

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych

Redakcja:
Włodzimierz Ruka

Zespół autorski:
**Włodzimierz Ruka, Wirginusz Dziewirski, Urszula Grzesiakowska,
Anna Nasierowska-Guttmejer, Zbigniew Nowecki,
Paweł Piotrowski, Piotr Rutkowski**

Spis treści

Mięsaki tkanek miękkich kończyn i tułowia	333
Epidemiologia i etiologia	333
Patomorfologia	333
Diagnostyka	333
Leczenie	336
Obserwacja po leczeniu	341
Wyniki leczenia	342
Piśmiennictwo	342
Mięsaki podścieliskowe przewodu pokarmowego	344
Epidemiologia	344
Patomorfologia	345
Obraz kliniczny	345
Leczenie	346
Piśmiennictwo	350
Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej	350
Epidemiologia i etiologia	350
Patomorfologia	351
Diagnostyka	351
Charakterystyka kliniczna	351
Czynniki rokownicze	351
Różnicowanie	351
Badania obrazowe	351
Ocena stopnia zaawansowania	352
Leczenie	352
Piśmiennictwo	356

Mięsaki tkanek miękkich kończyn i tułowia

Włodzimierz Ruka, Piotr Rutkowski

Epidemiologia i etiologia

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się głównie z mezodermy i rzadziej ektodermy. Stanowią około 1% wszystkich rejestrowanych nowotworów złośliwych u dorosłych i około 10% nowotworów złośliwych u dzieci. Odsetek nowych zachorowań szacuje się na 2 przypadki na 100 000, co w liczbach bezwzględnych oznacza około 800 nowych zachorowań rocznie w Polsce.

Większość MTM występuje sporadycznie. Do czynników większego ryzyka zachorowania na MTM należą:

- choroby predysponujące (przewlekły obrzęk chłonny, np. zespół Travesa-Stuarta, przebiegające z immunosupresją, przewlekłe stany zapalne),
- czynniki środowiskowe (przebyte napromienianie, leczenie lekami alkilującymi, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, chlorofenole, polichlorek winylu i związki arsenu; przedmiotem kontrowersji jest ekspozycja na ciała obce np. odłamki pocisków, implanty),
- oraz choroby uwarunkowane genetycznie (*neurofibromatosis* typ NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera, retinoblastoma).

Patomorfologia

Najczęściej rozpoznawanymi typami MTM umiejscowionych w obrębie kończyn i tułowia są: *liposarcoma*, *fibrohistiocytoma malignum*, *sarcoma synoviale*, *schwannoma malignum*, *leiomyosarcoma*, *fibrosarcoma*, *sarcoma dedifferentiatum*. Doświadczony patolog jest w stanie rozpoznać ponad 100 typów i podtypów MTM.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: stopień złośliwości histopatologicznej i wielkość guza. Przerzuty do węzłów chłonnych występują sporadycznie (poniżej 5%). Rozsiew ogólnoustrojowy drogą krwionośną dotyczy przede wszystkim płuc – 80% przerzutów pojawia się w ciągu 2 lat po leczeniu ogniska pierwotnego.

Diagnostyka

Schemat postępowania diagnostycznego w MTM kończyn i tułowia przedstawia Rycina 1.

Obraz kliniczny

Podstawowymi objawami są: niebolesny guz (najczęściej położony podpowięziowo), a także niekiedy niebolesne zniekształcenie zarysów kończyny w pobliżu stawów utrzymujące się przez ponad 6 tygodni. Szczególną uwagę powinien budzić krótki (kilka

miesiący) okres rozwoju zmian o wielkości powyżej 10 cm. Sama wielkość nowotworu nie ma znaczenia rozpoznawczego, ponieważ zgłaszanie się chorych zależy od umiejscowienia MTM (nie jego wielkości). Wcześniej zgłaszają się chorzy na MTM położone w odśloniętych częściach ciała (ręce, twarz). Stąd przeciętna wielkość MTM w tych lokalizacjach wynosi 3-4 cm. Natomiast przeciętna wielkość MTM tułowia, uda lub pośladka wynosi średnio 8-10 cm.

Pojawienie się MTM chorzy często wiąże z niedawno przeżytym urazem. Uraz nie jest czynnikiem przyczynowym MTM, ale powoduje zwrócenie uwagi na bezobjawową zmianę uprzednio istniejącą niejednokrotnie od wielu miesięcy.

Czas trwania wywiadów nie ma znaczenia diagnostycznego. Bez względu na podawany czas trwania choroby, bardziej istotne jest „przyspieszenie” wzrostu guza obserwowane przez chorego w ostatnich miesiącach.

Wyjątkowo rzadko występują objawy niedokrwienia obwodowych części kończyn, nawet przy dużych rozmiarach mięsaków. Obserwowany u niektórych chorych obrzęk zastoinowy świadczy o nacieku lub ucisku żył w obrębie bliższych odcinków lub obręczy kończyn, co sugeruje przyszłe trudności w wykonaniu radykalnego wycięcia nowotworu z zachowaniem kończyny. Dolegliwości bólowe pojawiają się rzadko i raczej w późnym okresie miejscowo zaawansowanej choroby. Towarzyszyć temu mogą zaniki mięśniowe. Obwodowe zaburzenia neurologiczne pojawiają się sporadycznie i przeważnie w MTM rozwijających się z komórek osłonkowych Schwanna pni nerwowych (*schwannoma malignum*).

Objawy ogólne choroby nowotworowej są niespecyficzne i dyskretne. Niekiedy (około 2-3% chorych) występują uchwytnie klinicznie objawy paranowotworowe (np. niepoddająca się leczeniu niedokrwistość, nieznaczna leukocytoza i trombocytoza, zaburzenia glikemii i poziomu wapnia, chwijne nadciśnienie, stany gorączkowe i podgorączkowe bez uchwytniej przyczyny). Część tych objawów może być wynikiem podwyższenia poziomu cytokin prozapalnych i angiogennych.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Chory zgłaszający się po raz pierwszy do lekarza z wymienionymi powyżej objawami powinien mieć zebrane szczegółowe wywiady chorobowe: czas trwania choroby, uprzednie leczenie napromienianiem, kontakt zawodowy ze związkami chemicznymi, parestezje obwodowo od guza, przebyte nowotwory i zaburzenia genetyczne w rodzinie.

Podczas badania przedmiotowego należy ocenić: wielkości guza (w cm), jego położenie podpowięziowe przy naprężeniu napiętych i rozluźnionych okolicznych mięśniach, stan skóry nad guzem (naciek, owrzodzenie), zaburzenia naczyniowe (obrzęk) i unerwienia obwodowo od guza.

Badania laboratoryjne i obrazowe

Konieczne jest wykonanie następujących badań pozwalających na wykluczenie lub potwierdzenie rozpoznania nowotworu złośliwego oraz na określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby (TNM):

- morfologia krwi z rozmazem, badania biochemiczne krwi, badanie moczu ogólne,
- rentgenogram (RTG) klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodniej i bocznej),
- przeglądowy RTG zmiany (z tzw. „kratką”),
- ewentualnie biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) z badaniem cytologicznym w celu ustalenia, czy jest to:

- a) nowotwór złośliwy wrzecionowato-komórkowy,
- b) nowotwór złośliwy drobnokomórkowy.

W przypadkach potwierdzenia rozpoznania nowotworu złośliwego tkanek miękkich chory powinien być skierowany do referencyjnego ośrodka onkologicznego, w którym wykonuje się przede wszystkim:

- badanie rezonansem magnetycznym (MR),
- biopsję otwartą celem ustalenia rozpoznania mikroskopowego i stopnia złośliwości histopatologicznej.

Na ich podstawie, w ośrodku onkologicznym, podejmuje się decyzję o konieczności i sposobach leczenia skojarzonego. Chorzy na MTM nie powinni być operowani z intencją wyleczenia poza ośrodkami onkologicznymi.

Chorzy na MTM do leczenia onkologicznego zgłaszają się późno. Jedną z przyczyn tego opóźnienia rozpoznania to odwlekanie konsultacji lekarskiej przez chorego, ponieważ obserwowany guz nie daje dolegliwości bólowych i przez to wydaje się być banalnym schorzeniem, a jego obecność nie jest uciążliwa w pracy zawodowej i życiu osobistym. Opóźnienie ze strony lekarza może wynikać z nieumiejętności postawienia prawidłowego rozpoznania. Najczęstszymi błędami w diagnostyce MTM są rozpoznania nieistniejących jednostek chorobowych: naciągnięcie lub pęknięcie brzośca mięśnia, przewlekły krwiak lub obrzęk pourazowy tkanek miękkich oraz samoistna przepuklina mięśniowa. Chorzy z takimi rozpoznaniem są leczeni średnio po kilka miesięcy. Trzeba zdecydowanie podkreślić, że uszkodzenie pourazowe mięśnia (nie mylić ze ścięgna) u osób nieuprawiających wyczynowo sportu jest wyjątkowe. Przewlekłe krwiaki w obrębie przedziałów mięśniowych kończyn, rozpoznawane na zasadzie niesłusznej analogii do przewlekłych krwiaków śródczaszkowych, są również wyjątkowe. W popularnych urazach i skręceniach w obrębie stawów, szczególnie kończyn dolnych, obrzękowi towarzyszy od początku ból, a powrót do stanu prawidłowego ze zniknięciem objawów następuje szybko (w ciągu 2-4 tygodni). Tak więc, stwierdzenie zniekształcenia zarysu tkanek kończyny, asymetrycznego w porównaniu ze stroną przeciwną, niebolesnego (mimo, że chory wiąże je z urazem) i utrzymującego się 6-8 tygodni u osób w 2-4 dekadzie życia powinny skłaniać konsultującego lekarza do skierowania chorego na badania diagnostyczne. Samoistna przepuklina mięśniowa nie jest odrębną jednostką chorobową i jest rozpoznawana na podstawie błędnych skojarzeń z przepuklinami brzuszными.

Różnicowanie

W pierwszym etapie różnicowania należy wykluczyć nowotwory łagodne, przede wszystkim tłuszczaki (z reguły położone poza mięśniami, w przedziale podskórnym, palpacyjnie miękkie i dobrze odgraniczone od otoczenia). Następnie należy wykluczyć istnienie pierwotnych nowotworów kości, którym częściej towarzyszą silne dolegliwości bólowe i osteolityczne ubytki kości z cechami złośliwości w rentgenogramie. Trudniejsze do różnicowania są zmiany przerzutowe do tkanek miękkich nowotworów z nieznanego ogniska pierwotnego. Najtrudniejsze do różnicowania to *myositis ossificans* (z *osteosarcoma extraskkeletalis*) i *tendosynovitis villo-nodularis* (z *sarcoma synoviale*).

Ocena stopnia zaawansowania

Obecnie obowiązuje ocena stopnia zaawansowania MTM według klasyfikacji AJCC / UICC z 1997 roku (Tabela I).

Tabela I. Stopnie zaawansowania klinicznego według AJCC/UICC – 1997 rok

		<u>Kategorie rokownicze:</u>		
T – wielkość guza:		– położenie guza:		
T1 ≤5cm, T2 >5cm,		A – powierzchowne, B – głębokie		
N – regionalne węzły chłonne:		N0 – brak przerzutów, N1 – przerzuty obecne		
M – przerzuty do odległych narządów:		M0 – brak przerzutów, M1 – przerzuty obecne		
G – stopień złośliwości histologicznej:		G1 – 2 niski, G3 – 4 wysoki		
		<u>Stopnie zaawansowania:</u>		
Stopień	G	T	N	M
I	G1-2	T1A-1B, 2A	N0	M0
II	G1-2	T2B	N0	M0
	G3-4	T1A-1B, 2A	N0	M0
III	G3-4	T2B	N0	M0
IV	G1-4	każdyT	N1	M0
	G1-4	każdyT	każdyN	M1
		<u>Omówienie:</u>		
I	– niska złośliwość, MTM < 5cm (powierzchnie + głęboko) i >5cm (powierzchnie),			
II	– niska złośliwość, MTM >5cm (głęboko) lub – wysoka złośliwość, MTM <5cm (powierzchnie + głęboko) i >5cm (powierzchnie),			
III	– wysoka złośliwość, MTM > 5 cm (głęboko)			
IV	– przerzuty (N1 lub M1)			

Leczenie

Decyzje terapeutyczne

Ogólnie, wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na MTM z przestżeganiem następujących ogólnych zasad postępowania:

1. W IV stopniu zaawansowania (N1, M1) obowiązuje rozpoczynanie leczenia od chemioterapii (CTH). W przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (potencjalnie operacyjnych) obowiązuje radykalizacja postępowania – wykonanie operacji radykalnej ogniska pierwotnego w osłonie CTH. W przypadku powodzenia, należy kontynuować CTH i w rytmie 3-tygodniowych wlewów wykonać wycięcie przerzutów.
2. W zaawansowaniu miejscowym z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (tzn. G3 i wielkość powyżej 10 cm – według TNM IIIb, M0) wskazane jest kwalifikowanie do prospektywnych badań klinicznych, optymalnie z udziałem CTH i radioterapii (RTH) przedoperacyjnej. Nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi.
3. W pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (Ib, IIa, IIb, IIIa) należy stosować radykalne leczenie chirurgiczne i pooperacyjną RTH. Z tego powodu, nie należy podejmować leczenia MTM w ośrodkach nie posiadających zakładów RTH.
4. W przypadku wszystkich wznów miejscowych należy stosować leczenie według zasad analogicznych dla zmian pierwotnych MTM.

5. Wyłączne leczenie chirurgicznie jest uzasadnione jedynie u chorych w stopniu zaawansowania Ia według TNM.

Schemat postępowania terapeutycznego przedstawia Rycina 2.

Leczenie przedoperacyjne

Leczenie przedoperacyjne należy do postępowania doświadczalnego i powinno być wykonywane tylko w referencyjnych ośrodkach onkologicznych, zgodnie z zasadami GCP (ang. *Good Clinical Practice*) po uzyskaniu zgody komisji etycznej. Najczęściej jest stosowane u chorych na MTM w stopniu IIIb (wysokie ryzyko rozsiewu). W ramach RTH stosowane jest zarówno frakcjonowanie konwencjonalne (np. frakcje po 180-200 cGy, dawka całkowita 45-50 Gy, operacja po 4-6 tygodniach), jak i frakcjonowanie niekonwencjonalne (np. 5 frakcji po 400 cGy, dawka całkowita 20 Gy, operacja po 2-3 dniach). CTH oznacza najczęściej monoterapię inną niż doksorubicyną.

Celem leczenia przedoperacyjnego jest wydłużenie czasu do uwidocznienia (wystąpienia) klinicznych objawów przerzutów do odległych narządów i uzyskanie konsolidacji ogniska pierwotnego (zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej), co ułatwia operację z oszczędzeniem kończyny w przypadkach granicznych. W IV stopniu zaawansowania klinicznego CTH przedoperacyjna pozwala na wyselekcjonowanie podgrupy chorych leczonych tylko paliatywnie oraz podgrupy chorych, odpowiadających na leczenie i kwalifikujących się do radykalizacji leczenia z intencją uzyskania całkowitej remisji (niekiedy wyleczenia).

Leczenie chirurgiczne

Ogólne zasady

Trwałe wyleczenie chorych na MTM z cechą M0 jest niemożliwe bez prawidłowego i radykalnego leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego, a w przypadku obecności cechy M1 bez radykalnego leczenia chirurgicznego przerzutów.

Obecnie coraz powszechniej są stosowane operacje oszczędzające kończynę (w latach 50-60. około 50% chorych było poddawanych amputacjom, a w latach 80-90. odsetek tak leczonych chorych w ośrodkach referencyjnych wynosił około 10%). Wynika to bezpośrednio z tworzenia w poszczególnych onkologicznych ośrodkach referencyjnych osobnych, wysokospecjalistycznych zespołów (oddziałów) zajmujących się wyłącznie leczeniem chorych na MTM i przygotowanych do wdrażania zasad leczenia skojarzonego.

W odniesieniu do umiejscowień kończynowych MTM, obowiązuje zasada radykalnej operacji z zaoszczędzeniem kończyny i przy możliwie małym uszkodzeniu funkcji oraz możliwie największym marginesie zdrowych tkanek. Należy zdecydowanie podkreślić, że nie ma dowodów uzasadniających stosowanie nieradykalnego makroskopowo leczenia chirurgicznego w ramach postępowania skojarzonego w nadziei, że skojarzenie z innymi metodami pozwoli na wyleczenie.

Sugerowany algorytm standardowego postępowania leczniczego przedstawiono na Rycinie 2. Po prawidłowo przeprowadzonym postępowaniu diagnostycznym, większość chorych po radykalnej (resekcja R0) operacji wymaga uzupełniającej RTH, wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w tym samym ośrodku leczącym przez 5 lat.

Podstawowe i szczegółowe zasady techniki chirurgicznej MTM podsumowano w Tabeli II. Najważniejsze są: rutynowe stosowanie usunięcia nowotworu w jednym bloku z okolicznymi zdrowymi tkankami (resekcja *en bloc*), śródoperacyjna (makroskopowa) zasada usunięcia niewidocznego w trakcie operacji guza (guz w trakcie usuwania powinien być

pokryty zewsząd warstwą zdrowych tkanek), wykonanie operacji z długiego cięcia (od stawu do stawu) z wglądem w poblize przyczepów ścięgnistych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

Tabela II. Podstawowe i szczegółowe zasady w technice chirurgicznej MTM

I. Zasady ogólne

- wycinanie nowotworu w jednym bloku
- cięcie skórne z wrzecionowatym ominięciem blizny po poprzedniej operacji (biopsji)
- zachowanie marginesu zdrowych tkanek we wszystkich kierunkach
- wycinanie nacieczonych mięśni w całości (od przyczepu do przyczepu)
- wycinanie naczyń i nerwów objętych naciekiem nowotworowym w odległości 3–5 cm od guza

Uwaga: w długiej osi kończyny radykalność jest zwykle zachowana; należy uważać na odpowiedni margines tkankowy w poprzecznym wymiarze kończyny

II. Zasady szczegółowe

- osłanianie owrzodzeń nowotworowych lub uszkodzonych fragmentów mięsaka
- unikanie zbędnego ucisku guza
- swoboda decyzji co do zakresu operacji (zgoda chorego na ewentualną amputację)
- szybkie i dokładne podwiązywanie naczyń krwionośnych, stosowanie klipsów naczyniowych
- unikanie krwiaków i „nadzianki krwawej”
- operowanie w makroskopowo zdrowych tkankach, tzn. wycinać nie widząc mięsaka
- najpierw problem radykalnego wycięcia a dopiero potem problem ewentualnej rekonstrukcji
- płukanie rany operacyjnej

Podawane uprzednio zasady wycinania zajętych mięśni od przyczepu do przyczepu są wjątkowo aktualne. Pozostawione w polu operacyjnym przecięte brzośce mięśni mogą stać się punktem implantacji komórek mięsakowych i być miejscem rozwoju wznowy. Wycięcie zajętych mięśni na całej długości stwarza dobre warunki do uzyskania szerokich marginesów zdrowych tkanek wzdłuż długiej osi kończyny. Problemem zasadniczym jest jednak uzyskanie marginesu zdrowych tkanek w osi poprzecznej kończyny. Zasadniczym elementem ograniczającym są pęczki naczyniowo-nerwowe biegnące w przegrodach międzypowięziowych lub okostna sąsiadujących z guzem kości. Jednak MTM bardzo rzadko naciekają kości i rzadko wymagane jest wycięcie fragmentu kości w jednym bloku z guzem. Okostna jest naturalną barierą biologiczną nacieku nowotworowego i usunięcie jej na określonym odcinku w jednym bloku z guzem może zapewniać radykalność operacji, mimo że margines zdrowej tkanki można liczyć w milimetrach. Naciek mięsakowy skóry występuje w około 1/4 przypadków (24% w materiale CO-I). U tych chorych należy planować szerokie wycięcie skóry w jednym bloku z guzem, co pociąga za sobą niejednokrotnie konieczność zastosowania przeszczepów skórno-naskórkowych. Obecność nacieku skóry jest złym czynnikiem w rokowaniu wznowy. Przyczyną może być fakt, że naciek skóry świadczy o przekroczeniu granic przedziału i biologicznych barier (np. powięzi) przez mięsaki położone głęboko, podpowięziowo. Część MTM położonych w przedziale podskórnym (nadpowięziowe) charakterystycznie nacieka okoliczną tkankę tłuszczową drobnymi ogniskami i nie ma zjawiska tworzenia pseudotorebki guza, co utrudnia ich radykalne wycięcie. Rekonstrukcja ubytków przesuniętymi płatami skórno-

-tłuszczowymi lub skórno-mięśniowymi jest rzadziej stosowana, ponieważ może utrudniać wcześniejsze rozpoznanie wznowy w bliznach pooperacyjnych w porównaniu z wolnymi przeszczepami skórno-naskórkowymi. Z drugiej strony, uzupełniająca RTH pooperacyjna może być bezpieczniejsz prowadzona przez przesunięty płat.

Marginesy chirurgiczne

W praktyce, najczęściej w preparacie pooperacyjnym istnieją miejsca o mikroskopowym (milimetrowym) marginesie prawidłowych tkanek i bardziej przydatny jest następujący podział marginesów chirurgicznych:

- R0: wycięcie świadome w granicach zdrowych tkanek i z mikroskopowym marginesem w najwęższym miejscu powyżej 1 mm,
- R1: margines mikroskopowo nieradykalny lub wycięcie przypadkowe (np. bez wcześniejszej biopsji),
- R2: margines makroskopowo nieradykalny.

Margines R0 oznacza całkowite wycięcie MTM w granicach zdrowych (nienacieczonych nowotworowo), potwierdzone badaniem mikroskopowym miejsc o makroskopowo wątpliwej radykalności, ustalonych podczas badania preparatu przez patologa. Dodatkowym sprawdzianem prawidłowo wykonanej operacji może być pobranie przez chirurga pod koniec zabiegu drobnych wycinków z dna lub brzegów rany i miejsc o najmniejszej radykalności (np. okostna, przydanka dużych naczyń). Równie istotnym warunkiem wykonania operacji MTM z marginesami R0 jest jej świadome zaplanowanie i wykonanie (uzyskanie histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania za pomocą biopsji przed operacją). Margines R1 oznacza, że w pooperacyjnym badaniu patologicznym znaleziono mikroskopowy naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego. W codziennej praktyce konsultacji onkologicznych, do tej kategorii operacji zaliczamy również wszystkich chorych operowanych przypadkowo (bez uprzedniej przedoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej), bez względu na okoliczności i treść opisu przebiegu operacji. Pozostawienie makroskopowych nacieków mięsaka podczas operacji oznacza kategorię R2 marginesu chirurgicznego.

Amputacje

Amputacje u chorych na MTM powinny być wykonywane rzadko (około 10% chorych). Do podstawowych wskazań do ich wykonania należą:

- naciek kości, głównych naczyń i pni nerwowych,
- wznowa po wycięciu radykalnym (np. przedprzedziałowym) i uzupełniającej RTH,
- stan zagrożenia życia (amputacja paliatywna).

Wznowy miejscowe występują częściej po operacjach oszczędzających w porównaniu do amputacji (niekorzystny wpływ na przeżycia nie jest ustalony). Problem odległych wyników leczenia amputacją lub wycięciem miejscowym z RTH był oceniany w ramach prospektywnego badania i w ponad 10-letniej obserwacji chorych stwierdzono wyższy odsetek wznów miejscowych w grupie leczonej oszczędzająco w porównaniu z amputowanymi przy podobnych przeżyciach.

Leczenie uzupełniające

Uzupełniająca RTH niewątpliwie może zmniejszyć częstość wznów miejscowych, natomiast wpływ na odległe przeżycia nie jest pewny. W przypadku umiejscowień kończynowych MTM konieczne jest podanie dawki około 6500 Gy w czasie 7-8 tygodni z frakcjonowaniem

po 200 cGy (marginesy tkanek zdrowych – przynajmniej 5 cm). Wartościowe jest stosowanie techniki RTH konformalnej. Polecana jest technika zmniejszanych pól. Należy unikać napromieniania całego obwodu kończyny i stosowania pełnej dawki całego obwodu kości, ścięgien i części podszewnej stopy. Wskazania do uzupełniającej RTH w MTM obejmują następujące sytuacje:

a) po operacji ogniska pierwotnego:

- mikroskopowy margines chirurgiczny poniżej 1 mm (MTM o wysokiej złośliwości),
- śródoperacyjne podejrzenie rozsiewu (np. uszkodzenie guza w czasie operacji),
- wszystkie przypadki o umiejscowieniu w obrębie tułowia oraz głowy i szyi,

b) po powtórnej operacji:

- wczesnej (wycięcie świeżej blizny i pola operacyjnego) po wcześniejszym wycięciu z nieodpowiednim marginesem,
- późnej (wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo).

Uzupełniająca CTH powinna być stosowana wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Dotychczasowe badania nie wskazują na możliwość zmniejszenia częstości przerzutów odległych, a także nie pozwalają na wyodrębnienie grup chorych ze szczególnymi wskazaniami do CTH uzupełniającej.

Rehabilitacja

Rehabilitację należy rozpoczynać przed operacją, wdrażać możliwie wcześnie po operacji i prowadzić w czasie leczenia uzupełniającego, a w niektórych przypadkach nawet przez kilka lat (późne powikłania po RTH uzupełniającej – np. przykurcze w stawach). Obejmuje ona współpracę specjalistów w zakresie rehabilitacji fizycznej, protezowania, adaptacji społecznej i zawodowej oraz psychologów i psychiatrów.

Zastosowanie najlepszego zaprotezowania na danym etapie rehabilitacji, o ile takie jest potrzebne, stanowi nieodłączną część procesu usprawniania. Protezy mają przeważnie znaczenie czynnościowe, ale niektóre z nich są stosowane również z powodów estetycznych.

Specjalnej uwagi wymaga rehabilitacja po leczeniu chirurgicznym z zachowaniem kończyny i napromienianiem pooperacyjnym.

Na ubytki czynnościowe w wyniku mniej lub bardziej rozległego wycięcia tkanek (mięśni, naczyń i nerwów) nakładają się skutki RTH obejmującego z reguły całe pole operacyjne, a więc również rozległe części kończyn. Głównym zadaniem rehabilitacji jest w tych przypadkach utrzymanie odpowiedniej ruchomości w sąsiednich stawach, zapobieganie obrzękowi chłonnemu i zmniejszenie dolegliwości bólowych.

W przypadku wycięcia przedziałów mięśniowych i/lub dużych pni nerwowych, mimo zachowanej kończyny, stopień kalectwa jest znaczny i może być konieczne zaopatrzenie w odpowiedni sprzęt podtrzymujący (szyny, longety).

Nadzór rehabilitacyjny jest wskazany przez długi okres czasu po zakończeniu RTH (minimum 24 miesiące). Przykurcze i ograniczenia ruchomości w stawach wskutek postępującego zwłóknienia tkanek miękkich po uzupełniającej RTH mogą wystąpić i nasilać się aż do całkowitej utraty sprawności w wiele miesięcy po zakończeniu leczenia. Stąd, częste (co 2-3 miesiące) badania sprawnościowe są obowiązkowe po zakończeniu cyklu wczesnej rehabilitacji (bezpośrednio po zakończeniu leczenia).

Zapobieganie obrzękowi chłonnemu polega na nauce odpowiednich nawyków w układaniu kończyny podczas odpoczynku, opracowaniu zestawu odpowiednich ćwiczeń, zastosowaniu odpowiednich mankietów i specjalnych pomp pulsacyjnych.

Leczenie paliatywne

W grupie chorych z nawrotem MTM wyróżnić można chorych z wznową miejscową i chorobą uogólnioną. W pierwszym przypadku leczenie powinno być analogiczne do zastosowanego w ramach pierwotnego postępowania. W odniesieniu do chorych w stadium uogólnienia postępowanie zależy od zasięgu przerzutów i występowania objawów choroby.

U chorych z przerzutami pierwotnie operacyjnymi, ograniczonymi do jednego narządu, należy rozważyć wstępną CTH z próbą chirurgicznego wycięcia przerzutów i następową CTH (przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić czas od pierwotnego leczenia, stan sprawności i wydolności ważnych narządów oraz charakterystykę pierwotnego leczenia).

W przypadku chorych z bardziej zaawansowanymi, nieresekcyjnymi przerzutami (np. wielonarządowymi) i objawami choroby wskazana jest indywidualizacja postępowania paliatywnego (CTH, RTH, paliatywne leczenie chirurgiczne, leczenie objawowe).

Obserwacja po leczeniu

Większość (ponad 95%) niepowodzeń leczenia w MTM występuje w ciągu 5 lat po leczeniu. Co więcej, 80% przerzutów do płuc i blisko 70% wznów miejscowych pojawia się w ciągu pierwszych dwóch lat obserwacji. Dlatego w tym okresie zalecane są częste (np. co 3 miesiące) wizyty kontrolne i przeglądowe badania RTG klatki piersiowej. Pozostałych badań nie ma powodu wykonywać, o ile chory nie zgłasza objawów. Schemat badań kontrolnych przedstawia Tabela III.

Tabela III. Schemat badań kontrolnych chorych na MTM

Rodzaj badania	Lata po leczeniu				
	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat
wywiady	4x	4x	2x	2x	2x
badanie fizykalne (w tym waga chorego)	4x	4x	2x	2x	2x
stopień sprawności (skala WHO)	4x	4x	2x	2x	2x
RTG klatki piersiowej	4x	4x	4x	2x	2x
badania rozszerzone* krwi	? x	? x	? x	? x	? x
scyntygrafia kośćca i USG wątroby	? x	? x	? x	? x	

* – morfologia z rozmazem, płytki, mocznik, elektrolity, kreatynina, bilirubina, AP, AspAT, ALAT, GGTP, LDH
 4x = co 3 m; 3x = co 4 m; 2x = co 6m; 1x = jeden raz w roku; ? x = w razie potrzeby

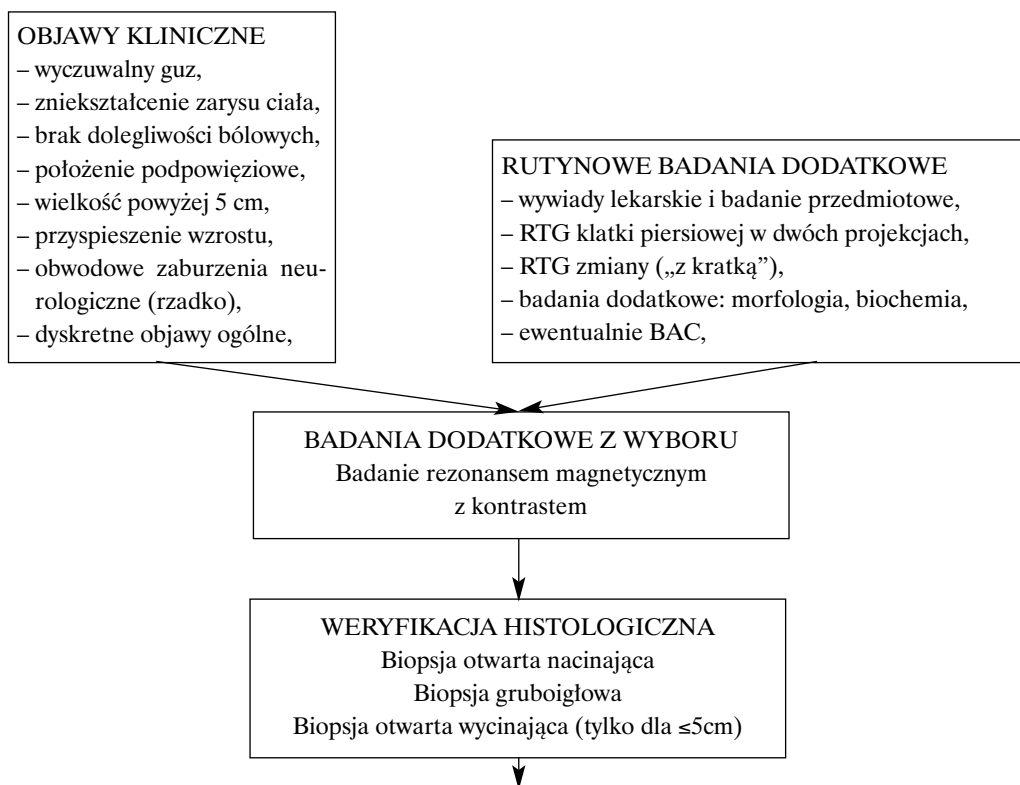
Wyniki leczenia

Przeżycia pięcioletnie wynoszą 35-75%. Najniższe przeżycia, analogiczne do tych z lat 70 i 80, uzyskują oddziały chirurgiczne bez doświadczenia w leczeniu MTM (czasami z nazwy onkologiczne). Pośrednie wyniki (około 60% 5-letnich przeżyć) publikowane są w zbiorczych wynikach wielośrodkowych badań klinicznych. Najlepsze wyniki leczenia chorych na MTM uzyskują narządowe oddziały (zespoły) wielospecjalistyczne, organizowane w ośrodkach onkologicznych i w pełni korzystające z ich zasobów.

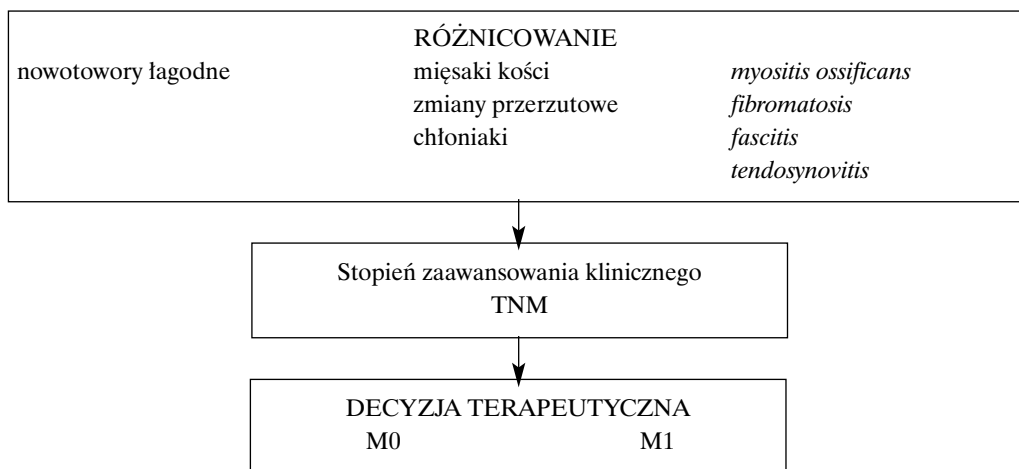
Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Pisters PWT, Demetri G, O’Sullivan B. Soft-tissue sarcoma. W: Holland JF, Bast RC, Pollock RE (red.): *Cancer Medicine* (wyd. 5), Dekker Inc., Hamilton 2000: 1903-1930.
- Ruka W. Mięsaki tkanek miękkich. W: Krzakowski M (red.): *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis – Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 339-404.
- Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma in adults. *Lancet* 1997; 350: 1647-1654.

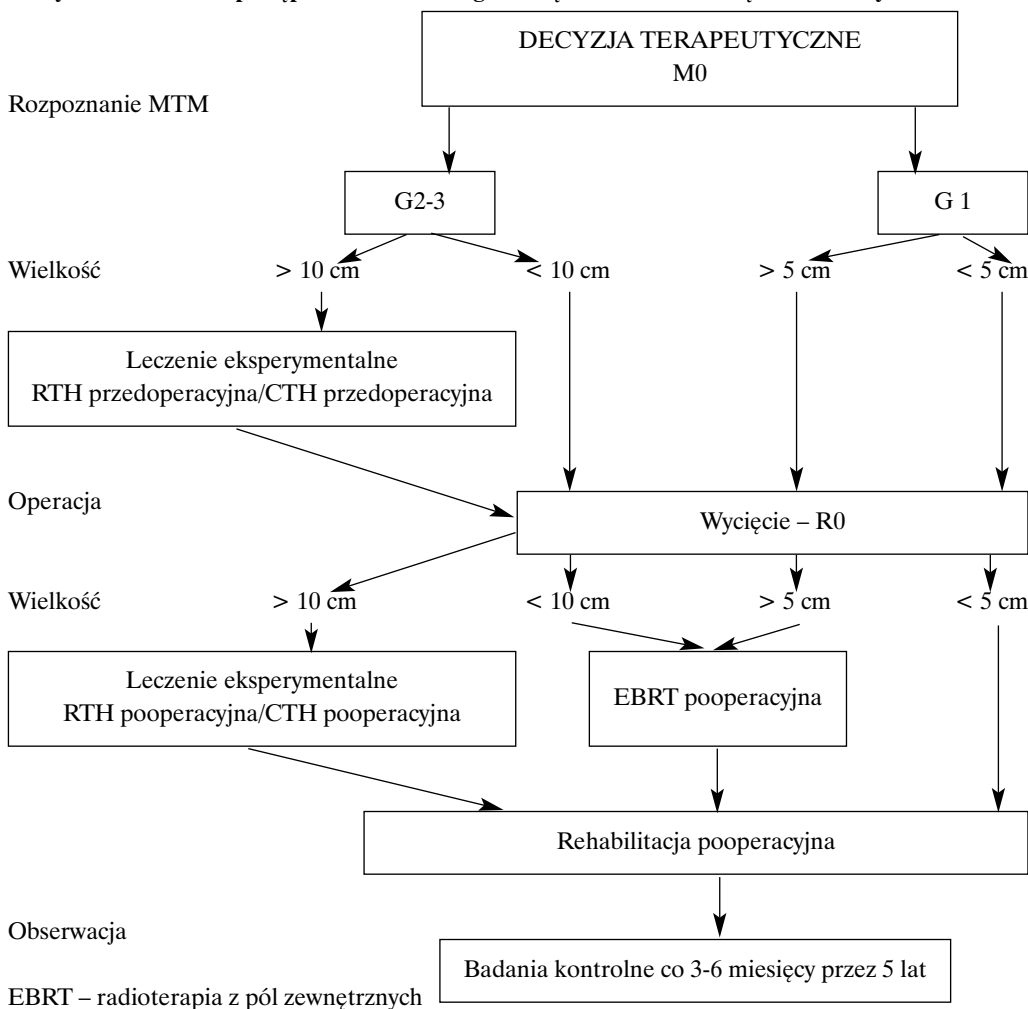
Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego w MTM kończyn i tułowia



Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych



Rycina 2. Schemat postępowania leczniczego w mięsakiach tkanek miękkich kończyn i tułowia



Mięsaki podścieliskowe przewodu pokarmowego

Włodzimierz Ruka, Piotr Rutkowski, Zbigniew Nowecki, Anna Nasierowska-Guttmejer, Urszula Grzesiakowska

Epidemiologia

Dotychczas publikowane dane epidemiologiczne na temat nowotworów mezenchymalnych (mięsaków) podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor*; GIST) nie są ostatecznie wiarygodne poprzez łączenie w jednej grupie chorych operowanych po raz pierwszy oraz operowanych z powodu wznów i nawrotów śródtrzewnowych, brak oceny kryteriów złośliwości w dotychczasowych opracowaniach bez wyodrębnienia postaci „łagodnych” i „złośliwych” GIST, nieprawidłowe rozpoznawanie mimo znaczącego postępu w diagnostyce i w konsekwencji brak rejestracji części chorych w opracowaniach statystycznych.

Dane epidemiologiczne są dopiero zbierane. Dotychczas nie jest znana dokładna proporcja postaci łagodnych i złośliwych GIST (mięsaki, stwarzające potencjalne ryzyko nawrotu i/lub nieoperacyjnego rozsiewu). Ze szwedzkich badań retrospektywnych wynika, że zachorowania na GIST (łącznie – postaci łagodne i złośliwe) wynoszą 16 przypadków/rok/1milion. Byłby to według tego najczęstszy nowotwór mezenchymalny (łagodny i złośliwy) przewodu pokarmowego. Dla Polski oznaczałoby to ponad 600 nowych zachorowań rocznie. W USA liczbę rozsianych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie, co daje 3-4 przypadki na 1 milion mieszkańców. Nieco wyższą zachorowalność można przewidywać na podstawie proporcji liczby chorych na nieoperacyjny GIST zgłoszonych w badaniu EORTC (Protokół 62005) w stosunku do liczby ludności w 14 krajach uczestniczących w tym badaniu (mediana z łącznej liczby zgłoszonych w ciągu 8 miesięcy rekrutacji chorych wynosi 3,2 chorych/1milion, co sugeruje liczbę 4-5 przypadków na 1 milion mieszkańców w tych krajach rocznie). Na tej podstawie w Polsce można spodziewać się 120-195 przypadków nowych zachorowań na złośliwy GIST rocznie.

W okresie 19 miesięcy, w Centrum Onkologii-Instytucie (CO-I) w Warszawie do leczenia zakwalifikowano 19 chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST z regionu mazowieckiego (około 5 milionów mieszkańców), co daje 2,6 zachorowań na 1 milion mieszkańców rocznie. Z pozostałych rejonów kraju (około 33 milionów) skierowano do CO-I 48 chorych, co daje 1,2 na 1 milion rocznie. Obecny wskaźnik zgłaszalności w Polsce jest zatem niższy od danych z innych krajów, co może wynikać ze znacznego niedodiagnozowania GIST. Mimo tego, z danych CO-I wynika, że mięsaki typu GIST stały się w ciągu 2 ostatnich lat najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego.

GIST występują z podobną częstością u mężczyzn i kobiet. W grupie 129 chorych skierowanych do Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości (KNTM/K) CO-I odpowiednie wskaźniki wyniosły 52% i 48%. Nieco większą liczbę mężczyzn obserwuje się w grupie leczonej (60%) w porównaniu z obserwowanymi (41%), ale nie jest to różnica istotna.

Wiek chorych waha się od 9 do 79 lat. Większość chorych (75%) jest w wieku powyżej 50. roku życia (mediana – 57 lat, średnia – 56,6 lat). Rozsiew GIST występuje nieco częściej wśród młodszych chorych.

Pierwotne umiejscowienie GIST dotyczy przede wszystkim cewy przewodu pokarmowego (75%). Znacznie rzadziej (19%) mięsaki te występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub miednicy mniejszej. U nielicznych (6%) chorych nie udało się ustalić pierwotnego umiejscowienia GIST ze względu na wieloogniskowy rozsiew śródotrzewnowy. W obrębie przewodu pokarmowego GIST występuje najczęściej w żołądku (40-70%) i jelicie cienkim (20-50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (około 5%) i przełyku (poniżej 5%).

W grupie chorych na GIST obserwowano stosunkowo wysoki odsetek innych nowotworów w wywiadzie (w materiale CO-I ujawniono przebyte inne nowotwory złośliwe u 8,7% chorych – raki jasnokomórkowe nerki, szyjki macicy, piersi, jelita grubego i płuca oraz pojedyncze zachorowania na raka żołądka i nasieniaka jądra). Odnotowano także 1 przypadek niekompletnej triady Carneya – współistnienie GIST żołądka z chrząstniakami płuc. Obserwowano również współistniejące nowotwory łagodne tkanek miękkich, przede wszystkim tłuszczaki. Dane te w połączeniu z publikacjami innych autorów mogą sugerować związek wspólnych mechanizmów genetycznych w etiopatogenezie tych nowotworów.

Patomorfologia

Badania podjęte w latach 90. doprowadziły do zdefiniowania grupy mięsaków GIST, innych niż nowotwory gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*) lub pochodzenia nerwowego (*schwannoma*). Mięsaki typu GIST są powszechniej rozpoznawane dopiero od 4-5 lat. Nowotwory te znane były do niedawna i rozpoznawane pod różnymi nazwami: łagodne – np. *leiomyoma cellularis*, *leiomyblastoma*, a ich postaci złośliwe (mięsaki gładkokomórkowe) – np. *leiomyosarcoma epithelioides*. Obecnie unika się stosowania określenia „łagodny” GIST zastępując je „bardzo niskim stopniem agresywności”, gdyż w nielicznych takich przypadkach przy dłuższym okresie obserwacji stwierdzano cechy uogólnienia choroby.

GIST wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek rozrusznikowych nerwowych zwojów śródściennych (tzw. komórki Cajala). Niedawne odkrycie mutacji proto-onkogenu *C-KIT* w komórkach nowotworowych pozwoliło na ich dokładniejsze usystematyzowanie. Następstwem mutacji *C-KIT* jest nadekspresja błonowego receptora *C-KIT*. Wykrycie receptora (antygen CD117) metodą immunohistochemiczną (IHC) w tkance nowotworu stanowi najważniejsze kryterium w diagnostyce mikroskopowej.

Najistotniejsze czynniki rokownicze obejmują wielkość ogniska pierwotnego nowotworu i liczba mitoz obserwowana w 50 polach widzenia w dużym powiększeniu.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej, czasami objawy „ostrego brzucha”. Szczególnie niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo. Część kobiet chorych na GIST jelita cienkiego

jest operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego (lokalizacja w miednicy).

Średnia czasu trwania choroby (mierzona od daty pierwszej operacji wykonanej z intencją wyleczenia do daty ostatniej obserwacji) w grupie z rozsiewem mięsaka wynosi 41 miesięcy i różni się istotnie od średniej czasu trwania choroby w grupie bez nawrotu wynoszącej 17 miesięcy, co pośrednio wskazuje na możliwość oszacowania mediany czasu wystąpienia rozsiewu. Uzyskane wyniki i dane innych autorów sugerują, że okres bezobjawowy do wystąpienia rozsiewu może być długi z medianą ponad 2 lata.

Nawroty GIST dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przeważnie (57%) występują przerzuty do wątroby izolowane (23%) lub współistniejące z rozsiewem śródtrzewnym (34%). Rozsiew śródtrzewny bez przerzutów do wątroby dotyczy około 30% chorych. W materiale CO-I nie obserwowano przerzutów do płuc. Tylko u nielicznych (13%) obserwowano nieoperacyjną wznowę miejscową, co korzystnie świadczy o chirurgicznych możliwościach miejscowo radykalnego wycięcia nowotworu.

Leczenie

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach GIST przedstawiają Ryciny 3 i 4.

Leczenie chirurgiczne

Najskuteczniejszą metodą leczenia GIST jest radykalne leczenie operacyjne (35-65% przeżyć 5-letnich). Większość chorych (92%) jest operowanych po raz pierwszy bez rozpoznania histopatologicznego GIST (jedynie u 8% z histologicznym podejrzeniem GIST). W żadnym przypadku, na podstawie biopsji przedoperacyjnej, nie wykonywano oznaczenia CD117. Podstawową przyczyną niepowodzeń w przedoperacyjnej weryfikacji GIST jest jego rozwój śródścienny (trudności w pobraniu reprezentatywnego wycinka), umiejscowienie u części chorych w jelicie cienkim (trudności w dostępie endoskopowym), wykonywanie u części chorych (13%) pierwszej operacji w trybie ostrym z powodu objawów zapalenia otrzewnej, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

U blisko $\frac{3}{4}$ chorych (74%) możliwe jest wykonanie pierwszej operacji z zamiarem wyleczenia (R0 – mikroskopowo radykalnie – 51% i R1 – makroskopowo radykalnie – 23%), przeprowadzając resekcję żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub usuwając guz śródtrzewny/zaotrzewnowy w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. W przypadku GIST żołądka najczęściej (37%) wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka, rzadziej (23%) resekcją częściową lub totalną (13%). Nie wydaje się, aby rozległość resekcji żołądka miała znaczenie dla pojawienia się nawrotu nowotworu. Podobnie, kolejne reoperacje nawrotów GIST nie prowadzą do wyleczenia chorych, co szczególnie odnosi się w przypadku chorych obserwowanych długo (powyżej 2 lat). W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię.

W materiale CO-I w żadnym przypadku nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych z sąsiedztwa guza (np. krezki). W odróżnieniu od raków układu pokarmowego nie ma zatem potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego.

W czasie operacji szczególne znaczenie ma unikanie spowodowania uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, w czym wielu autorów upatruje przyczynę rozsiewu śródtrzewno-

wego prowadzącego do nieoperacyjnego *peritonitis sarcomatosa*. Samoistne pęknięcie guza nowotworowego, będące przyczyną operacji wykonywanej z reguły w trybie pilnym, jest uznane za niekorzystny czynnik rokowniczy.

Leczenie uzupełniające

W świetle obecnego stanu wiedzy leczenie uzupełniające u chorych na GIST nie ma zastosowania.

Leczenie paliatywne

Nieoperacyjny lub rozsiany GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię (CTH) i radioterapię (RTH). Rokowanie chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub przerzutami jest złe (mediana przeżycia poniżej 12 miesięcy). Najgorsze wyniki dotyczą chorych z rozsiewem śródtrzewnowym na tle niedrożności przewodu pokarmowego. Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej imatinibu. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozyny, lek celowany molekularnie, skutecznie zastosowany w przewlekłej białaczce szpikowej, *dermatofibrosarcoma protuberans* oraz GIST rozsianym i/lub nieoperacyjnym.

Wyniki dotychczasowych (łącznie 5) prospektywnych badań klinicznych I-III fazy w leczeniu imatinibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST wykazały:

- całkowita odpowiedź jest obserwowana rzadko (około 7%),
- najczęściej występuje odpowiedź częściowa (około 50%) i stabilizacja (około 36%),
- progresja jest stwierdzana rzadko (około 7%),
- odpowiedzi występują wcześniej w przerzutach śródtrzewnowych niż do wątroby,
- dla uzyskania odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów,
- wraz z wydłużeniem czasu leczenia wzrasta odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia i jednocześnie wzrasta odsetek progresji (7% przy medianie czasu leczenia poniżej 10 miesięcy i 23% przy medianie powyżej 17 miesięcy); kwestią dyskusji pozostaje długość leczenia imatinibem w przypadkach nieoperacyjnych/rozsianych GIST – obecnie przyjmuje się, że to jedyne skuteczne leczenie należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu ocenionej według kryteriów RECIST (nawet kilka lat), gdyż zaprzestanie leczenia imatinibem może powodować szybki nawrót choroby,
- działania niepożądane występują zwykle w stopniu 1 lub 2 według skali WHO i najczęściej obserwowanymi są: niedokrwistość – 88%, obrzęki (zwłaszcza oczodołów) – 67%*, osłabienie – 60%, biegunka – 50%*, nudności – 44%*, granulopenia – 32%, kurcze mięśniowe – 27%, wysypka skórna – 24%*; część objawów toksycznych (*) może ustępować samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia; znacznego stopnia niedokrwistość występuje rzadko (poniżej 15% chorych) i wymaga przetaczania krwi w warunkach szpitalnych.

Dowodem pośrednim skuteczności imatinibu w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjne i/lub rozsiane GIST jest fakt, że większość chorych (77-93%) we wszystkich badaniach żyje z zahamowaniem progresji i jest nadal leczona imatinibem.

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia imatinibem obejmują nieoperacyjne nawroty po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiew śródtrzewnowy oraz nieoperacyjne wznovy miejscowe potwierdzonego morfologicznie GIST z dodatnim barwieniem IHC na CD117 (Tabela IV).

Tabela IV. Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatinibem

- rozpoznanie patologiczne GIST,
- badanie immunohistochemiczne na CD117 dodatnie,
- wiek powyżej 18 lat,
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu KT lub MR,
- zmiany mierzalne w badaniu KT, (MR),
- stan sprawności 0-3 według WHO,
- zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego,
- uzyskanie pisemnej zgody chorego,
- przestrzeganie zasad GCP.

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatinibu doustnie 1 raz dziennie (przy progresji choroby dawkę należy zwiększyć do 800 mg – 2 razy 400mg i w przypadku toksyczności zmniejszyć do 600 mg – 2 razy dziennie 300 mg).

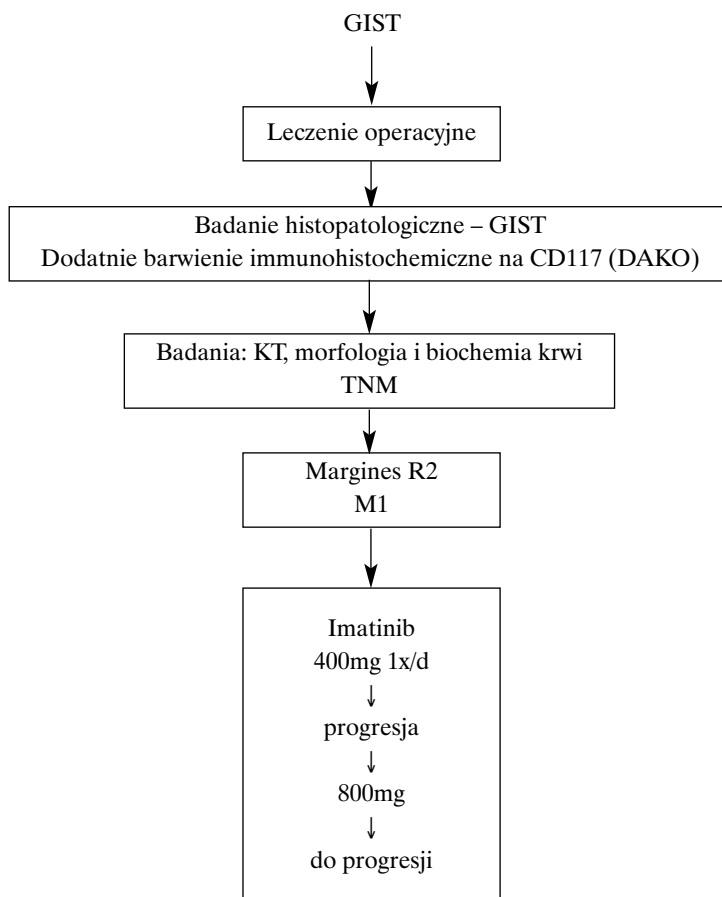
Przy braku dostępności pozytronowej emisyjnej tomografii (PET), będącej najczulszą metodą pozwalającą ocenić odpowiedź na leczenie imatinibem, jego skuteczność monitoruje się na podstawie badań KT lub MR jamy brzusznej z kontrastem wykonywanych co 2-3 miesiące. Kolejne badania (pierwsze – kilka dni przed rozpoczęciem leczenia) polegają na porównaniu wymiarów i gęstości wszystkich znalezionych zmian nowotworowych w analogicznych warstwach. U części chorych efekt następuje powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące) i pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (minimum) kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. Odpowiedź określa się na podstawie kryteriów RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) – ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych przy ocenie maksymalnie 5 zmian/narządów i maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo. Zmiany gęstości w ocenie skuteczności leczenia są obecnie przedmiotem badań.

Wobec wysokiej skuteczności paliatywnego leczenia imatinibem, każdy przypadek nawrotu już rozpoznanego GIST powinien być kwalifikowany do planowej reoperacji szczególnie rozważnie. Nie wydaje się słuszne wykonywanie u tych chorych rozległych resekcji wielonarządowych, zagrażających powikłaniami pooperacyjnymi i prowadzących niejednokrotnie do „kalectwa pokarmowego”. Jak wynika z przedstawionych doświadczeń, kolejne reoperacje nie zwiększają szansy wyleczenia chorego. Być może, wprowadzenie przedoperacyjnego leczenia imatinibem sprowadzi nawroty nowotworu granicznie nieoperacyjne, na skutek częściowej regresji, do zmian operacyjnych. Odsetek częściowych odpowiedzi (PR) i stabilizacji (SD) jest wysoki (łącznie ponad 80%), natomiast niewielki jest odsetek całkowitych odpowiedzi. Sugeruje to możliwość radykalizacji leczenia (leczenie chirurgiczne) chorych, u których obserwuje się początkowo częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych ocenach dalszej odpowiedzi na leczenie imatinibem (stabilizacja podczas 4 miesięcy) w przypadku ich resekcyjności. Możliwość taką należy uwzględnić w procesie monitorowania chorych leczonych imatinibem.

Rycina 3. Postęp w zasadach postępowania u chorych na mięsaki przewodu pokarmowego



Rycina 4. Proponowany algorytm postępowania u chorych na GIST



Piśmiennictwo

- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i wsp. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
- DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI 571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831-839.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33: 459-465.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kinblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
- Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdunger E i wsp. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Cancer* 2002, 38 (supl 5): S19-S27.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal tumors: a review. *Human Pathology* 2002; 33: 478-483.
- Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A i wsp. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-389.
- Ruka W, Falkowski S, Grzesiakowska U i wsp. The partial response of lung metastases arising from dermatofibrosarcoma after one month of imatinib therapy – a case report. *Nowotwory* 2003, 52: 120-122.

Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej

Włodzimierz Ruka, Wirginiusz Dziewirski, Piotr Rutkowski, Paweł Piotrowski

Epidemiologia i etiologia

Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej (MPZ) stanowią około 15% wszystkich rejestrowanych rocznie nowych zachorowań na mięsaki tkanek miękkich (MTM), co odpowiada około 135 zachorowaniom. Średni wiek wynosi 60 lat (przełom 6. i 7. dekady życia). Zachorowania występują częściej u kobiet (ponad 60%, z medianą wieku 51 lat) niż u mężczyzn (poniżej 40%, z medianą wieku 45 lat).

Etiologia większości MPZ nie jest znana. Zachorowania u większości chorych występują sporadycznie. Niektóre czynniki ryzyka MTM odgrywają analogiczną rolę w MPZ i są to:

- czynniki środowiskowe (napromienianie miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej, co jest wyjątkowo rzadkim czynnikiem ryzyka),
- choroby uwarunkowane genetycznie (np.: zespół Li-Fraumeni, choroba van Recklinghausena (*neurofibromatosis* NF1), zespół Gardenera, zespół Wernera).

Patomorfologia

Biorąc pod uwagę najnowsze osiągnięcia patologii (np. zdefiniowanie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego) trudno jest z pewnością podać najczęstsze typy mięsaków występujące w tej okolicy. Do czasu uzyskania potwierdzonych danych w przyszłości publikowanych w doniesieniach można przyjąć, że najczęstszymi są:

- tłuszczakomięsaki (*liposarcoma*),
- mięsaki pochodzenia nerwowego (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*; MPNST – daw. łac. *schwannoma*, *neurofibrosarcoma*),
- nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor*; GIST),
- mięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*).

Diagnostyka

Charakterystyka kliniczna

Najczęstszym (40-60%) objawem jest uporczywy, rozlany ból jamy brzusznej i okolic lędźwiowych. Może pojawiać się na wiele miesięcy przed ujawnieniem patologicznej masy (rozpoznanie nowotworu) przestrzeni zaotrzewnowej i u wielu tych chorych jest powodem wielomiesięcznego, błędnego leczenia zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa. Bóle mają charakter stały, są niespecyficzne (charakter uciskający lub opasujący, czasami promieniujący do kończyny dolnej po stronie umiejscowienia). Prowadzi to do sytuacji, w której u ponad połowy chorych w chwili przyjęcia do leczenia wyczuwalny jest guz w badaniu przedmiotowym jamy brzusznej. Inne objawy wynikają z ucisku na sąsiednie nerwy i naczynia z sąsiedztwa w wyniku rozprężającego (nie naciekającego) wzrostu nowotworu i mają charakter zaburzeń czucia i/lub osłabienia siły mięśniowej oraz asymetrycznych obrzęków i nietypowego poszerzenia żył powierzchownych (kończyny, pachwiny, krocz, podbrzusze), co wskazuje na niewydolność odpływu żylnego lub chłonnego (Rycina 5).

Czynniki rokownicze

Wskaźniki 5-letnie przeżycia chorych na MPZ wynoszą 28-58%. Niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: wysoki stopień złośliwości histologicznej i niedostateczne leczenie chirurgiczne. W materiale CO-I w Warszawie uzyskano 32% 5-letnich przeżyć całkowitych i 23% 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu. Parametrami mającymi istotny wpływ na mniejsze ryzyko zgonu i ryzyko nawrotu w analizie wieloczynnikowej były: niski (G1) stopień złośliwości histologicznej i pochodzenie nerwowe mięsaka (MPNST).

Różnicowanie

Rozpoznanie różnicowe nowotworów przestrzeni zaotrzewnowej obejmuje pierwotne nowotwory złośliwe nerki, nadnercza, jądra, jajnika oraz chłoniaki. Pomocne może być badanie poziomu markerów surowiczych (gonadotropina i alfa-fetoproteina).

Badania obrazowe

Podstawowym badaniem z wyboru jest wykonanie spiralnej komputerowej tomografii (KT) z kontrastem jamy brzusznej i miednicy (Rycina 5). Celem tego badania jest:

- ustalenie narządu (miejsca) pochodzenia nowotworu,
- ocena odsetka samoistnej martwicy nowotworu (pośrednie kryterium złośliwości klinicznej),
- ocena wydolności i funkcji obu nerek (u około 40% chorych konieczne jest wykonanie nefrektomii),
- określenie rozległości nacieku nowotworowego.

W dotychczasowych badaniach nie wykazano przewagi badania magnetycznym rezonansem (MR) nad KT w diagnostyce zmian zaotrzewnowych, chociaż na jego podstawie można sugerować istnienie dodatkowych elementów. Dodatkowymi (nie zawsze niezbędnymi) parametrami choroby, które można ocenić w badaniu MR są:

- położenie nowotworu w stosunku do wątroby, nerek, trzustki (obrazy T-1 zależne),
- różnicowanie nacieku mięśni i kości w bezpośrednim sąsiedztwie (obrazy T-2 zależne),
- zajęcie dużych naczyń,
- odpowiedź nowotworu na ewentualne leczenie przedoperacyjne.

Należy stanowczo podkreślić, że domniemana rozległość nacieku uwidocznioma w badaniu MR nie powinna być podstawą do wykluczenia operacji chorego.

W celu określenia zaawansowania choroby konieczne jest wykonanie rentgenogramu (RTG) klatki piersiowej w obu projekcjach.

Ocena stopnia zaawansowania

System TNM jest rzadko używany, ponieważ w większości (ponad 90%) występują mięsaki o średnicy powyżej 5 cm, a stopień złośliwości histologicznej nie jest znany przed wykonaniem operacji i nie jest potrzebny do podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne (ogólne zasady – Tabela V) jest podstawową i jedyną metodą dającą szansę wyleczenia chorych. Operacja z intencją wyleczenia powinna być wykonana w makro- i mikroskopowo radykalnych granicach, co oznacza margines prawidłowych tkanek powyżej 1 mm grubości.

W większości przypadków operację rozpoczyna się od cięcia pośrodkowego (od wyrostka mieczykowatego do spojenia łonowego), szczególnie w przypadkach operacji nagłych. W przypadkach umiejscowienia w górnej części przestrzeni zaotrzewnowej (powyżej naczyń nerkowych) wykonuje się niekiedy cięcie piersiowo-brzuszne, w ułożeniu chorego na zdrowym boku. W umiejscowieniu w miednicy (w tym, mniejszej) zalecane jest stosowanie cięcia brzuszno-udowego (dostęp zaotrzewnowy z tzw. cięcia Karakousisa). Palpacyjnie bada się jamę brzuszną (obecność przerzutów w wątrobie i wszczepów śródtrzewnowych). Następnie ocenia się możliwość usunięcia guza w granicach makroskopowo zdrowych tkanek. Najczęstszą przyczyną odstąpienia od operacji jest naciek aorty, żyły głównej dolnej, żyły wrotnej, naczyń kręzkowych górnych i pnia trzewnego oraz przekraczanie linii pośrodkowej ciała (rzadziej – naciek dwunastnicy, głowy trzustki, wątroby i odnóg przepony w umiejscowieniu MPZ w górnej części przestrzeni zaotrzewnowej). Niepoliczalne wszczepy do otrzewnej

(*peritonitis sarcomatosa*) są przeciwskazaniem do prób wycięcia ogniska pierwotnego mięsaka (tzw. operacji cyto-redukcyjnej).

Najbardziej pożądana jest resekcja blokowa (w jednym bloku z nacieczonymi narządami), co jest możliwe u 53-83% chorych. Najczęściej z nowotworem usuwane są: nerki/nadnercza (46% chorych), jelito grube – hemikolektomia prawo- lub lewostronna (24%), część trzustki (15%) i śledziona (10%). MPZ naciekają w sposób rozprężający, ale ze względu na towarzyszący im odczyn desmoplastyczny należy często usuwać najbliższe leżące narządy w celu śródoperacyjnej radykalności makroskopowej. Resekcja blokowa MPZ z nacieczonymi w sąsiedztwie narządami nie upośledza przeżyć chorych.

Tabela V. Zasady chirurgicznego leczenia MPZ

- po otwarciu jamy brzusznej palpacja narządów w poszukiwaniu rozsiewu (przerzutów),
- ocena możliwości wykonania radykalnego wycięcia,
- wykonanie resekcji blokowej z innymi narządami (jeżeli konieczna),
- żyła główna dolna poniżej nerek może być podwiązana,
- ubytki żyły głównej powyżej nerek muszą być rekonstruowane.

Stwierdzenie nacieku żyły głównej dolnej w badaniach obrazowych wymaga specjalnej analizy, ponieważ z jej ściany może rozwijać się część operowanych przypadków *leiomyosarcoma*. W odcinku poniżej odejścia żył nerkowych żyłę główną dolną można wyciąć lub podwiązać bez poważnych powikłań. Ubytki w górnej części (powyżej odejścia żył nerkowych) wymagają rekonstrukcji żyły głównej dolnej.

Podobnie jak i w przypadkach innych lokalizacji MTM, przerzuty do węzłów chłonnych występują wyjątkowo rzadko i nie ma potrzeby wykonywania limfadenektomii przestrzeni zaotrzewnowej jednocześnie z wycięciem MPZ.

Przerzuty do odległych narządów występują rzadko. Wznovy miejscowe są najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia. U ponad połowy z tych chorych podczas powtórnej operacji można wykonać radykalne wycięcie nawrotu mięsaka, co wiąże się z wydłużeniem przeżyć w porównaniu z chorymi leczonymi paliatywnie.

Nieradykalne makroskopowo wycięcie MPZ (ogniska pierwotnego lub wznowy) nie wydłuża przeżyć chorych w porównaniu z chorymi poddanymi tylko laparotomii i biopsji diagnostycznej. U niektórych z tych chorych, dla poprawy jakości życia, wykonuje się zabiegi odbarczające układ moczowy (np. nefrostomia), omijające zespolenia przy niedrożności przewodu pokarmowego i neurolizy w przypadkach silnych dolegliwości bólowych.

Leczenie uzupełniające

Brak jest wyników badań prospektywnych, które wskazywałyby na zmniejszenie częstości wznów miejscowych w MPZ w wyniku teloradioterapii uzupełniającej (przedoperacyjna, pooperacyjna) radykalne leczenie operacyjne. Dlatego zastosowanie pooperacyjnej radioterapii (RTH) jest postępowaniem eksperymentalnym. Nieudowodnione korzyści należy krytycznie porównać z możliwością wystąpienia powikłań popromiennych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego (np. przewlekłych i trudnych do leczenia stanów zapalnych jelit, podniedrożności przewodu pokarmowego).

Nieco bardziej zachęcających wyników możemy spodziewać się po zastosowaniu łącznym napromieniania z zewnątrz (ang. *external-beam radiotherapy*; EBRT) i śródoperacyjnego

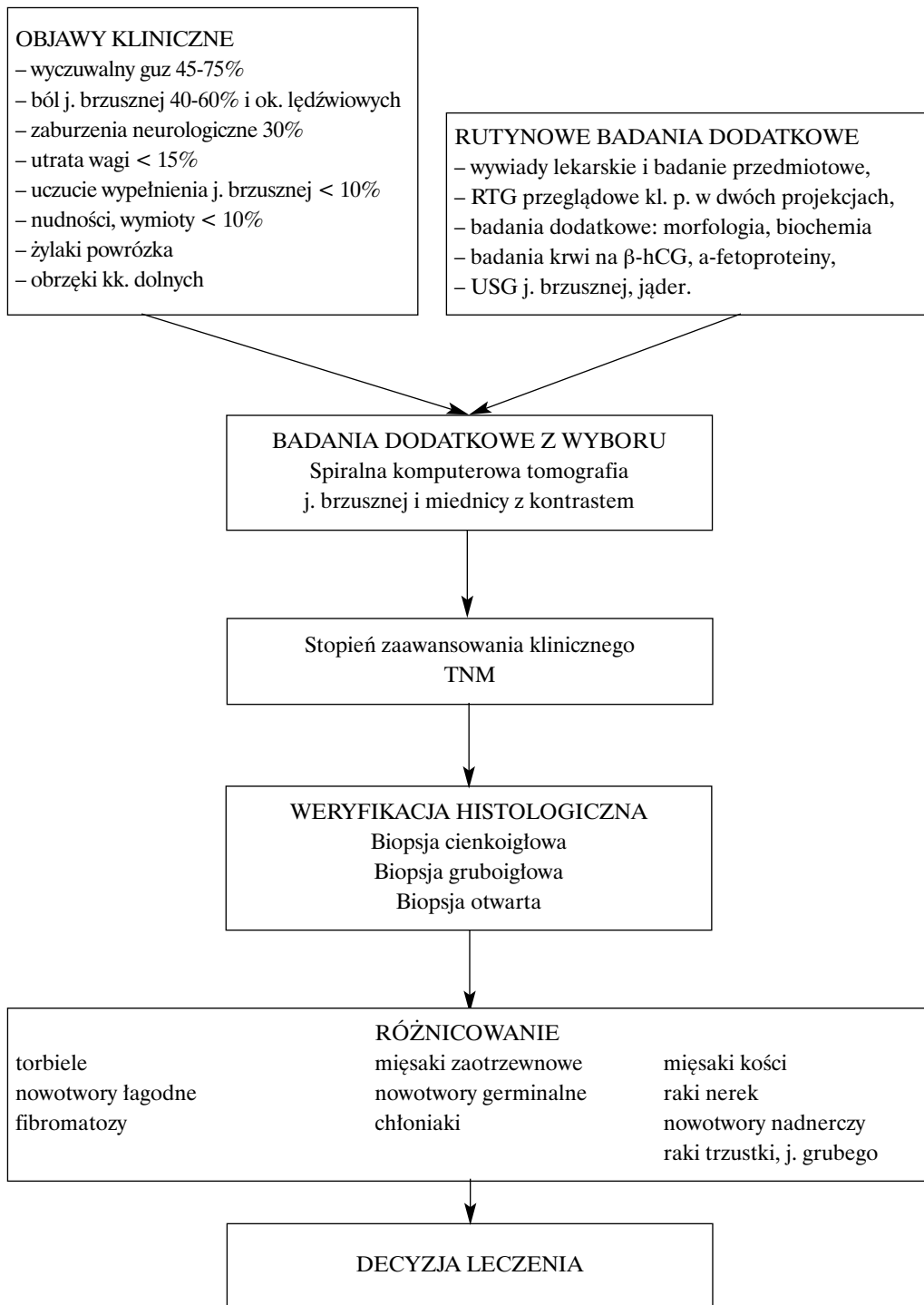
(ang. *intraoperative radiotherapy*; IORT). W jedynym prospektywnym badaniu klinicznym u chorych operowanych radykalnie stosowano IORT (20 Gy) i EBRT (35-40 Gy) lub tylko pooperacyjnie EBRT (50-55 Gy) i stwierdzono podobne przeżycia całkowite oraz rzadsze występowanie wznów miejscowych w grupie napromienianej śródoperacyjnie. Ponadto w grupie z IORT obserwowano znacząco mniejszy odsetek powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nierandomizowanych i retrospektywnych.

Rola chemioterapii (CTH) uzupełniającej pozostaje nieustalona. Wyniki dotychczasowych badań sugerują pogorszenie przeżyć chorych poddawanych CTH, co może wynikać z efektu synergii obciążeń leczenia chirurgicznego (np. resekcje wielonarządowe), powikłań po RTH i CTH. Uzupełniające stosowanie CTH w MPZ nie jest zalecane.

Leczenie paliatywne

W przypadku wznowy miejscowej w pierwszej kolejności należy rozważyć możliwość powtórnego leczenia chirurgicznego. W sytuacji, gdy nie można przeprowadzić resekcji wznowy oraz u chorych ze stadium uogólnienia, postępowanie zależy od zaawansowania i występowania objawów związanych z nowotworem (analogicznie do zasad paliatywnego leczenia przedstawionego w przypadku mięsaków tkanek miękkich).

Rycina 5. Schemat postępowania diagnostycznego w mięsakach w przestrzeni zaotrzewnowej



Piśmiennictwo

- Alvarenga JC, Ball ABS, Fischer C i wsp. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 1991; 78: 912-916.
- Brennan MF, Casper EF, Harrison LB. Soft tissue sarcoma. W: Devita VT, Hellman S, Rosenberg RA (red.). *Cancer: Principles and Practise of Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 1769-1788.
- Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T. Results of multimodality therapy of resectable soft tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985; 97: 316-325.
- Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355-365.
- Singer S, Corson J, Demetri GD i wsp. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995; 221: 185-195.
- Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW i wsp. Intraoperative electron beam radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: results of a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* 1993; 128: 402-407.