

Pomen prvega kirurškega posega pri bolnikih s sarkomi

Darja Eržen

Povzetek

Sarkomi so redke bolezni, zato se zdravniki, ki se s tem področjem posebej ne ukvarjajo, z njimi redko srečujejo. Kirurgija je glavni in dostikrat tudi edini način zdravljenja. Neustrezen prvi kirurški poseg lahko poslabša prognozo bolnikov s sarkomi.

V prispevku so opisane nekatere značilnosti sarkomov; poudarek je na sarkomih mehkih tkiv. Opisani so prognostični dejavniki, klinična slika, diagnoza in kirurško zdravljenje. S podatki iz literature in z našimi podatki je prikazan pomen prvega kirurškega posega za bolnike s sarkomi.

Uvod

Sarkomi so heterogena skupina redkih malignih tumorjev, ki praviloma vzniknejo iz mezoderma. Delimo jih na mehko tkivne oz. maligne tumorje mehkih tkiv (ti predstavljajo 1 % vseh malignih tumorjev pri odraslih) in kostne. Razmerje med mehko tkivnimi in kostnimi je 4 : 1. Histološko obstaja več kot 50 tipov in podtipov malignih mezenhimskih tumorjev. Njihovi najpogostejši histološki tipi pri naših bolnikih so prikazani na diagramu 1. Problem pri tej patologiji je, da je veliko tudi benignih mezenhimskih tumorjev (razmerje med benignimi in malignimi tumorji je 100 : 1) ter tudi kar precej mejno malignih tumorjev. Žal je veliko možnosti, da klinik in tudi patolog ne ločita benignih od malignih. Število sarkomov v Sloveniji po letih in njihova lokalizacija sta prikazana na diagramih 2 in 3.

PERIFERNI	RETROPERITONEJ
• maligni fibrozni histiocitom (MFH) (28%)	• leiomiosarkom (34%)
• liposarkom (18%)	• liposarkom (26%)
• sinovijski (10%)	• schwanom (11%)
• leiomiosarkom (9%)	• MFH (6%)
• neklasificiran (7%)	• fibromatoza (6%)
• ostali (28%)	• neklasificiran (3%)
	• ostali (14%)

Diagram 1. Pogostost histoloških tipov mehko tkivnih sarkomov pri bolnikih, operiranih na OI v letih 1975 do 2000.

V naslednjem prispevku se bom omejila predvsem na sarkome mehkih tkiv, čeprav vse povedano večinoma velja tudi za kostne.

Naravni potek bolezni

Sarkomi v nasprotju s karcinomi sprva rastejo **ekspanzivno** v smeri manjšega odpora (1). Resna ovira za njihovo širjenje so mišične in kostne ovojnice. Med rastjo nastane med njimi

	Mehko tkivni	Kostni
1983 -1997	61/leto	14/leto
1993 -1997	82/leto	
1997	85	17
1998	95	21
1999	87	25
2000	104	16
2001	97	18
2002	110	12

Diagram 2. Število bolnikov s sarkomi v Sloveniji po letih.

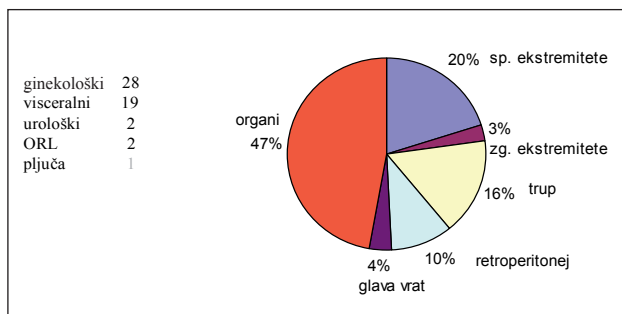


Diagram 3. Prikaz lokalizacije 110 mehko tkivnih sarkomov iz leta 2002.

in okolnim tkivom **lažna ovojnica (pseudokapsula)**, ki je sestavljena iz tumorskih celic, reaktivnih celic organizma in komprimiranih celic sosednjih tkiv. Hkrati se lahko pojavijo v bolj ali manj neposredni bližini tumorja **satelitski zasevki**. Teh je več pri visokomalignih tumorjih.

V naslednji fazi tumor predre mišično ovojnico in uniči sosednje organe (kosti, velike žile, živce in parenhimske organe). Naravni potek pomeni napredovanje do bolnikove smrti zaradi razvoja in/ali lokalnega razraščanja tumorja z razpadanjem, krvavitvijo, okužbo, splošno intoksikacijo, kompresijo in uničenjem sosednjih organov.

Sarkomi mehkih tkiv praviloma **zasevajo** hematogeno, redko (manj kot 10 %) limfogeno. Pljuča so prizadeta najpogosteje, redkeje drugi organi (oddaljena mehka tkiva, jetra, koža). Zasevki v bezgavkah imajo skoraj enako slabo napoved poteka razvoja kot oddaljeni zasevki.

Prognostični dejavniki

Na potek bolezni vplivajo naslednji dejavniki: stopnja malignosti tumorja (gradus), razširjenost bolezni, velikost tumorja, lokalizacija in naše vmešavanje v potek bolezni, tj. kirurško zdravljenje in diagnostika (diagram 4).

DEJAVNIK	PROGNOZA	
	DOBRA	SLABA
stopnja malignosti	nizka	visoka
velikost tumorja	<5cm	>5cm
lokalizacija	povrhna	globoka
	periferna	centralna
resekcijski robovi	brez tumorskih	s tumorskimi
	celic	celicami
zasevki	jih ni	so

Diagram 4. Prognostični dejavniki pri sarkomih mehkih tkiv.

Stopnja malignosti (ta govori o diferenciranosti tumorja) ostaja najpomembnejši prognostični dejavnik. Patologi jo določijo na podlagi stopnje celularnosti, diferenciacije, pleomorfizma, nekroz in števila mitoz. Metastatski potencial (zmožnost zasevanja) je pri nizkomalignih 5 % do 10 %, pri visokomalignih pa kar 50 % do 60 % (2). Stopnja malignosti je pomembnejša od histološkega tipa tumorja, vedeti pa je treba, da je npr. visokomalignih liposarkomov malo, sinovijski pa so večinoma taki.

Razširjenost bolezni: prisotnost oddaljenih zasevkov ob diagnozi večinoma napoveduje naglo smrt.

Velikost tumorja: večji tumorji imajo slabšo prognozo kot manjši ob enaki biologiji.

Lokalizacija: osrednje ležeči imajo slabšo prognozo kot tisti na periferiji; prav tako imajo globoko ležeči tumorji slabšo prognozo kot tisti, ki ležijo na površju.

Glede na lokalizacijo ločimo sarkome na dve skupini (3):

- okončine in povrhnji trup: glavni vzrok smrti pri teh bolnikih so **oddaljeni zasevki**; 2/3 relapsov se pojavi v prvih dveh letih;
- retroperitonej, glava-vrat, visceralni (gastrointestinalni, genitourinarni, ginekološki), intratorakalni: glavni vzrok smrti pri teh bolnikih je **lokalna bolezen**, število relapsov se s časom ne zmanjša.

Naše vmešavanje v potek bolezni (resekcijski robovi): pomembno je predvsem prvo, praviloma kirurško zdravljenje. Ustrezen kirurški poseg, kar pomeni odstranitev tumorja v bloku (v enem kosu) z vsemi satelitskimi zasevki vred, brez kontaminacije operacijske votline s tumorskimi celicami, lahko proces napredovanja bolezni povsem prekine. Neustrezen poseg (vzorčni primer je večkratna incizija domnevnega hematoma) pa razširi območje primarnega tumorja in lahko pospeši razsoj. Če je bil tumor v celoti odstranjen, je pomembno, ali so v resekcijskih robovih tumorske celice (pozitivni robovi) ali ne (negativni robovi). Stopnja malignosti in velikost vplivata na zgodnjo smrtnost, medtem ko resekcijski robovi vplivajo na pozno smrtnost.

Klinična slika

Sarkomi mehkih tkiv se kažejo kot različno dolgo rastoča bula, bolj ali manj dobro omejena, ki praviloma ne povzročajo težav (sliki 1 in 2). Bolniki jo pogosto povezujejo z udarcem. Tumorji na distalnih delih okončin so ob odkritju praviloma majhni, medtem ko so tumorji na proksimalnih delih okončin in retroperitoneju lahko zelo veliki. Včasih prisotna spontana bolečina nakazuje hitro rast in s tem slabšo napoved poteka bolezni. Visokomaligni sarkomi rastejo hitreje kot nizkomaligni. Z napredovanjem tumorja se pojavijo simptomi in znaki prizadetosti sosednjih struktur.



Slika 1. Bolnica s sarkomom na stegnu.



Slika 2. Bolnik z obsežnim sarkomom v retroperitoneju

Diagnoza

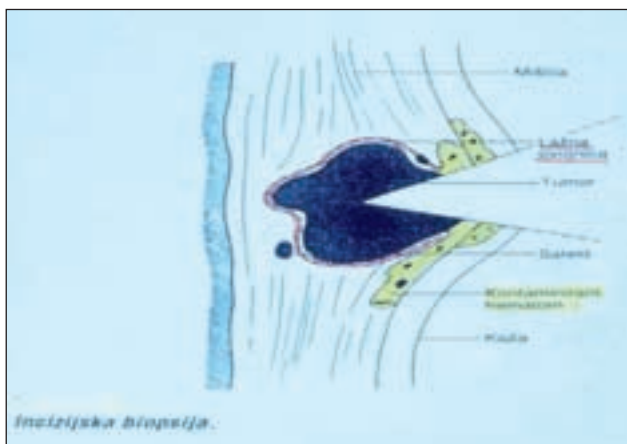
Zanesljivih kliničnih znakov, ki bi ločili benigno bulo od maligne, ni. Zato je treba postaviti diagnozo pri vsakem tumorju, ki vztraja ali celo raste, po možnosti brez odprte biopsije. Prvi ukrep je aspiracijska biopsija s tanko iglo oziroma **citološka punkcija**. To opravijo citologi pri dobro tipnih povrhnjih tumorjih na slepo, pri globokih in slabo tipnih pa pod ultrazvočnim nadzorom. V zadnjem času je možna tudi punkcija pod CT-jem.

Pred vsakim nadaljnjim ukrepom pa je potrebna **slikovna diagnostika**, in sicer je treba določiti lokalno razširjenost bolezni in iskati oddaljene zasevke. Te (najpogosteje pljuča) iščemo z nativnim rentgenom pljuč, pri visokomalignih sarkomih pa je dobro opraviti še računalniško tomografijo (CT) pljuč. Največ podatkov o lokalni razširjenosti bolezni nam dasta CT s kontrastom in jedrska magnetna resonanca (MRI). Za tumorje v retroperitoneju je navadno dovolj CT, za tumorje za udih pa dobimo več podatkov z MRI.

Biopsija

Če citolog na podlagi tankoigelne biopsije ne more postaviti diagnoze, se odločimo za biopsijo, bodisi debeloigelno bodisi kirurško, ali pa celo za dokončen kirurški poseg. **Biopsijo naj opravi kirurg, ki bo opravil dokončni operativni poseg.** Slabo načrtovana biopsija namreč močno oteži ali celo onemogoči dober dokončni kirurški poseg. Enako velja

tudi za biopsijo z debelo iglo. Rez za biopsijo na udih naj bo vzdolžen. Biopsija mora biti namreč zastavljena tako, da lahko pri dokončnem operativnem posegu v bloku odstranimo bioptično brazgotino z vsem potencialno s tumorskimi celicami kontaminiranim območjem (slika 3). Če to ni mogoče, je bolje narediti dokončen operativni poseg.



Slika 3. Incizijska biopsija.

Zdravljenje

Zdravljenje sarkomov mehkih tkiv je multidisciplinarno (kirurgija, radioterapija, zdravljenje z zdravili); navadno ga načrtujemo na sarkomskem konziliju. Vendar pa je za prognozo teh bolnikov bistveno prvo zdravljenje, kjer ima kirurgija odločilno vlogo. Onkološko slabe kirurgije ne more popraviti še tako dobra radioterapija in/ali kemoterapija.

Kirurško zdravljenje sarkomov mehkih tkiv

Temeljno pravilo pri kirurgiji sarkomov je, da **kirurg med operacijo ne sme neposredno videti površine tumorja, še manj pa ga sme odpreti**. Ustrezna resekcija je torej taka, da odstranimo tumor v bloku (enem kosu) s tako širokim varnostnim plaščem zdravega tkiva v vseh smereh, da nikjer v resekcijskih robovih ni malignih celic. Varnostni plašč mora biti pri visokomalignih sarkomih širši, tako da v bloku odstranimo tudi vse satelitske zasevke. Če je bila pred tem narejena biopsija, je treba v bloku odstraniti tudi bioptično brazgotino z vsem potencialno s tumorskimi celicami kontaminiranim območjem. Pri površno ležečih tumorjih je to sorazmerno lahko, pri globoko ležečih pa težko, včasih celo nemogoče. Operativni poseg je tako kompromis med želeno radikalnostjo operacije in ohranitvijo funkcije.

Po onkoloških principih razvrščamo kirurške posege v štiri skupine (slika 4)

- 1. Intralezijske ekscizije** (zmanjševalne operacije); ostanejo makroskopski ostanki tumorja. Take operacije so izključno paliativne.
- 2. Marginalne ekscizije** (enukleacije, totalne ekstirpacije): tumor je sicer makroskopsko odstranjen v celoti, ostanejo pa vsi sateliti in tumorske celice psevdokapsule. Patologi praviloma najdejo tumorske celice v resekcijski ploskvi.
- 3. Široke resekcije** (resekcije z varnostnim robom): tumor je odstranjen s primerno širokim plaščem zdravega tkiva v vseh smereh, tako da nikjer v resekcijskih robovih ni

tumorskih celic. V bloku so odstranjeni tudi vsi bližnji satelitski zasevki. Teoretično lahko ostane le kak oddaljen satelitski zasevek.

- 4. Radikalne resekcije:** odstranitev tumorja z vso mišično ložo (kompartiment), v kateri je tumor nastal. Resekcija poteka skozi zdravo tkivo sosednjih lož. Odstranjeni so tudi oddaljeni satelitski zasevki.

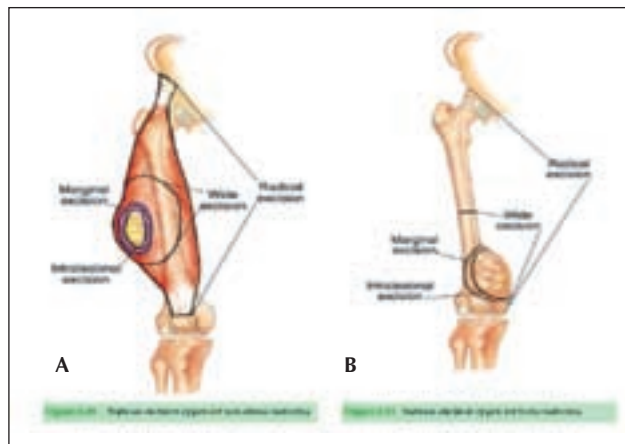
Ustrezni operaciji sta radikalna in široka resekcija. Pri široki resekciji je dostikrat potrebno še obsevanje za boljši lokalni nadzor bolezni.

Na udih je alternativna metoda resekciji amputacija. Uporabljamo jo le, kadar z ohranitveno operacijo in dodatnim obsevanjem in/ali kemoterapijo ne moremo ohraniti uda z zadovoljivo funkcijo. Vedeti pa moramo, da amputacija sama po sebi še ne pomeni radikalnosti. Razvrščamo jih namreč po istih principih kot resekcije.

V težavnih anatomskih razmerah in v bližini vitalnih struktur se moramo zadovoljiti z marginalno resekcijo. Pri tem moramo vedeti, da jo tanka plast fascije enakovredna debelejši plasti maščobnega ali mišičnega tkiva.

Širok varnostni plašč sorazmerno lahko dosežemo pri površnih tumorjih, mnogo težje pa je pri globokih in v za kirurga nenavadnih območjih ter v bližini vitalnih struktur. V retroperitoneju je dostikrat treba v bloku odstraniti sosednje organe (npr. del širokega črevesa, ledvica, nadledvičnica, vranica, rep trebušne slinavke na levi strani). Praviloma gre za dolgotrajne posege, stopnja operabilnosti pa je pri težavnih lokalizacijah premosorazmerna z izkušnjami kirurga, njegovo potrpežljivostjo in vzdržljivostjo.(4)

Potrebno je dobro sodelovanje z anesteziisti oz. intenzivisti pred operacijo, med njo in po njej ter s patologi (zamrzli rez med operacijo, pregled robov). Po odstranitvi tumorja dostikrat ostane velika defekt in je potrebna rekonstrukcija, zato dobro sodelujemo s kirurgi drugih specialnosti (plastični-mi kirurgi, ortopedi, kardiovaskularni kirurgi, urologi ...).



Slika 4. Tipi resekcij pri sarkomih A. mehkih tkiv, B. kostni.

Vpliv prvega kirurškega posega pri bolnikih s sarkomi

Ker so sarkomi redke bolezni, imamo večino podatkov z nerandomiziranih raziskav, večinoma iz ene institucije. Kar se tiče kirurgije, je edina prospektivna randomizirana raziskava iz 80. let prejšnjega stoletja primerjala ud ohranjajočo kirurgijo z amputacijo pri sarkomih na udih (Rosenberg) in ni ugotovila razlik v preživetju (5).

Švedi so ugotovili, da je bilo pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zunaj centra, trikrat več lokalnih recidivov kot pri tistih, zdravljenih v sarkomskem centru (6). Zato so v 70. letih ustanovili sarkomski center in uvedli naslednja priporočila:

V sarkomski center spadajo pred kakršnim koli kirurškim posegom, vključno z biopsijo, vsi bolniki:

- s tumorji, večjimi od 5 centimetrov,
- z globokomi tumorji,
- kako drugače sumljivimi tumorji.

Pred tem je bila v sarkomski center poslana le tretjina bolnikov s sarkomi pred kakršnim koli kirurškim posegom, pozneje (v 90. letih) pa kar štiri petine (7).

V Franciji so v dveh pokrajinah pregledali kakovost kirurgije bolnikov s sarkomi (8). Splošni kirurgi so operirali 21 % teh bolnikov, abdominalni kirurgi 27 %, ortopedi 33 % in sarkomski kirurgi 19 %. Resekcija R0 (brez makro- in mikroskopskega ostanka tumorja) je bila narejena le v 26 %, resekcija R1 (mikroskopski ostanek tumorja) v 29 % in resekcija R2 kar v 45 %. (Resekcija R0 je pri sarkomih radikalna ali široka, v težavnih anatomskih razmerah pa široka in le mestoma marginalna z negativnimi robovi.) Če pogledamo resekcije R2 (to je tiste, kjer je makroskopski ostanek tumorja) glede na institucijo, kjer so bili operirani, je bilo kar 61 % teh bolnikov operiranih v zasebnih in splošnih bolnicah ter 27 % v univerzitetnih klinikah in onkoloških centrih. Če pogledamo resekcije R2 še glede na profil kirurga, so sarkomski kirurgi opravili le 11 % takih resekcij, ortopedi 45 %, splošni kirurgi 55 %, abdominalni kirurgi pa kar 64 %.

Da lahko tudi biopsija vpliva na potek bolezni, je dokazal Mankin (9). 597 biopsij pri malignih mezenhimskih tumorjih (235 mehko tkivnih in 362 kostnih) so naredili v 21 institucijah v ZDA. 315 biopsij je bilo narejenih v sarkomskih centrih, 382 pa v drugih ustanovah. Napak v diagnozi je bilo 12,3 % v sarkomskih centrih in 27,4 % v drugih ustanovah. Biopsija je bila nereprezentativna ali tehnično slaba v 3,5 % v prvih in v 13,9 % v drugih. Do sprememb v načrtu zdravljenja je prišlo v 4,1 %, če je bila biopsija narejena v sarkomskem centru, in kar v 36,3 %, če je bila narejena v drugi ustanovi. Izid bolezni je bil slabši zaradi biopsije, če bila ta narejena v sarkomskem centru, v 3,5 % in kar v 17,4 %, če je bila narejena v drugi ustanovi ($p < 0,00001$).

Po nenačrtovanih operacijah v drugih ustanovah se v sarkomskih centrih praviloma odločamo za ponovne operacije. Odstotek rezidualne bolezni po takih operacijah se giblje od 24 do 63 % (10-13).

Primerjava bolnikov s primarnimi retroperitonealnimi sarkomi je pokazala, da je izid bolezni boljši, če so bolniki operirani v centru, ki ima s tem več izkušenj. Tako so primerjali 107 bolnikov, ki so bili operirani v enem večjem centru (Memorial Sloan-Kettering cancer Center iz New Yorka) z 124 bolniki, ki so bili operirani v več manjših centrih po Nizozemski (14). Petletno preživetje je bilo 55-odstotno v večjem centru in 43-odstotno v skupini manjših centrov ($p = 0,02$). V manjših centrih tumor večkrat ni bil popolnoma odstranjen kot v večjem centru (33 % vs. 16 %, $p = 0,02$). Največjo korist od operacije v večjem centru so imeli bolniki z nizkomalignimi sarkomi, ki so bili popolnoma odstranjeni. Petletno preživetje teh je bilo 89-odstotno, če so bili operirani v večjem centru, in le 68-odstotno, če so bili operirani v manjših centrih ($p = 0,001$).

Kaj kažejo naši rezultati

V letih 1975 do 2005 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani operiranih 125 bolnikov z lokaliziranimi retroperitonealnimi sarkomi. Od teh jih je bilo 73 prvič operiranih na Onkološkem inštitutu, drugi so bili pred tem že operirani drugje. Od teh jih je 29 imelo reziduom v retroperitoneju, 23 pa že recidiv.

Pri bolnikih, kjer je uspela resekcija R0 ($n = 72$), je bilo 5- in 10-letno preživetje 75-odstotno in 65-odstotno, pri bolnikih, kjer je bila resekcija R1 ($n = 47$), pa le 25-odstotno in 7-odstotno. 5- in 10-letno preživetje bolnikov z resekcijo R0 je bilo 84-odstotno in 75-odstotno, če so bili na OI operirani prvič (primarni, $n = 42$), 48-odstotno in 48-odstotno, če so prišli z reziduomom (rezidualni, $n = 18$), in 82-odstotno in 52-odstotno, če so prišli že z recidivom (recidivni, $n = 12$) ($p = 0,004$). V skupini, kjer je bila narejena resekcija R0 in so bili sarkomi nizkomaligni (stopnja malignosti 1), so vsi bolniki s primarnimi sarkomi ($n = 21$) živi, pri rezidualnih je živih 5 bolnikov od 8, pri recidivnih pa le dva od štirih (15,16).

Sklep

Kirurgija ima pri sarkomih odločilno vlogo. Ker lahko prvi neustrezní kirurški poseg poslabša bolnikovo prognozo, in ker gre za redke bolezni, mislim, da je smiselno te bolnike obravnavati v enem centru. Smiselno bi se bilo držati švedskih priporočil, to je pred prvim kirurškim posegom pri vsaki sumljivi buli (to je površno ležeči, > 5 cm, globoko ležeči, kako drugače sumljivi), posebno če raste:

- pomisliti tudi na možnost sarkoma mehkih tkiv,
- bolnika napotiti na citološko punkcijo in nato na slikovno diagnostiko,
- pri citološki diagnozi mehko tkivni sarkom ter pri vseh nejasnih in neopredeljenih bulah bolnika napotiti na prvo zdravljenje na Onkološki inštitut.

Viri

1. Malawer MM, Sugarbaker PH. Musculoskeletal cancer surgery. Kluger Academic Publisher, 2001.
2. Cormier JN, Pollock RE. Soft Tissue sarcoma. *Ca Cancer J Clin* 2004; 54: 94–109.
3. Stojadinovic A, Leung DHJ, Allen P, Lewis JS, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002; 20:4344-52.
4. Novak J. Kirurgija malignih tumorjev mehkih tkiv. v Smrkolj V, ed. Kirurgija. Ljubljana, Sledi; 1995; 500–8.
5. Brennan MF, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors: *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1581–1637.
6. Gustafson P et al. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994; 65: 47–50.
7. Rydholm A. Improving in management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 1998; 317: 93–94.
8. Ray-Coquard I, Thiese P, Ranchere-Vince D et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 307–15.

9. Mankin HJ et al. The Hazard of the biopsy, revised. For the members of the musculoskeletal society. *J Bone Joint surg Am.* 1996; 78: 656–63.
10. Fiore M, Casali PG, Miceli R. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of extremity. *Ann Surg oncol* 2006; 13: 110–7.
11. Karakousis DP, Driscoll DL. Treatment and local control of primary soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1999; 71: 155–61.
12. Lewis JJ, Leung D, Esposito J et al. Effect of re-excision extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2000; 231: 655–63.
13. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT et al. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2004; 97: 2554–53.
14. van Dalen T, Hennipman A, van Coevorden F, Hoekstra HJ, van Geel BN, Slootweg P, Albus Lutter CF, Brennan MF and Singer S. Evaluation of a Clinically Applicable Post-Surgical Classification System for Primary Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology*, 2004; 11(5): 483–490.
15. Eržen D, Novak J, Špiler M, Senčar S. Aggressive surgical treatment of retroperitoneal sarcoma: long term experience of a single institution. *Surgical Technology International XVI (v tisku)*.
16. Erzen D, Sercar M, Novak J. Retroperitoneal Sarcoma: 25 Years of Experience With Aggressive Surgical Treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. *Journal of Surgical Oncology* 2005; 91: 1–9.