

Wstęp

Mięsak maziówkowy jest mięsakiem tkanek miękkich (MTM) o wysokim stopniu złośliwości, który stanowi 5-10% wszystkich MTM. W porównaniu z pozostałymi podtypami MTM mięsak maziówkowy cechuje się wyższą wrażliwością na chemioterapię, w szczególności na ifosfamid stosowany w monoterapii. Celem niniejszej pracy jest ocena wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego mięsaka maziówkowego leczonych w jednym ośrodku onkologicznym z zastosowaniem jednolitego okołooperacyjnego leczenia uzupełniającego.

Pacjenci i metody

Analizą objęto 171 chorych (96 kobiet, 75 mężczyzn) na mięsaka maziówkowego w II i III stopniu zaawansowania leczonych w Centrum Onkologii-Instytucie (CO-I) w Warszawie w latach 1997 – 2014. W analizowanej populacji 77 chorych leczonych było z powodu guza pierwotnego, 64 chorych skierowanych zostało do Kliniki po leczeniu chirurgicznym bez uprzedniej biopsji diagnostycznej (bez cech wznowy miejscowej), a 30 chorych z powodu klinicznej wznowy miejscowej. We wszystkich przypadkach rozpoznanie histopatologiczne potwierdzono w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej CO-I.

Zastosowanie chemioterapii uzupełniającej zakładało podanie przed leczeniem chirurgicznym 2 cykli ifosfamidu w dawce 1,7 g/m²/dobę w dniach 1-7 w cyklu co 21 dni.

Po zabiegu chirurgicznym podawano 2 cykle doksorubicyny 20 mg/m²/dobę z cisplatyną 40 mg/m²/dobę w dniach 1-3 w cyklu co 21 dni oraz 2 cykle ifosfamidu według schematu przedoperacyjnego. Poza chorymi poddanymi amputacji kończyny wszyscy chorzy otrzymali radioterapię (RTH) przedoperacyjną. Leczenie chirurgiczne przeprowadzano w ciągu 3-7 dni od zakończenia radioterapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 114 miesięcy (zakres 3 – 244 miesięcy). Do momentu analizy danych odnotowano 69 zgonów.

W analizowanej populacji chorych oceniano przeżycia całkowite (OS), przeżycia wolne od nawrotu miejscowego (LRFS), przeżycia wolne od przerzutów odległych (MFS) oraz przeżycia wolne od nawrotu choroby (DFS). Przeanalizowano również znaczenie prognostyczne następujących czynników: wiek i płeć chorego, wielkość guza pierwotnego, lokalizacja guza pierwotnego, wariant histopatologiczny mięsaka, stopień złośliwości histologicznej, marginesy chirurgiczne oraz status choroby przy rozpoczęciu leczenia skojarzonego. Przeprowadzono analizy jedno- i wieloczynnikowe dla OS, LRFS, MFS i DFS. Krzywe przeżycia oszacowano metodą Kaplana – Meiera. Porównanie krzywych przeżycia w poszczególnych podgrupach chorych wykonano stosując test log-rank.

W analizie wieloczynnikowej wpływu czynników oddziałujących na OS, LRFS, MFS lub DFS użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Za maksymalny akceptowalny poziom istotności przyjmowano $p \leq 0,05$.

Wyniki

Mediana wieku chorych wyniosła 33 lata (zakres 17-69). Do najczęstszych lokalizacji guza pierwotnego należały: kończyna dolna (n=121) i kończyna górna (n=32). U 70% chorych średnica guza pierwotnego była większa niż 5 cm (mediana 8 cm; zakres 2 – 30 cm). Najczęstszymi wariantami histopatologicznymi były: wariant monofazowy (n=78) i dwufazowy (n=44). U 89% chorych na mięsaka maziówkowego zlokalizowanego w obrębie kończyn przeprowadzono leczenie oszczędzające. Marginesy chirurgiczne wolne od utkania nowotworowego uzyskano u 87% chorych, u pozostałych chorych stwierdzono resekcję R1. U wszystkich chorych poddanych radioterapii (n=154) z wyjątkiem jednej chorej zastosowano radioterapię hipofrakcjonowaną. W momencie analizy u 36 chorych (21%) doszło do wznowy miejscowej (tylko u 8% chorych leczonych z powodu guza pierwotnego), a u 76 (44%) doszło do rozwoju przerzutów odległych. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 82 miesiące.

Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 74%. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że czynnikami rokowniczymi związanymi z gorszymi przeżyciami całkowitymi były: płeć męska, wiek > 35 r.ż., cecha T3-T4 i stopień zaawansowania choroby IIIA i IIIB. Analiza wieloczynnikowa dla przeżycia całkowitego wykazała, że niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi były: wiek > 35 r.ż. ($p=0,012$), płeć męska ($p=0,006$), większy rozmiar guza ($p<0,001$) oraz wariant histologiczny inny niż monofazowy ($p=0,025$).

Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego wyniósł 80%. Na podstawie analizy jednoczynnikowej wykazano, że płeć męska, wycięcie guza bez uprzedniej biopsji diagnostycznej oraz dodatnie marginesy chirurgiczne wiązały się z gorszymi przeżyciami wolnymi od nawrotu miejscowego. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynym niezależnym niekorzystnym czynnikiem dla przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego jest płeć męska ($p=0,041$)

Pięcioletnie przeżycia wolne od przerzutów odległych i od nawrotu choroby wyniosły odpowiednio 61% i 53%. Jednoczynnikowa analiza wykazała, że czynniki związanymi z gorszymi MFS i DFS były: wiek > 35 r.ż., płeć męska, wariant histologiczny inny niż monofazowy, cecha T3 i T4 oraz stopień zaawansowania IIIA i IIIB. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami dla MFS i DFS były wiek > 35 r.ż., wariant histologiczny inny niż monofazowy oraz wielkość guza pierwotnego (zmienna ciągła).

Większość chorych (87%) otrzymała wszystkie zaplanowane ($n=6$) cykle chemioterapii. Najczęstszą przyczyną przerwania chemioterapii uzupełniającej były powikłania w gojeniu rany pooperacyjnej. Pozostałe przyczyny zakończenia leczenia uzupełniającego to toksyczność hematologiczna, toksyczność wątrobowa oraz progresja choroby. Redukcji dawki chemioterapii uzupełniającej wymagało 18% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych wymagających redukcji dawki chemioterapii należały: toksyczność hematologiczna, neurotoksyczność oraz wymioty. Badania laboratoryjne były rutynowo wykonywane przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii. Toksyczność hematologiczna w stopniu ≥ 3 . obejmowała neutropenię (24%) i niedokrwistość (6%). Gorączkę neutropeniczną odnotowano tylko u 2 chorych (1%). Do najczęstszych niehematologicznych działań niepożądanych należały: nudności, wymioty i ogólne osłabienie. Nie odnotowano zgonów związanych z toksycznością leczenia.

Wnioski

Zastosowanie intensywnego leczenia skojarzonego u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego mięsaka maziówkowego pozwala uzyskać długotrwałe przeżycia w znaczącym odsetku chorych. Niniejsza analiza potwierdza znaczenie zaplanowanego leczenia chirurgicznego oraz ujemnych marginesów chirurgicznych w uzyskaniu dobrej kontroli miejscowej. Wykazano, że wiek, płeć, zaawansowanie choroby oraz podtyp histologiczny są niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia całkowitego.

Słowa kluczowe: mięsak maziówkowy, postępowanie okołooperacyjne, wyniki odległe