pm$  0,070, a 5-letnie pRFS wyniosło 0,664 $\pm$ 0,073. W grupie RMS pOS = 0,576  $\pm$  0,102, pEFS = 0,528  $\pm$  0,092, pRFS = 0,598  $\pm$  0,096; dla grupy RMS-like pOS = 0,503  $\pm$  0,0176, pEFS 0,568  $\pm$  0,165, pRFS = 0,714  $\pm$  0,171; a dla grupy non-RMS pOS = 0,602  $\pm$  0,136, pEFS 0,539  $\pm$  0,146, pRFS = 0,0889  $\pm$  0,105.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w pOS w zależności od radykalności zabiegu operacyjnego (I i II stopień IRS vs III i IV – pOS = 1,000 vs 0,445  $\pm$  0,092, p=0,003) oraz lokalizacji guza (korzystne vs niekorzystne – pOS = 1,000 vs 0,515  $\pm$  0,082, p=0,039).

U dzieci bez wyjściowego zajęcia lokalnych węzłów chłonnych (N0) pOS wyniosło 0,586  $\pm$  0,089, natomiast w grupie z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych (N1) 0,562  $\pm$  0,135, p=0,616. W grupie badanej prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla dzieci poniżej 10 roku życia wyniosło 0,592  $\pm$  0,095, natomiast dla dzieci powyżej 10 roku życia 0,540  $\pm$  0,128, p=0,910. Dla dzieci, które otrzymały radioterapię pOS wyniosło 0,538  $\pm$  0,096, a pEFS = 0,574  $\pm$  0,087, natomiast u dzieci które napromienienia nie otrzymały pOS = 0,687  $\pm$  0,116, a pEFS 0,436  $\pm$  0,119 (dla pOS p=0,794, dla pEFS p=0,163).

pOS dla grupy RME wyniosło 0,595  $\pm$  0,115, pEFS=0,557  $\pm$  0,105, pRFS = 0,584  $\pm$  0,106, natomiast w grupie RMA pOS = 0,536  $\pm$  0,200, a pEFS = 0,429  $\pm$  0,187, pRFS = 0,600  $\pm$  0,219 (dla pOS p=0,568, pEFS p=0,512, pRFS p=0,931).

pOS u dzieci z chorobą zlokalizowaną (IRS I+II+III) wyniosło 0,673  $\pm$  0,127, a pEFS = 0,545  $\pm$  0,119, natomiast w grupie z chorobą rozsianą pOS = 0,429  $\pm$  0,165, a pEFS = 0,500  $\pm$  0,114 (dla pOS p=0,290, pEFS p=0,843).

pOS dla dzieci poniżej pierwszego roku życia było wyższe w porównaniu z dziećmi powyżej pierwszego roku życia, a wyniosło odpowiednio 0,636  $\pm$  0,145 vs 0,572  $\pm$  0,084 (p=0,541); natomiast pEFS wyniosło odpowiednio 0,341  $\pm$  0,150 oraz 0,576  $\pm$  0,079 i różnica ta była istotna statystycznie (p=0,045).

## **Wnioski**

1. Pomimo bardzo intensywnego i interdyscyplinarnego leczenia, prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich jest niższe aniżeli w innych



nowotworach dziecięcych. Zastosowanie ujednoczonych schematów leczenia jest trudne z powodu bardzo zróżnicowanej grupy chorych, szczególnie z rozpoznaniem non-RMS.

2. W grupie badanej duży odsetek stanowili chorzy w III i IV stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania, co znacznie pogorszyło ich rokowanie i wyniki leczenia.
3. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi jest rozpoznanie RMA, zajęcie węzłów chłonnych oraz wiek poniżej pierwszego roku życia, natomiast pierwotnie radykalne zabieg operacyjne usunięcie guza jest czynnikiem dobrego rokowania.
4. Radioterapia jest ważnym elementem leczenia, a rezygnacja z niej może przyczynić się do wznowy miejscowej choroby i niepowodzenia leczenia.
5. Przyczyną rezygnacji z radioterapii u pacjentów z rozpoznaniem MTM był młodszy wiek chorych, ze względu na szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia odległych powikłań tego typu leczenia w powyższej grupie wiekowej. Zastosowane radykalne operacyjne usunięcie guza nie stanowiło czynnika wpływającego na dyskwalifikację pacjenta z leczenia radioterapią.
6. Niepowodzenia leczenia w grupie RMS stanowią głównie wznowy choroby, natomiast w grupie non-RMS dominuje oporność na leczenie.
7. Leczenie nawrotu choroby według drugiej linii chemioterapii według Protokołów CWS jest nieskuteczne, a rokowanie pacjentów ze wznową jest złe.
8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich jako wtórnych nowotworów jest trudne i obarczone dużym ryzykiem niepowodzenia.