

## **Ocena wyników leczenia oraz poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych na złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)**

**Słowa kluczowe:** złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych, MPNST, mięsak, chirurgia, radioterapia, chemioterapia, czynniki prognostyczne i predykcyjne

Mięsaki tkanek miękkich są heterogennymi nowotworami występującymi z częstością ok 4-5 przypadków/100 tys. osób/rok. Charakteryzują się zmiennym przebiegiem i często niekorzystnym rokowaniem. Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia kilkadziesiąt ich podtypów. Złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *ang. malignant peripheral nerve sheath tumor*) jest rzadkim podtypem, stanowiącym do 5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Głównym czynnikiem ryzyka powstania tego nowotworu jest nerwiakowłókniakowatość typu 1 (choroba von Recklinghausena), odpowiadająca za około 40-50% przypadków. Postęp w leczeniu MPNST, jest powolny, a podstawę terapii nadal stanowi chirurgia. Skuteczność leczenia okołoperacyjnego (chemioterapia i/lub radioterapia) nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Obecnie brakuje również danych na temat długoterminowej skuteczności leczenia systemowego MPNST w stadium rozsiewu, a najczęściej stosowanym leczeniem w tym stadium jest chemioterapia oparta na doksorubicynie, podobnie jak w innych podtypach mięsaków tkanek miękkich.

Celem głównym pracy była długoterminowa ocena wyników wielodyscyplinarnego leczenia chorych z rozpoznaniem MPNST w zależności od zaawansowania choroby. Cele szczegółowe pracy obejmowały określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Analizie poddane zostały dane demograficzne i kliniczno-patologiczne pacjentów z rozpoznaniem MPNST leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 1998 - 2019. W analizie uwzględniono 239 chorych na zlokalizowany MPNST leczonych radykalnie oraz 115 chorych na nieresekcyjny/przerzutowy MPNST poddanych paliatywnemu leczeniu systemowemu. Do analizy danych wykorzystano estymator Kaplana-Meiera dla analizy przeżycia, test log-rank dla porównania przeżycia w podgrupach, model wieloczynnikowej regresji Coxa do poszukiwania czynników prognostycznych i predykcyjnych a metody statystyki opisowej.

W podgrupie pacjentów leczonych z zamiarem wyleczenia mediana przeżycia całkowitego (OS, *ang. overall survival*) wyniosła 126,5 miesiąca, a 5-letni odsetek przeżycia wyniósł 61,9%. Mediany

przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS, *ang. disease-free survival*), wolnego od nawrotu miejscowego (LRFS, *ang. local relapse-free survival*) oraz wolnego od przerzutów odległych (DMFS, *ang. distant metastases-free survival*) wyniosły odpowiednio 91,6, 126,5 oraz 126,5 miesiąca. W analizie wieloczynnikowej wielkość guza pierwotnego >10 cm (HR 3,07; 95%CI 1,87–5,02;  $p<0,001$ ), stopień złośliwości histologicznej G2/3 (HR 3,32; 95%CI 1,64–6,71;  $p=0,001$ ) oraz dodatnie marginesy chirurgiczne (R1 – HR 1,65; 95%CI 1,02–2,67;  $p=0,04$ ; R2 – HR 2,53; 95%CI 1,26–5,1;  $p=0,009$ ) były niekorzystnymi czynnikami istotnie związanymi z krótszym OS. Powyższe czynniki były również związane z krótszym DFS, LRFS i DMFS. Nie stwierdzono istotnego wpływu na OS okołooperacyjnej radioterapii i/lub chemioterapii.

W analizie pacjentów z chorobą nieresekcyjną i/lub przerzutową mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *ang. progression-free survival*) wyniosła 3,9 miesiąca. Obiektywne odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 stwierdzono u 25,2% pacjentów. Mediana OS wyniosła 15,0 miesięcy, a 1-roczny odsetek przeżycia 63%. Chemioterapia oparta na doksorubicynie była najczęściej stosowanym schematem leczenia w 1 linii terapii (50,4% pacjentów). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy różnymi schematami chemioterapii stosowanymi w pierwszej linii ( $p=0,111$ ). Mediana PFS była istotnie dłuższa w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali dodatkowo leczenie miejscowe (chirurgiczne i/lub radioterapię) na wznowę lub przerzuty odległe niż w podgrupie chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię – odpowiednio 8,6 vs 3,1 miesiąca. W eksploratywnej analizie wszystkich schematów leczenia, niezależnie od linii, najdłuższe mediany PFS obserwowano u chorych otrzymujących chemioterapię opartą na doksorubicynie (4,2 miesiąca) oraz pazopanib w monoterapii (3,8 miesiąca).

Uzyskane wyniki powyższych analiz wskazują na niekorzystne rokowanie pacjentów chorych na MPNST, pomimo zastosowania leczenia wielodyscyplinarnego. Standardem leczenia choroby zlokalizowanej pozostaje dobrze zaplanowane (po wcześniejszej po biopsji diagnostycznej) radykalne leczenie chirurgiczne. Decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia chorych na MPNST powinny być podejmowane w ramach wielodyscyplinarnych zespołów w ośrodkach referencyjnych. Pacjenci z guzami o wielkości powyżej 10 cm, o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, u których nie osiągnięto radykalnych marginesów chirurgicznych stanowią grupę o najwyższym ryzyku nawrotu i zgonu z powodu MPNST. W przypadku choroby nieresekcyjnej lub przerzutowej rokowanie jest niekorzystne, a dostępne schematy leczenia systemowego wykazują niewielką aktywność u chorych na MPNST. Niezbędne jest lepsze poznanie biologii tego nowotworu oraz poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych, które pozwolą poprawić wyniki leczenia chorych na MPNST.