

2. ŠOLA O SARKOMIH

13.9.2018, *Onkološki inštitut, Ljubljana*



Sekcija za onkološko kirurgijo pri SZD
Onkološki inštitut Ljubljana
Ortopedska klinika, Klinični center Ljubljana

Izdajatelj: Sekcija za onkološko kirurgijo pri SZD

Urednik: Marko Novak

Recenzija: Andreja Klevišar Ivančič, Monika Jagodic, Blaž Mavčič, Marko Novak, Marija Skoblar Vidmar, Mojca Unk

Lektoriranje: Žan - Storitve, prevajanje in lektoriranje, d. o. o.

Oblikovanje in priprava za tisk: Tiskarna Oman

Tisk: Tiskarna Oman, Kranj

Naklada: 150 izvodov

Smernice za obravnavo, zdravljenje in sledenje bolnikov s tumorji mehkih tkiv in kosti;
dostopne na: <https://www.onko-i.si/smernice>

Ljubljana, september 2018

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006.3.04(082)

ŠOLA o sarkomih (2 ; 2018 ; Ljubljana)

[Druga]

2. šola o sarkomih, 13. 9. 2018, Onkološki inštitut, Ljubljana / [urednik Marko Novak]. - Ljubljana : Sekcija za onkološko kirurgijo SZD, 2018

ISBN 978-961-6956-82-6

1. Novak, Marko, 1968-
296394752

2. ŠOLA O SARKOMIH

13.9.2018, *Onkološki inštitut, Ljubljana*

SEKCIJA ZA ONKOLOŠKO KIRURGIJO

2. ŠOLA O SARKOMIH

13.9.2018, Onkološki inštitut, Ljubljana

Organizacijski odbor: M. Jagodic, M. Novak, A. Perhavec, M. Unk

Strokovni odbor: A. Klevišar Ivančič, M. Kropivnik, M. Novak, M. Skoblar Vidmar, B. Zakotnik

PROGRAM

1. Sklop:	14.00 – 15.25	Moderator: M. Novak
14.00-14.05	Uvod	
14.05-14.20	Zdravljenje v referenčnem centru, vloga multidisciplinarnega tima (<i>M. Novak</i>)	
14.20-14.35	Diagnostika pri sarkomih (slikovne preiskave, biopsija) (<i>M. Kropivnik</i>)	
14.35-14.55	Kratek pregled razdelitve tumorjev mehkih tkiv in kosti ter standardiziran patohistološki izvid (<i>A. Klevišar Ivančič</i>)	
14.55-15.10	Kirurško zdravljenje pri sarkomih mehkih tkiv (<i>M. Novak</i>)	
15.10-15.25	Kirurško zdravljenje pri sarkomih kosti (<i>B. Mavčič</i>)	
15.25 – 15.45	Odmor, kosilo	
2. Sklop:	15.45 – 17.35	Moderator: B. Zakotnik
15.45-16.45	Satelitski simpozij Eli Lilly: First new biologic therapy approved for the initial treatment of STS	
16.45-17.05	Sistemsko zdravljenje pri sarkomih (<i>M. Jagodic, M. Unk</i>)	
17.05-17.20	Radioterapija pri sarkomih (<i>M. Skoblar Vidmar</i>)	
17.20-17.35	Sledenje po končanem zdravljenju, preživetje v Sloveniji (<i>A. Perhavec</i>)	
	Zaključek	

Abecedni seznam predavateljev:

Dr. Monika Jagodic, dr.med., specialistka internistične onkologije, OI Ljubljana

Andreja Klevišar Ivančič, dr.med., specialistka patologije, OI Ljubljana

Mateja Kropivnik, dr.med., specialistka radiologije, OI Ljubljana

Prof. dr. Blaž Mavčič, dr.med., specialist ortopedije, UKC Ljubljana

Asist. Marko Novak, dr.med., specialist splošne kirurgije, OI Ljubljana

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr.med., specialist splošne kirurgije, OI Ljubljana

Mag. Mojca Unk, dr.med., specialistka internistične onkologije, OI Ljubljana

Marija Skoblar Vidmar, dr.med., specialistka radioterapije, OI Ljubljana

KAZALO

Marko Novak: <i>Pomen referenčnega centra in multidisciplinarnega tima za zdravljenje bolnikov s sarkomi</i>	7
Mateja Kropivnik: <i>Diagnostika sarkomov</i>	9
Andreja Klevišar Ivančič: <i>Kratek pregled razdelitve tumorjev mehkih tkiv in kosti ter standardiziran patohistološki izvid</i>	12
Marko Novak: <i>Kirurško zdravljenje pri sarkomih mehkih tkiv</i>	21
Blaž Mavčič, David Martinčič, Marko Špiler: <i>Kirurško zdravljenje pri sarkomih kosti</i>	24
Monika Jagodic: <i>Sistemsko zdravljenje malignih tumorjev kosti</i>	30
Mojca Unk: <i>Sistemsko zdravljenje pri sarkomih mehkih tkiv</i>	33
Marija Skoblar Vidmar: <i>Radioterapija pri sarkomih</i>	38
Andraž Perhavec: <i>Sledenje po končanem zdravljenju, preživetje v Sloveniji</i>	44

POMEN REFERENČNEGA CENTRA IN MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOMI

Marko Novak

Sarkomi predstavljajo pri odraslih manj kot 1 % vseh malignih tumorjev. Pojavljajo se kjerkoli v telesu. Približno polovica jih zraste na udih, tretjina pa v trebuhu, retroperitoneju in medenici. Delimo jih na sarkome mehkih tkiv (SMT) in sarkome kosti. So heterogena skupina, v kateri poznamo več kot 70 histoloških podtipov (1, 2).

Sodijo med redke rake. Po podatkih Registra raka RS je groba incidenčna stopnja v Sloveniji za SMT za leto 2014 znašala 4,8/100.000 prebivalcev, za sarkome kosti pa 0,5/100.000 prebivalcev. V tem letu je bilo v Sloveniji registriranih 98 novih primerov (3), kar je največ doslej. Po podatkih iz literature groba incidenčna stopnja za SMT v Evropi znaša 5,6/100.000 prebivalcev.

Klinična slika je neznačilna. Tumorji mehkih tkiv se kažejo z bolj ali manj hitro rastočo bulo in nespecifičnimi težavami. Globoki, npr. retroperitonealni, so včasih odkriti naključno. Klinično razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji mehkih tkiv je težavno in nezanesljivo. Razmerje v pogostosti med njimi je v prid benignih, vsaj 100 : 1. Tumorji, sumljivi za SMT, so: povrhnji tumorji večji od 5 cm; tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo in vsi globoki tumorji, ne glede na velikost. Tumorji kosti se najpogosteje kažejo z bolečino, oteklino, patološkim zlomom, motnjo gibljivosti ali nevrološkimi izpadi.

Večina zdravnikov s tovrstnimi bolniki nima opravka. Ker gre za zelo redko bolezen se nanjo ne pomisli, zato je **nenacrtovana odstranitev** sarkoma opravljena izven referenčnega centra **ali drenažna ekscizija** tumorja relativno pogosta. Možna zapleta ob tovrstnih posegih sta okužba rane in pospešena rast tumorja, ki je po posegu večinoma ekzulceriran. Zaradi teh posegov se poveča možnost razširitve bolezni, hkrati pa se močno zmanjša bolnikova možnost ozdravitve. Zdravljenje je bistveno težje, kot če bi tumor ostal nedotaknjen. Ponovna operacija, opravljena v referenčnem centru, je obsežnejša, izjemoma pa se zaradi slabo opravljene prve operacije odločamo celo za amputacijo. V primeru agresivne vrste sarkoma je bolezen **po neustrezni prvi operaciji pogosto usodna, ne glede na to, kako kasneje poteka zdravljenje v referenčnem centru**. Slednje še kako velja za retroperitonealne sarkome.

Radiologi izven referenčnega centra retroperitonealne tumorje videvajo redko, zato jih pri slikovnih preiskavah ne prepoznajo, običajno bolniki pridejo v oskrbo k urologu. Tudi patologi izven referenčnega centra sarkome videvajo le redko, kar povečuje možnost nepravilne histološke diagnoze. Posledično pridejo bolniki na zdravljenje v referenčni center pozno in v mnogih primerih že po nepravilno opravljeni operaciji (1, 4).

Napovedni dejavniki za ponovitev bolezni in/ali preživetje, povezani z lastnostmi tumorja, so gradus, velikost tumorja in globina rasti (nad ali pod fascijo) in nanje ne moremo vplivati. Najpomembnejši dejavnik za lokalno ponovitev bolezni in v nekaterih primerih tudi preživetje, povezano z zdravljenjem, je kakovost kirurških robov, na kar pa lahko vplivamo. Operacijo naj opravi sarkomski kirurg z dovolj izkušnjami. Če je le možno, naj bo pri prvi operaciji tumor odstranjen v zdravo in v enem kosu ter po možnosti za najmanjšo možno ceno oziroma čim boljše ohranjeno funkcijo. Na odločitev o obsegu operacije vplivata tudi mesto bolezni in histološki podtip sarkoma, kar je dodaten razlog za to, da so vse sarkomske operacije opravljene v referenčnem centru. Tako imajo bolniki največ možnosti za ozdravitev in čim boljše kakovost življenja po zdravljenju. Dodatno zdravljenje z obsevanjem ali kemoterapijo ne nadomesti slabo opravljene operacije.

Bolniki imajo zato najboljše možnosti za ozdravitev, če so ob sumu na sarkom **napoteni** v referenčni center v obravnavo k multidisciplinarnemu timu (MDT) **brez predhodne diagnostike ali zdravljenja**. Na konziliju določimo obseg slikovnih preiskav za oceno lokalnega stanja in zamejitev bolezni ter tip/vrsto biopsije z namenom pridobitve diagnoze. Zaželena je debeloigelna biopsija, ki jo opravi radiolog v referenčnem centru, član MDT. Patolog, prav tako član MDT, preparate prevzame in postavi diagnozo. Po postavljeni diagnozi glede na tip sarkoma in izvide slikovnih preiskav na multidisciplinarnem konziliju naredimo načrt zdravljenja. MDT za sarkome sestavljajo specialisti: radiolog, patolog, onkološki kirurg, internist onkolog in radioterapevt, vsi usmerjeni v sarkome. Tako diagnostika kot zdravljenje sta torej multidisciplinarna.

Referenčni center za sarkome mora izpolnjevati nekatere pogoje: imeti mora MDT za sarkome, infrastrukturo za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov skladno s smernicami, obravnavo novih primerov tedensko na multidisciplinarnem konziliju, obravnavo in zdravljenje zadostnega števila primerov letno, beleženje in občasno publiciranje rezultatov zdravljenja, možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, možnost izobraževanja in izpopolnjevanja članov MDT na področju sarkomov in sodelovanja v onkoloških združenjih (npr. EORTC, CTOS, ESTRO, EMSOS ...) (1).

Izkušnje referenčnega centra so eden ključnih dejavnikov, ki vplivajo na preživetje teh bolnikov. Pomembna sta tako število primerov, ki jih MDT obravnava letno, kot tudi število operacij, ki jih kirurg zaradi sarkoma opravi letno (1, 4). Po kazalnikih za kontrolo kakovosti naj bi v referenčnem centru za sarkome obravnavali letno vsaj 100 primerov, vendar je število obravnav odvisno od regije oziroma države (1, 4) oziroma naj bi sarkomski MDT pokrival populacijo vsaj 2 do 3 milijone oseb (5). Sto novih primerov bolnikov s sarkomom v enem letu do zdaj v Sloveniji še nismo zabeležili, zato je pri nas ta številka nižja. Sarkomski kirurg naj bi letno opravil vsaj 30 operacij zaradi sarkoma (1, 4). V MDT na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) sta (le) dva sarkomska kirurga, ki letno opravita povprečno od 50 do 60 operacij zaradi sarkomov, večinoma kot tim. Vsak bolnik s sarkomom je skladno s smernicami pred prvim zdravljenjem predstavljen na multidisciplinary konzilij na OIL.

Povzetek

Ključna je napotitev/obravnavo bolnikov v referenčni center za sarkome, kjer naj potekata tako diagnostika kot terapija. Odločilnega pomena je prvo zdravljenje, zato naj tumor ostane nedotaknjen, prvo operacijo naj opravi sarkomski kirurg v referenčnem centru. OIL v Sloveniji edini izpolnjuje pogoje za referenčni center za SMT. Ortopedska klinika je ob sodelovanju z OIL referenčni center za zdravljenje bolnikov s sarkomi kosti. Bolnik s tumorjem, sumljivim za SMT, bo imel največ možnosti, če bo napoten na OIL, v primeru radiološko ugotovljene lezije, sumljive za primaren malignen tumor kosti pa, če bo napoten v obravnavo na Ortopedsko kliniko v Ljubljano.

Literatura:

1. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2014; 25(3): 102–12.
2. Andritsch A, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Oncol Hematol.* 2017; 110: 94–105.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol.* 2017; 51(1): 47–55.
4. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V, Gronchi A. Accreditation for centers of sarcoma surgery. *Updates Surg.* 2017; 69: 1–7.
5. Improving outcomes for people with sarcoma. *Sarcoma CSG Manual*, 2005, p. 57 (NICE) [cited 2018 Apr 21]. Available from: (<https://www.nice.org>).

DIAGNOSTIKA SARKOMOV

Mateja Kropivnik

UVOD

Slikovne preiskave in biopsija imajo ključno vlogo pri odkrivanju in diagnostiki sarkomov.

Klinična slika bolnikov s sarkomi ni tipična. Največkrat gre za tipno, nebolečo maso. Bolečina je značilna predvsem za kostne sarkome. Splošne težave, kot so vročina, hujšanje in utrujenost, so redke, prisotne so pri bolnikih z Ewingovim sarkomom. Ker je tumor neboleč in počasi raste, bolniki običajno dolgo odlašajo z obiskom zdravnika.

Zgodnja diagnoza in ustrezno zdravljenje sta kritičnega pomena za optimalen izid zdravljenja. Pri tumorjih mehkih tkiv, ki klinično niso benigni oziroma so sumljiva za sarkom, je treba bolnike za nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje poslati v referenčni center za zdravljenje sarkomov. V Sloveniji je to Onkološki inštitut Ljubljana.

Za pravilno razumevanje izvidov sta za radiologa zelo pomembna anamneza in klinična slika. Pomembni so podatki o nedavni poškodbi, uporabi antikoagulantnih zdravil, času prisotnosti tumorja in dinamiki rasti, o morebitnem zdravljenju zaradi malignoma ali o pretekli operaciji. Opisati je treba morebitne spremembe na koži in ali je lezij več.

ULTRAZVOČNA PREISKAVA

Pri tipnih tumorjih, ki klinično niso očitno maligni, se bolnika najprej napoti na ultrazvok (UZ). Preiskava mora biti opravljena s kvalitetnim UZ-aparatom, z visoko resolucijskimi sondami in z uporabo Dopplerja. Za lezije, ki so UZ slabo vidne ali jih UZ ne zazna, lahko za boljši prikaz uporabimo 'frekvency harmonic imaging'. Opišemo natančno anatomsko lego, razmejitve do sosednjih struktur in velikost v treh dimenzijah.

Tumorji so benigni, če izgledajo kot ciste, povrhnji lipomi (če so stabilni najmanj 6 mesecev), povrhnje fibromatoze (npr. plantarna, palmarna), mišične hernije, Mortonovi neuromi in periferni tumorji živčne ovojnice (če ima bolnik dokazano neurofibromatozo in so neboleči). Hematome po poškodbi je treba kontrolirati po 3 do 6 tednih.

MAGNETNA REZONANCA

Magnetna resonanca (MRI) se opravi pri vseh sumljivih tumorjih, pri tumorjih, ki ležijo pod povrhnjo mišično fascijo, so večji od 5 cm ali jih ni možno v celoti prikazati z UZ.

MRI kot začetna preiskava se opravi pri tumorjih, ki so sumljivi za malignom, ležijo globoko, so pritrjeni na podlago, hitro rastoči ali zajemajo kost oziroma sklep.

Z MRI lahko dobro razlikujemo različna mehka tkiva. Pomaga nam pri stagingu tumorja, načrtovanju mesta biopsije in operativnega posega.

Preiskava mora biti opravljena na napravah z močjo magnetnega polja 1,5 ali 3 T. Mesto tumorja označimo na koži. Prikazan mora biti tumor v celoti, skupaj z edemom v okolici in delom sosednjih

struktur. Tumor prikažemo v T1-sekvenci, T2-sekvenci z izbrisom maščobe v koronarni ravnini, T2-sekvenci v aksialni ravnini, T1-sekvenci z izbrisom maščobe v koronarni ravnini in po aplikaciji kontrasta v vsaj dveh ravninah s subtrakcijo. Dodatno lahko naredimo še sekvence DWI in dinamične sekvence po aplikaciji kontrasta, s katerimi lahko ocenimo učinek terapije (primerjamo prekrvljenost tumorja pred in po terapiji).

Opisati moramo natančno anatomsko lokacijo, razmerje do sosednjih struktur, živcev in žil, morebitno vraščanje v kost ali sklep, dimenzijo tumorja v treh ravninah in mišične kompartmente, ki jih zajema. Opisati je treba satelitske lezije in sumljive lokalne bezgavke.

Z MRI lahko zanesljivo diagnosticiramo lipome, ganglione, Bakerjevo cisto, žilno malformacijo, hematom, miozitis osifikans, pretrgano mišico, anevrizmo in tumorje perifernih živčnih ovojnic.

Če tumorja z MRI ne moremo zanesljivo opredeliti ali je tumor sumljiv (večji od 5 cm ali globok, ne glede na velikost) je treba bolnika poslati v referenčni center za zdravljenje sarkomov, brez morebitne biopsije in/ali kirurških posegov.

OSTALE SLIKOVNE PREISKAVE

Kompjutersko tomografijo (CT) naredimo pri bolnikih s tumorji v prsnem košu in v trebuhu ali po opravljeni UZ preiskavi pri bolnikih, pri katerih je MRI preiskava kontraindicirana.

RTG slikanje opravimo za oceno mehko tkivnih kalcinacij, osifikacij in oceno prizadetosti kosti. Pri bolj zapleteni anatomiji (aksialni skelet, glava, vrat, prsni koš, medenica) raje naredimo CT.

BIOPSIJA

V večini primerov je potrebna biopsija. UZ oziroma CT vodena biopsija je varna. Opravi jo radiolog, član multidisciplinarnega tima za sarkome, v lokalni anesteziji in v sodelovanju s patologom, ki ima izkušnje z diagnostiko sarkomov oziroma prav tako članom multidisciplinarnega tima. Priporočljiva je debeloigelnna biopsija, z uvajalnimi iglami in samodejnim odvzemom tkiva. Pri biopsiji perifernih lezij je treba paziti, da z iglo ne prečkamo v sosednji mišični kompartment, v katerem ni tumorja in da kirurg ob operaciji mesto biopsije lahko zajame v kirurški preparat.

Biopsija retroperitonealnih tumorjev naj poteka, če je le mogoče, skozi retroperitonej. Mesta biopsije pri teh tumorjih običajno ne odstranimo med operacijo. Če biopsija skozi retroperitonej ni mogoča, odvezamo tkivo skozi peritonealno votlino, vendar obvezno z uvajalno iglo.

Pri tumorjih, kjer perkutana biopsija ni mogoča, se odločimo za kirurško biopsijo.

Tankoigelnna biopsija ni dovolj zanesljiva in se odsvetuje.

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pred začetkom zdravljenja je potrebna zamejitev bolezn. Sarkomi metastazirajo hematogeno, najpogosteje v pljuča, zato pri vseh bolnikih s potrjenim sarkomom naredimo **RTG pljuč**. Če je izvid negativen ali je sumljivo za razsoj, naredimo še **CT pljuč** (multiplanarni z rekonstrukcijo na 1 mm, brez kontrasta). Pri kostnih sarkomih je potrebna scintigrafija skeleta oziroma PET-CT za izključitev dodatnih lezij.

Pri določenih skupinah sarkomov pa je treba za zamejitev bolezn opraviti še PET-CT za izključitev kostnih metastaz, metastaz v bezgavkah, MRI glave in hrbtenice ter CT abdomna.

OCENA ODZIVA NA ZDRAVLJENJE

Odziv na zdravljenje s **kemoterapijo** običajno ocenimo z merjenjem spremembe velikosti, vendar je ta metoda pri določenih tumorjih nezanesljiva. GIST se lahko pri ugodnem odzivu na zdravljenje celo poveča, vendar so tumorji/metastaze bolj nekrotični (imajo manjšo gostoto in se manj obarvajo kot pred zdravljenjem). Pri dediferenciranem liposarkomu je treba oceniti dediferencirane dele tumorja, ker se diferencirani deli z zdravljenjem bistveno ne spremenijo. Odziv na zdravljenje se lahko oceni tudi s PET-CT ali z MRI difuzijo in perfuzijo.

Podobno velja za **radioterapijo**. Zaradi kompleksnih sprememb po radioterapiji je potreben časovni razmik med koncem obsevanja in slikovno diagnostiko vsaj 4 do 6 tednov. Z izjemo miksoidnega liposarkoma tumorji običajno ne spremenijo velikosti. Zmanjšano obarvanje tumorja je lahko odziv na radioterapijo. Nova obarvanja v tumorju ne pomenijo nujno progressa, temveč so lahko posledica uničenja žil po radioterapiji. Dobro si lahko pomagamo z MRI difuzijo, vendar moramo paziti, da nova področja restrikcije difuzije niso posledica krvavitve po obsevanju.

Literatura:

1. Noebauer-Huhmann IM, Weber MA, Lalam RK, Trattng S, Bohndorf K, Vanhoenacker F, et al. Soft Tissue Tumors in Adults: ESSR-Approved Guidelines for Diagnostic Imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015; 19(5): 475–82.
2. Ilaslan H, Schils J, Nageotte W, Lietman SA, Sundaram M. Clinical presentation and imaging of bone and soft-tissue sarcomas. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77(1): 2–7.
3. Pallavi A, Ragini S, Parihar A, Parashari U. Imaging Spectrum in Soft Tissue Sarcomas. *Indian J Surg Oncol.* 2011; 2(4): 271–9.
4. Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2018; 117(1): 25–32.
5. Levy AD, Manning MA, Al-Refaie WB, Miettinen MM. Soft-Tissue Sarcomas of the Abdomen and Pelvis: Radiologic-Pathologic Features, Part 1-Common Sarcomas: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics.* 2017; 37(2): 462–83. doi:10.1148/rg.2017160157.
6. Levy AD, Manning MA, Miettinen MM. Soft-Tissue Sarcomas of the Abdomen and Pelvis: Radiologic-Pathologic Features, Part 2-Uncommon Sarcomas. *Radiographics.* 2017; 37(3): 797–812. doi:10.1148/rg.2017160201.
7. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, Memos N, Fotiadis N, Smith MJ, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9): 1740–5.
8. Morosi C, Stacchiotti S, Marchianò A, Bianchi A, Radaelli S, Sanfilippo R, et al. Correlation between radiological assessment and histopathological diagnosis in retroperitoneal tumors: analysis of 291 consecutive patients at a tertiary reference sarcoma center. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(12): 1662–70.
9. Chhabra A, Soldatos T. Soft-tissue lesions: when can we exclude sarcoma? *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 199(6): 1345–57.
10. Sanyal R, Remer EM. Radiology of the retroperitoneum: case-based review. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(6): 112–7.

KRATEK PREGLED RAZDELITVE TUMORJEV MEHKIH TKIV IN KOSTI TER STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID

Andreja Klevišar Ivančič

TUMORJI MEHKIH TKIV

Razdelitev tumorjev mehkih tkiv

Tumorji mehkih tkiv se razlikujejo tako glede biološkega potenciala kot glede najverjetnejšega tkivnega izvora in molekularnih značilnosti (1). Pri opredelitvi tumorja oziroma postavitvi diagnoze uporabljamo zadnjo, 4. izdajo klasifikacije WHO (World Health Organization) iz leta 2013 (2). Ta razvršča tumorje mehkih tkiv v 12 večjih skupin, ločimo pa preko 100 entitet (tabela 1). Število entitet mehkotkivnih tumorjev se z napredkom raziskav povečuje.

Tabela 1. Razvrstitev tumorjev mehkih tkiv

Skupina mehkotkivnih tumorjev	Biološki potencial	Pogostejši predstavniki
Adipocitni tumorji	benigni	lipom, angiolipom, vretenastocelični/pleomorfni lipom
	intermediarni (lokalno agresivni)	atipični lipomatozni tumor/dobro diferenciran liposarkom
	maligni	dediferenciran liposarkom, miksoidni liposarkom
Fibroblastni/miofibroblastni tumorji	benigni	nodularni fasciitis, osifikantni miozitis, fibromi
	intermediarni (lokalno agresivni)	fibromatoza
	intermediarni (redko metastazirajoči)	protuberantni dermatofibrosarkom, solitarni fibrozni tumor
	maligni	miksofibrosarkom
Fibrohistiocitni tumorji	benigni	benigni fibrozni histiocitom, tenosinovialni velikocelični tumor
	intermediarni (redko metastazirajoči)	velikocelični tumor mehkih tkiv

Skupinae mehkotkivnih tumorjev	Biološki potencial	Pogostejši predstavniki
Gladkomišični tumorji	benigni	leiomiom
	maligni	leiomiosarkom
Pericitni (perivaskularni) tumorji	benigni	glomus tumor, miofibrom
	maligni	maligni glomus tumor
Skeletnomišični tumorji	benigni	rabdomiom
	maligni	embrionalni in alveolarni rabdomiosarkom
Žilni tumorji	benigni	hemangiom
	intermediarni	Kaposhijev sarkom
	(redko metastazirajoči)	
	maligni	angiosarkom
Hrustančno-kostni tumorji	benigni	hondrom mehkih tkiv
	maligni	ekstraskeletni osteosarkom
Gastrointestinalni stromalni tumorji	benigni/nejasnega malignega potenciala/ maligni	
Tumorji živčnih ovojnic	benigni	Schwannom, nevrofibrom, perineuriom, granularno celični tumor
	maligni	maligni tumor ovojnice perifernega živca
Tumorji nejasne diferenciacije	benigni	miksom
	intermediarni	angiomatoidni fibrozni histiocitom
	(redko metastazirajoči)	
	maligni	sinovijski sarkom, epiteloidni sarkom, mioepitelijski karcinom, ekstraskeletni Ewingov sarkom, intimalni sarkom
Nediferencirani/ neklasificirani sarkomi	maligni	nediferenciran pleomorfni sarkom

Gradiranje sarkomov mehkih tkiv

Ob postavitvi diagnoze je za odločitev o zdravljenju ključnega pomena tudi gradus tumorja (1). Od sistemov gradiranja se je najbolj uveljavil sistem francoske zveze centrov za boj proti raku (La *fédération nationale des centres de lutte contre le cancer*, FNCLCC) (3), ki v gradiranju upošteva diferenciacijo tumorja, mitotsko aktivnost in prisotnost tumorske nekroze. Vse tri parametre vrednotimo s točkami, na podlagi seštevka pa tumorju določimo gradus (tabela 2).

Tabela 2. Sistem gradiranja sarkomov mehkih tkiv FNCLCC

Histološki parameter	Definicija
Tumorska diferenciacija	1 točka: sarkomi, ki so zelo podobni normalnemu odraslemu mezenhimskega tkivu in jih potencialno težko ločimo od benignih tumorjev enakega tipa (npr. dobro diferenciran liposarkom, dobro diferenciran leiomiosarkom); 2 točki: sarkomi jasnega histološkega tipa (npr. miksoidni liposarkom, miksofibrosarkom); 3 točke: embrionalni in nediferencirani sarkomi, sinovijski sarkom, sarkomi nejasnega izvora.
Število mitoz/10 vidnih polj velike povečave*, pri čemer je premer vidnega polja velike povečave 0,1734 mm^{2**}	1 točka: 0–9 2 točki: 10–19 3 točke: ≥ 20
Tumorska nekroza	0 točk: ni nekroze 1 točka: < 50 % 2 točki: ≥ 50 %
Histološki gradus	gradus 1: 2 ali 3 točke gradus 2: 4 ali 5 točk gradus 3: 6, 7 ali 8 točk

* 40-kratna povečava

** Mikroskopi se po velikosti vidnega polja med seboj razlikujejo, kar mora patolog pri štetju mitoz upoštevati in število pregledanih vidnih polj ustrezno prilagoditi.

Patohistološka obravnava

Ob sprejemu vzorca mehkotkivnega tumorja prejmemo izpolnjeno napotnico (1), na kateri so navedeni podatki o bolniku, vzorcu in tumorju (mesto in način odvzema vzorca, lega tumorja, velikost, radiološke značilnosti, izvidi preiskav, pomembni klinični podatki).

Igelne in odprte biopsije moramo čim prej fiksirati v formalinu (1).

Resektate sprejmemo takoj po odstranitvi nefiksirane in po možnosti orientirane.

Vzorke stehamo, izmerimo, opredelimo reseksijske robove in izmerimo oddaljenost tumorja od robov. Resektate zarežemo na več mestih in fiksiramo v formalinu 24 do 48 ur. Opišemo barvo in konzistenco tumorja, prisotnost cističnih in hemoragičnih področij ter sprememb po predhodnih posegih. Ocenimo delež nekroze. Priporočljivo je vzorčiti po en blok na 1 cm najdaljšega premera tumorja. Če je bil tumor pred resekcijo opredeljen kot sarkom visokega gradusa, pa lahko odvzamemo manj reprezentativnih vzorcev. V ostalih primerih jih je treba odvzeti več, da je več možnosti, da bi našli predele višjega gradusa, kar vpliva na spremembo stadija in prognoze (1).

Standardiziran histološki izvid za tumorje mehkih tkiv (4)

- **Lokacija tumorja**
- **Način odvzema vzorca**
 - Intralezija resekcija
 - Marginalna resekcija
 - Široka resekcija
 - Radikalna resekcija
 - Drugo
- **Samo za tumorje po predoperativni terapiji**
 - Stanje po predoperativni kemoterapiji (KT)
 - Stanje po predoperativni radioterapiji (RT)
 - Stanje po izolirani perfuziji ekstremitete (ILP)
 - Drugo
- **Histološki tip tumorja (uporabljamo zadnjo različico klasifikacije WHO tumorjev mehkih tkiv in kosti, trenutno je to 4. izdaja iz leta 2013)**
- **Histološki gradus (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer – FNCLCC; ne določamo ga pri tumorjih po predoperativni terapiji)**
 - Gradus 1
 - Gradus 2
 - Gradus 3
 - tumorska diferenciacija ...
 - število mitoz ...
 - tumorska nekroza ...
- **Odgovor na predoperativno terapijo (samo za tumorje po predoperativni terapiji)**
 - Ni odgovora na predoperativno terapijo.
 - Nekroze/reaktivne spremembe zajemajo ... % tumorskega tkiva.
 - Ni vitalnega tumorskega tkiva.
 - Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna.
- **Velikost tumorja**
 - Tumor meri ... cm (največji premer).
 - Velikosti tumorja ni možno določiti.

- **Mesto rasti tumorja**
 - Tumor raste v povrhnjih mehkih tkivih:
 - v dermisu,
 - v podkožnem maščevju, brez vraščanja v mišično fascijo.
 - Tumor raste v globokih mehkih tkivih
 - v področju fascije,
 - pod fascijo,
 - v skeletni mišici,
 - v mediastinumu,
 - vretroperitoneju,
 - v trebušni votlini.
 - V področju glave in vratu
 - Drugo
 - Mesta rasti tumorja ni možno določiti.
- **Vaskularna invazija**
 - Ni vaskularne invazije.
 - Prisotna je vaskularna invazija.
 - Prisotna je sarkomska limfangioza.
 - Prisotna je suspektna vaskularna invazija.
 - Tumor vrašča neposredno v steno večje žile.
- **Kirurški robovi**
 - Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega ter vse ostale, ki so od tumorja oddaljeni < 2 cm).
 - Tumor vrašča v ... kirurški rob/kirurške robove.
 - Ocena kirurških robov ni možna.
- **Status bezgavk (če so prisotne v vzorcu)**
Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)
- **Dodatne preiskave (po presoji) - rezultate dodatnih preiskav moramo vedno interpretirati v luči ostalih histoloških in drugih značilnosti tumorja ter klinične slike!**
 - Imunohistokemične
 - Citogenetske
 - Molekularne

Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)

GIST je najpogostejši mezenhimski tumor prebavil. Najpogosteje se pojavlja med 60. in 65. letom starosti. Večina je sporadičnih, približno 10 % pa jih je povezanih z različnimi genetskimi sindromi, zlasti pri mlajših bolnikih. Ti imajo lahko multiple ali difuzne tumorje, ki se obnašajo maligno. Najpogostejša genetska sprememba je mutacija gena KIT. Nekateri imajo mutacijo KIT-u analognega gena PDGFRA (1).

Večina GIST-ov vznikne v želodcu (> 50 %), ostali pa v drugih delih prebavil (30 % v ozkem črevesu, 5 % v širokem črevesu in rektumu ter 1 % v požiralniku). Devet odstotkov jih je diseminiranih z nejasnim mestom izvora. Histološko gre za tumorje z različno morfolologijo. Klinični potek kaže spekter od benignih do malignih tumorjev. Za oceno verjetnosti agresivnega poteka uporabljamo prognostično tabelo po Miettinen (1, 5), kjer upoštevamo lokacijo, velikost in mitotsko aktivnost tumorja ter klasifikacijo TNM (1, 6).

Standardiziran histološki izvid za GIST

• Lokacija tumorja

- Navedi lokacijo (v primeru, da je znana)
- Neznana lokacija

• Način odvzema vzorca

- Ekscizijska biopsija
- Resekcija (navedi tip resekcije, npr. parcialna gastrektomija ...)
- Metastazektomija
- Drugo
- Samo za tumorje po predoperativni terapiji oziroma posegu
- Stanje po predhodni biopsiji ali operaciji (navedi kakšni)
- Stanje po predhodni sistemski terapiji (navedi kakšni)
- Drugo

• GIST

- Vretenastocelični
- Epiteloidnocelični
- Mešani
- Drugo

• Število žarišč

- Unifokalni
- Multifokalni (opredeli število in velikost tumorskih žarišč)

• Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm (največji premer).
- Velikosti tumorja ni možno določiti.

• Mitotska aktivnost

- V tumorju je ... mitoz/5 mm².
- Števila mitoz ni možno določiti.

• Odgovor na predoperativno terapijo.

- Ni odgovora na predoperativno terapijo.
- Nekroze/reaktivne spremembe zajemajo ... % tumorskega tkiva.
- Ni vitalnega tumorskega tkiva.
- Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna.

• Status bezgavk (če so prisotne v vzorcu)

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

- **Status kirurških robov**
 - Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega).
 - Tumor sega v ... kirurški rob/kirurške robove.
 - Ocena kirurških robov ni možna.
- **Ocena tveganja**
 - Gre za GIST brez tveganja za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z zelo nizkim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z nizkim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z zmernim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z visokim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za maligni/metastatski GIST.
- **Dodatne preiskave (v primeru znanih rezultatov)**
 - Imunohistokemične
 - CD117
 - pozitiven
 - negativen
 - DOG1
 - pozitiven
 - negativen
 - Drugo
 - Molekularno-genetske (KIT, PDGFRA)

SARKOMI KOSTI

Biopsija

Za opredelitev kostnega tumorja oziroma postavitve diagnoze sta potrebna biopsija tumorja in histopatološki pregled tkiva. Citološka preiskava za diagnozo primarnih tumorjev kosti ni primerna, je pa indicirana v primeru suma na zasevek ali plazmocitom (1).

Priporočila za biopsijo ob sumu na primarni tumor kosti (1):

- Biopsijo naj opravi kirurg ortoped na Ortopedski kliniki v Ljubljani, ki je član multidisciplinarnega tima (MDT), ali radiolog, usmerjen v bolezni kosti in član MDT.
- Pred biopsijo mora biti opravljena lokalna slikovna diagnostika glede na naravo lezije, izvide pripravi radiolog, usmerjen v bolezni kosti, član MDT.
- Pred biopsijo je treba opraviti vsaj RTG slikanje v dveh ravninah in MR slikanje (ali CT slikanje, če je MR slikanje kontraindicirano).
- Metoda izbora je debeloigelná («core needle») biopsija, pod kontrolo UZ, RTG ali CT. Odvisno od lezije sta ustrezni metodi tudi vrtalna biopsija in abrazija (v primeru, ko slikovna diagnostika kaže v prid benigni leziji).
- Ko glede na slikovno diagnostiko pride v poštev osteomielitis, je treba del odvzetega tkiva poslati v mikrobiološko preiskavo.

Histološka preiskava

Glede na nizko število obravnavanih primarnih tumorjev kosti v Sloveniji in posebnosti pri histopatološki diagnostiki je nujno, da ta poteka centralizirano v enem referenčnem oddelku za patologijo. V Sloveniji je to Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Imajo ustrezne postopke za dekalcinacijo tkiva, kostno žago, nabor potrebnih imunohistokemičnih metod, tkivno banko zmrznjenih vzorcev in možnost dodatne molekularne diagnostike. Pogoj za histopatološko diagnostiko je tudi, da ima patolog dostop do slik, opravljenih slikovnih preiskav in pisnih radioloških izvidov.

Sodelujejo z Oddelkom za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana, v primeru diagnostično zahtevnih primerov pa imajo možnost pošiljanja vzorcev v centre v tujino (1).

Če je bila biopsija opravljena izven Ortopedske klinike Ljubljana in/ali histopatološka preiskava ni bila opravljena na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete ali na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana, je pred začetkom zdravljenja potreben ponoven pregled biopsijskih vzorcev na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete (1).

Gradiranje sarkomov kosti

Priporočamo gradiranje v tri kategorije, ki temelji na podlagi histopatološkega tipa tumorja.

Tabela 3. Gradiranje sarkomov kosti

Gradus	Sarkom
Gradus 1	parostealni osteosarkom atipični hrustančni tumor/hondrosarkom gradus I svetlocelični hondrosarkom intramedularni osteosarkom nizkega gradusa
Gradus 2	periostealni osteosarkom hondrosarkom gradus II klasični adamantinom hordom
Gradus 3	osteosarkom (konvencionalni, teleangiektatični, drobnocelični, sekundarni, površinski visokega gradusa) nediferenciran pleomorfni sarkom Ewingov sarkom hondrosarkom gradus III dediferencirani hondrosarkom mezenhimski hondrosarkom dediferencirani hordom maligni gigantocelični tumor kosti

Stadij bolezni določimo na osnovi histološkega gradusa (G), velikosti in lege tumorja (T) ter prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah (N) in/ali v oddaljenih organih (M). Po zadnji, 8. izdaji klasifikacije AJCC TNM so sarkomi kosti G1 nizko maligni, G2 in G3 pa visoko maligni (1, 6).

Literatura:

1. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadavec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018. In press 2018.
2. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
3. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas. Review and update. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 1448–53.
4. College of American pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Soft Tissue Tumors. [cited 2018 Aug 15]. Available from: (<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-softtissue-17protocol-4000.pdf>).
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006; 23(2): 70–83.
6. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC cancer staging manual. 8th edition. New York: Springer; 2017, p. 471–545.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PRI SARKOMIH MEHKIH TKIV

Marko Novak

UVOD

Kirurško zdravljenje je pri sarkomih glavna oblika zdravljenja. Operacija naj bo opravljena v referenčnem centru za sarkome (1, 2). Opravi naj jo kirurg, član multidisciplinarnega tima, ki ima izkušnje s tovrstnimi posegi (2). Zaželeno je, da pri težjih operacijah sodelujeta vsaj dva sarkomska kirurga. Sarkomski kirurg naj bi opravil vsaj 3 do 4 sarkomske operacije mesečno, oziroma 30 do 40 letno (2). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana se s sarkomsko kirurgijo ukvarjata dva kirurga, zato je ta kriterij izpolnjen.

OSNOVE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Odstranitev sarkoma po onkoloških načelih pomeni odstranitev tumorja z varnostnim plaščem zdravega tkiva, ki pokriva tumor v vseh smereh (3). Pri perifernih sarkomih v preparat zajamemo tudi brazgotino po debeloigelni oziroma po kirurški biopsiji (3). Pri retroperitonealnih sarkomih opravimo debeloigelno biopsijo tumorja običajno z dorzalnim/lumbalnim pristopom, vendar v teh primerih brazgotine po biopsiji ne odstranjujemo, saj to tehnično ni izvedljivo. V primeru že opravljene operacije izven referenčnega centra, ki je pogosto neradikalna, pri ponovni operacije odstranimo ostanek tumorja/brazgotino v enem kosu s pooperativno votlino, izstopiščem drena oziroma vsem kontaminiranim področjem (3).

Po onkoloških merilih ločimo:

- Intralezijsko ekscizijo - zmanjševalna operacija; v operativnem polju je ostanek tumorja.
- Marginalno resekcijo - odstranitev tumorja v enem kosu, z minimalnim plaščem zdravega tkiva.
- Široko resekcijo - odstranitev tumorja v enem kosu, s širokim plaščem zdravega tkiva.
- Radikalno resekcijo - odstranitev tumorja s celotnim kompartmentom in z vsemi anatomskimi strukturami v njem.

Glede na oceno kirurških robov resekcijo ocenjujemo kot:

- R0 - tako makroskopsko kot mikroskopsko so robovi v zdravo.
- R1 - makroskopsko so robovi v zdravo, mikroskopsko pa tumorske celice segajo v kirurški rob.
- R2 - kirurg ve, da je v operativnem polju ostal tumor.

Pri vseh sarkomskih operacijah je zaželena odstranitev tumorja v enem kosu, po potrebi skupno z okoliškimi organi/strukturami in s čistimi robovi (R0) (3). Odstranitev tumorja po delih (fragmentiranje) ali z razlitjem (rupturo) pomeni onkološko neustrezno operacijo (R1), saj je operativna votlina ostala kontaminirana s sarkomskimi celicami, čeprav kirurg meni, da je tumor odstranil v celoti. Enako velja, če je tumor izluščen (enukleiran). V primeru pozitivnega kirurškega roba (R1) pri prvi operaciji je po podatkih iz literature pri visoko malignih perifernih sarkomih verjetnost za lokalni recidiv 4-krat večja, kot če so robovi negativni (R0) (4).

PERIFERNI SARKOMI

Na udih oziroma pri perifernih tumorjih je zaželena ud ohranjujoča in funkcijo ohranjujoča kirurgija. Zaželena je široka resekcija. Pri nekaterih histoloških podtipih, ki so manj agresivni (npr. atipični lipomatozni tumor), je dopustna marginalna resekcija. Po potrebi rekonstrukcijo opravi specialist kirurg druge stroke (npr. kirurg plastik, žilni kirurg). Za morebitno pooperativno radioterapijo je priporočljiva označitev operativnega polja, mej ležišča tumorja ali morebitnega ostanka tumorja s kovinskimi klipi (3).

Predoperativno zdravljenje pri perifernih sarkomih pride v poštev pri lokalno napredovalem ali neresektabilnem tumorju; če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo), ali če pričakujemo resekcijo R1, ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija. V poštev pridejo predoperativna radioterapija ali predoperativna kemoterapija ali predoperativna ILP ali morda kombinacija le teh. O morebitnem predoperativnem zdravljenju se odločamo na multidisciplinarnem konziliju (3).

RETROPERITONEALNI SARKOMI

Pri retroperitonealnih sarkomih je standardno in edino zdravljenje z možnostjo ozdravitve kirurška odstranitev, zato je prva operacija ključnega pomena (3, 5). Veljajo podobna načela kot za periferne sarkome. Pred določitvijo obsega operacije je treba oceniti lokalizacijo tumorja in možnost širjenja tumorja izven retroperitoneja, oceniti funkcijo ledvic s scintigrafijo in upoštevati histološki podtip sarkoma (3). Načeloma retroperitonealne sarkome odstranjujemo s kompartment resekcijo, ki pomeni odstranitev tumorja skupaj z debelim črevesom, ledvico in vsaj fascijo psoasa, okoliške organe pa reseciramo, če tumor vrašča vanje (npr. segment ozkega črevesa, diafragmo, distalni pankreas) (3, 5, 6). Zaradi težavnih anatomskih razmer je sprejemljiva makroskopsko celovita odstranitev tumorja v enem kosu (R0/R1) (3, 5, 6).

SARKOMI NA OSTALIH LOKALIZACIJAH

Enaka načela veljajo za sarkomske operacije tudi na drugih lokalizacijah (npr. maternice, dojk) in za gastrointestinalne stromalne tumorje. Zdravljenje je vedno multidisciplinarno.

Mehkotkivni tumorji maternice (1, 3)

Standardno lokalno zdravljenje leiomiosarkoma, endometrijskega stromalnega sarkoma in nediferenciranega sarkoma maternice je totalna histerektomija; odstranitev tumorja skupno z maternico. Možna je laparoskopsko asistirana ali robotska operacija pod pogojem, da je opravljena pod enakimi kriteriji kot pri odprti operaciji. Da bi bilo s hkratno bilateralno adneksektomijo zdravljenje bolj uspešno, ni bilo ugotovljeno, še posebno ne pri premenopavzalnih ženskah. Tudi limfadenektomija se ni izkazala za koristno, če ni znakov makroskopske prizadetosti bezgavk.

Maligni mezenhimski tumorji dojke (1, 3)

Primarni sarkomi dojke so izjemno redki. Vedno moramo izključiti možnost, da gre za metaplastični karcinom ali za maligni filodni tumor.

Angiosarkom dojke je najpogostejši tip sarkoma dojke. Lahko je primarni, ko nastane v parenhimu dojke, ali sekundarni po kirurškem zdravljenju in radioterapiji zaradi karcinoma dojke in se razvije v

koži, prsni steni ali parenhimu dojke. Angiosarkom dojke ima visoko stopnjo lokalnih ponovitev, zato je v večini primerov priporočena mastektomija, vključno s pektoralno fascijo, lahko v kombinaciji s pooperativno radioterapijo. Limfadenektomija ni indicirana, če ni kliničnih znakov prizadetosti bezgavk. Glede neoadjuvantne in adjuvantne kemoterapije veljajo enaka načela kot pri sarkomih mehkih tkiv. Pri postradiacijskih angiosarkomih prihaja v poštev re-iradiacija.

Filodni tumorji so sestavljeni iz epiteljske in stromalne komponente. Predstavljajo spekter fibroepiteljskih neoplazem, ki jih razdelimo na benigne, mejno maligne in maligne. Ponovijo se v 23 do 30 %, zasevajo v približno 2 %. Zaradi redkosti in heterogenosti te skupine tumorjev optimalno zdravljenje še ni določeno. Ohranitvena operacija dojke je možna, odvisno od kakovosti kirurških robov glede na velikost tumorja in dojke, z možnostjo radioterapije.

Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) (3)

Temeljno zdravljenje pri lokaliziranem resektabilnem GIST-u je kirurška odstranitev po načelih sarkomske kirurgije. Možna je laparoskopna odstranitev, vendar opravljena z enakimi kriteriji kot pri odprti operaciji. Imatinib mesilat pride v poštev kot predoperativno zdravljenje pri lokalno napredovalem GIST-u ali kot dopolnilno zdravljenje ob visokem tveganju za ponovitev bolezni za dobo treh let.

Literatura:

1. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2014; 25(3): 102–12.
2. Andritsch A, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Oncol Hematol.* 2017; 110: 94–105.
3. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadravec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018. In press 2018.
4. Stoeckle E, Gardet H, Coindre JM, Kantor G, Bonichon F, Milbéo Y, et al. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 1242–8.
5. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS working group. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(1): 256–63.
6. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, Rutkowski P, Strauss DC, Hayes AJ, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(9): 2981–91.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PRI SARKOMIH KOSTI

Blaž Mavčič, David Martinčič, Marko Špiler

Povzetek

Zdravljenje malignih kostnih tumorjev z ortopedsko kirurgijo ima dobre rezultate, saj sodobne metode osteosinteze in tumorske endoproteze zelo dobro nadomestijo velike sklepe (medenico, kolk, koleno, ramo). Široke resekcije so povezane z večjo mutilacijo in funkcionalno okvaro, vendar je v večini primerov še vedno možna ohranitev prizadetega uda. Za optimalno obravnavo pacientov s kostnimi tumorji je nujno sodelovanje številnih strok: družinskega zdravnika, skeletnega radiologa, ortopedskega kirurga, patohistologa, onkologa ter specialista fizikalne medicine in rehabilitacije. Diagnostika v primarni obravnavi obsega natančno anamnezo, klinični pregled, nativno rentgensko slikanje, v sekundarni ali terciarni ustanovi pa MRI s kontrastnim sredstvom, včasih tudi scintigrafijo skeleta, CT, SPECT/CT in PET/CT. Biopsijo je treba opraviti šele po vseh opravljenih neinvazivnih preiskavah in jo praviloma izvede ustanova, kjer bo potekalo tudi dokončno kirurško zdravljenje tumorja. Pacienta s sumom na neopredeljeni, radiološko agresivni ali očitno maligni kostni tumor je treba pod NUJNO ali ZELO HITRO napotiti v Ortopedsko ambulanto k subspecialistu za kostne tumorje na Polikliniki (UKC Ljubljana), hodnik E, Njogoševa 4, 1000 Ljubljana.

UVOD

V mišičnoskeletnem sistemu se pojavljajo primarni tumorji mezenhimskega izvora, primarni tumorji celic kostnega mozga, redkejši tumorji iz drugih vrst celic in sekundarni zasevki tumorjev iz drugih organskih sistemov. Kostni tumorji so zaradi specifičnih anatomskih razmer in redke pojavnosti običajno odkriti pozneje kot v drugih predelih telesa, zato je pomen zgodnje slikovne diagnostike še toliko večji (1). V anatomsko področje kostnega tumorja lahko diferencialno diagnostično sevajo prenešene bolečine iz hrbtenice, notranjih organov in sosednjih sklepov, kar še dodatno otežuje prepoznavanje klinične slike. V hrbtenici in na spodnjih udih je ob prisotnosti kostnega tumorja treba oceniti tudi tveganje za patološki zlom, ki ga lahko preprečimo le s takojšnjim razbremenjevanjem in s čim hitrejšo diagnostiko (2–4). Primarni maligni kostni tumorji so redki in se pojavijo pri približno 0,8 na 100.000 prebivalcev letno, pojavnost sekundarnih kostnih metastaz pa je vsaj 50-krat večja. Pojavnost primarnih malignih kostnih tumorjev je odvisna od starosti pacienta. Tako se v starosti od rojstva do 5 let običajno pojavi rabdomiosarkom ali metastatski nevroblastom, v starostnem obdobju 10–25 let sta najpogostejša osteosarkom in Ewingov sarkom, po 40. letu pa hondrosarkom, sekundarni osteosarkom po obsevanju oziroma ob Pagetovi bolezni kosti (4–6).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI IN NAČELA KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Diagnostika pri izbranem zdravniku naj bi obsegala natančno anamnezo, klinični pregled in nativno rentgensko slikanje (1). V sekundarni ali terciarni ustanovi bo pacient nadalje opravil MRI s kontrastnim sredstvom, včasih tudi scintigrafijo skeleta, CT skeleta in pljuč, SPECT/CT in PET/CT (2, 3). Biopsijo je treba opraviti šele po vseh opravljenih neinvazivnih preiskavah in jo praviloma naredi operater, ki bo izvedel tudi kirurško odstranitev tumorja. Pri interpretaciji patohistološkega izvida je nujno neposredno

sodelovanje s patohistologom, ki mora imeti na razpolago podatke o vseh opravljenih kliničnih, laboratorijskih in radioloških preiskavah ter je usmerjen v kostno patologijo (4). Kirurško zdravljenje pri sarkomih je odvisno od histološke diagnoze in razširjenosti bolezni. Shemo zdravljenja določimo na mezenhimskem konziliju na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Večino sarkomov je treba zdraviti s široko resekcijo, tj. odstraniti celoten tumor skupaj z varnostnim robom zdravega tkiva. Ko je maligni tumor lokalno razširjen ali vrašča v žile/živce za ud, je včasih popolna odstranitev malignega tkiva mogoča le z amputacijo. Kot dopolnilno zdravljenje prihajata v poštev kemoterapija in radioterapija (obsevanje) (1, 5, 6).

V večini primerov malignih kostnih tumorjev na spodnjih udih je danes mogoča široka resekcija tumorja z ohranitvijo uda (9). Stopnja obremenjevanja operiranega spodnjega uda je odvisna od načina rekonstrukcije (cementne ali brez cementne endoproteze, presadki kosti) in od pridobivanja moči v mišičnih skupinah, ki zagotavljajo stabilnost posameznega sklepa pri hoji. Zaradi boljših možnosti slikovne diagnostike (MRI), zgodnejšega odkrivanja kostnih tumorjev in učinkovitejšega onkološkega zdravljenja (kemoterapija, radioterapija) je postalo preživetje pacientov po širokih resekcijah malignih kostnih tumorjev z ohranitvijo spodnjih udov enako uspešno kot po amputacijah (10). Še vedno pa je treba pri vsakem posameznem pacientu pretehtati koristi in tveganja odločitve za eno ali drugo obliko kirurškega zdravljenja. Prednosti resekcije z ohranitvijo spodnjih udov so neokrnjena telesna shema, boljša psihološka samopodoba in manjša poraba energije pri hoji (9). Slabosti ohranitvene resekcije v primerjavi z amputacijo pa obsegajo daljše trajanje operativnega posega, več pooperativnih bolečin, večje tveganje za okužbo ali mehanske zaplete in pogosto potrebo po večkratnih operacijah.

Odstranjen del kosti ali sklepa zahteva rekonstrukcijo: z vstavitvijo endoproteze, z metodami osteosinteze (intramedularni žebliji, plošče, vijaki), s polnitvijo s kostnim cementom ali s presaditvijo avtolognega/homolognega presadka kosti. Ker sta pri vsakem pacientu lokacija in obseg resekcije specifična, se tudi metode rekonstrukcije in posledično rehabilitacije med pacienti razlikujejo (10). Rekonstrukcija odstranjenih delov kosti ali sklepov ni potrebna, kor kosti oziroma sklepi ne nosijo teže ali biomehanskih obremenitev. V takšnih primerih se defekt tkiva prekrije s sosednjimi mehкими tkivi (npr. po resekcijah krila črevnice, krila lopatice, ključnice, mečnice). Če maligni tumor vrašča v živčno-žilni snop, je treba med operacijo skupaj s tumorjem odstraniti tudi prizadeti del živca ali žile. Odstranjeno žilo je mogoče dobro premostiti z umetnimi ali venskimi presadki, medtem ko so rekonstrukcije s presadki živca manj uspešne. Do okvare lahko pride tudi zaradi mobilizacije živčno-žilnega snopa med operacijo, lokalnega pritiska ali zaradi brazgotinjenja po radioterapiji (9).

ZDRAVLJENJE NAJPOGOSTEJŠIH VRST SARKOMOV KOSTI

Hondrosarkom je maligni tumor, ki tvori hrustančno tkivo. Pri otrocih je zelo redek, pojavlja se po 40. letu starosti. V medenici se še posebej pogosto pojavljajo hondrosarkomi gradusa 2 ali 3, zato je treba vse hrustančne tumorje medenice v velikosti > 5 cm obravnavati kot maligne. V dolgih kosteh je hondrosarkom visokega gradusa redkost, a je tudi histološko včasih nemogoče razlikovati med enhondromom in nizkomaligim hondrosarkomom. Hondrosarkom je neobčutljiv na radioterapijo in kemoterapijo, zato se praviloma zdravi s široko resekcijo, kar pomeni veliko mutilacijo. Le pri nizkomaligim hondrosarkomih (atipični hrustančni tumor ali gradus I) v dolgih kosteh izjemoma prideta v poštev intralezijska izpraznitev in polnitev s kostnim cementom (1, 7, 8).

Osteosarkom se najpogosteje pojavi v okolici kolena. Večinoma ga odkrijemo pri mladostnikih, starih 10–14 let ali starejših od 65 let. Ima tipične značilnosti tvorbe osteoida s sočasno asimetrično destrukcijo kostnine in neostro omejenim robom (periostalna reakcija, Codmanov trikotnik). Zdravljenje poteka s

predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo, sledita odstranitev tumorja s široko resekcijo, po zacelitvi rane pa pooperativna kemoterapija. V posameznih primerih tumorjev visokega gradusa ali neradikalne odstranitve se izvaja tudi radioterapija. Če je ob odkritju bolezen lokalizirana, je 5-letno preživetje 70-odstotno (2–4, 7, 8).

Ewingov sarkom je relativno pogost v predelu kolena in v proksimalni stegnenici. Pacienti so v povprečju stari 15 let, pri odraslih je ta vrsta tumorja redka. Radiološko se zdi podoben osteosarkomu, a ima bolj izraženo koncentrično reaktivno sklerozo (videz čebule) in bolj agresivno prehaja v sosednje kompartmente. V diagnostiki nas lahko zavedeta povišana vrednost sedimentacije in CRP. Diagnostika vključuje MRI, scintigrafijo skeleta, CT pljuč in biopsijo. Zdravljenje obsega kemoterapijo, radioterapijo in odstranitev s široko resekcijo. Petletno preživetje je 50–70-odstotno (6–8).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE KOSTNIH SARKOMOV GLEDE NA LOKALIZACIJO

Sarkomi medeničnega obroča so pokriti z debelo plastjo mišic, kar tumorjem preprečuje širjenje proti trebušnim organom, žilam in živcem, zato ti pri operacijah ostanejo nepoškodovani (2). Pri manj obsežnih resekcijah je mogoče rekonstruirati acetabularni del medenice in ga povezati s femoralnim delom v obliki endoproteze. Acetabularna komponenta endoproteze je navadno postavljena višje od primarnega acetabuluma, femoralna komponenta endoproteze pa je podobna kolčni endoprotezi z večjim polmerom kolčne glavice zaradi preprečevanja izpahov. V primeru obsežnih resekcij včasih rekonstrukcija medenice ni mogoča in stegnenica ostane »prosto viseča« (se zabrazgotini v mehkih tkivih obmedeničnih mišic), brez čvrste opore ali se pričvrsti na preostalo kostnino s sidrnimi šivi, mrežico iz polietilen tereftalata ali negibljivo osteosintezo (artrodezo). Pogosta je pooperativna razlika v dolžini spodnjih udov (9, 10).

Sarkomi proksimalne stegnenice so obilno prekriti z mehкими tkivi, glavne žile (a. femoralis) in živci (n. femoralis, n. ischiadicus) pa potekajo odmaknjeno od kosti in jih je pri večini kostnih tumorjev mogoče ohraniti nepoškodovane. V predelu kolka je treba pogosto odstraniti veliki trohanter z narastišči abduktorjev (m. gluteus medius, m. gluteus minimus) in mali trohanter z narastiščem tetive m. iliopsoas (9). Rekonstrukcijo odstranjene proksimalne stegnenice omogočajo tumorske kolčne endoproteze, ki se distalno učvrstijo v preostanek stegnenice, proksimalno pa se v acetabulum dodatno vstavi umetna ponvica z velikim premerom zaradi zmanjšanja tveganja za izpah endoproteze.

Sarkomi distalne stegnenice so najpogostejša lokalizacija primarnih malignih kostnih tumorjev (2). Skoraj vedno je treba resecirati m. vastus intermedius in narastišče obeh glav m. gastrocnemius, deloma so prizadete tudi m. vastus lateralis in medialis, m. rectus femoris in mišice zadnje stegenske lože. Navadno pri resekcijah distalne stegnenice narastišče ligamenta pogačice in celoten ekstenzorski aparat ostaneta nepoškodovana. Živci v okolici kolena navadno niso prizadeti in kritje defekta mehkih tkiv z vezanimi režnji ni potrebno. Le v redkih primerih, ko tumor prodre v kolenski sklep in ga »kontaminira«, je potrebna ekstraartikularna resekcija tumorja s celotno sinovialno membrano in sklepno površino pogačice vred (4, 9). Resecirana distalna stegnenica se rekonstruira s tumorsko endoprotezo kolena, pri kateri je treba nadomestiti nosilno ploskev golenice, občasno pa tudi sklepno površino pogačice. Tumorske endoproteze kolena so navadno »delno vpete« (angl. semi-contrained), kar pomeni, da sta femoralna in tibialna komponenta endoproteze povezani z rotacijskim mehanizmom, ki zagotavlja stabilnost v anteroposteriorni smeri in pri navoru varus–valgus (10).

Sarkomi proksimalne golenice so druga najpogostejša lokacija primarnih malignih tumorjev v kosti (1, 2). Za ta anatomske predel so značilne težave z rekonstrukcijo ekstenzorskega aparata in slaba pokritost z mehкими tkivi. Delež okužb po rekonstrukcijah z endoprotezami proksimalne golenice znaša do 18 %.

Po večkratnih revizijskih operacijah in menjavah vsadkov se še dodatno poslabša razpoložljivost mehkih tkiv. Skoraj vedno je treba pri resekcijah proksimalne golenice žrtvovati narastišče ligamenta pogačice na golenici in ostanek ligamenta pritrditi na umetno snov, bodisi na mrežico iz polietilen tereftalata ali neposredno na tibialno komponento endoproteze (10). Vedno je treba resecirati narastišča mišic biceps femoris, popliteus in pes anserinus, delno so prizadeta tudi narastišča mišic sprednje in zadnje golenske lože (m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor hallucis, m. flexor digitorum longus in m. flexor hallucis). Običajno je potrebno kritje z vezanim režnjem medialne oziroma lateralne glave mišice gastrocnemius, ki prekrije endoprotezo in služi tudi kot dodatno narastišče za preostanek ligamenta pogačice (4).

Sarkomi proksimalnega humerusa so glede rekonstrukcije manj zahtevni, saj na zgornjem udu ne pride do obremenjevanja s celotno telesno težo med hojo (9). Dejavnik tveganja pri širokih resekcijah tumorjev nadlahtnice je prehodna ali trajna okvara n. radialis (ki se neposredno ovija okoli humerusa) in pogosta potreba po resekciji mišic rotatorne manšete ter glenoida, ki ima za posledico visečo ramo, brez zmožnosti aktivnega gibanja (10).

Sarkomi pri otrocih v primeru odstranjenih rastišnih plošč stegenice/golenice po resekciji tumorja zahtevajo nadomestitev izgubljene rasti v primerjavi z zdravo nogo (9). To se lahko doseže z vstavitvijo rastoče endoproteze z vgrajenim elektromotorjem na baterijo, ki ga je mogoče krmiliti skozi kožo in podkožje z daljinskim brezžičnim upravljalnikom (10). Po končani skeletni zrelosti se rastoča endoproteza odstrani in se vstavi trajna endoproteza, ki po dimenzijah ustreza odraslemu skeletu, je bolj robustna in odporna na dolgotrajne mehanske obremenitve. V primeru biološke rekonstrukcije defektov kosti (npr. s presadkom mečnice na žilnem peclju) se dolžina podaljšuje z večkratnimi posegi ali skrajšavo zdravega uda. Pri otrocih so zapleti po rekonstrukcijah pogostejši kot pri odraslih zaradi slabše fiksacije endoprotez (medularni kanal se z rastjo povečuje), večjih težav s pokritostjo mehkih tkiv in fibrozacije kože, tetiv ali mišic po večkratnih posegih (4).

Literatura:

1. Mavčič B, Martinčič D. Kostni tumorji v ambulanti družinskega zdravnika. V: Hussein M, ur. Pogosta stanja v ortopediji. 1. izd. Ljubljana: Artros, center za ortopedijo in športne poškodbe; 2018. p. 17–22.
2. Mavčič B, Špiler M. Tumorji medenice in kolka. V: Zupanc O, ur. Kolk in medenica - XXIX. ortopedski dnevi, Ljubljana: Ortopedska klinika, UKCL; 2016. p. 19_1–10.
3. Reidsma II. Bone and soft tissue tumors of hip and pelvis. Eur J Radiol. 2012; 81: 3793–801.
4. Malawer MM, Wittig JC, Bickels J. Operative techniques in orthopaedic surgical oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
5. Baebler B. Tumorji v predelu kolka. V: Ortopedska problematika otroškega kolka od rojstva do zaključka rasti. Ortopedska klinika, Katedra za ortopedijo MF. Ljubljana; 2014. p. 61–4.
6. Antolič V, Herman S, Pavlovčič V. Srakarjeva Ortopedija (II. izdaja). Ljubljana; 2006.
7. Shidham VB. Benign and malignant soft tissue tumors. Emedicine; 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1253816-overview>
8. Bračko M, Dremelj M, Eržen D, Jagodic M, Jereb S, Možina E, et al. Sarkomi. Doktrinarna načela zdravljenja in klinične poti. Onkologija. 2011; 15: 30–5.
9. Mavčič B. Rehabilitacija po široki resekciji malignih kostnih tumorjev z ohranitvijo spodnjih udov. Rehabilitacija. 2014; 13: 58–63.
10. Toy PC, Heck RK. General principles of tumors. V: Canale ST, Beaty JH, ur. Campbell's Operative Orthopaedics. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2017. p. 830–87.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE MALIGNIH TUMORJEV KOSTI

Monika Jagodic

Primarni maligni tumorji kosti so redke bolezni, ki glede na podatkovno bazo EUROCARE predstavljajo le 0,2 % malignih tumorjev (1). Med njimi je najpogostejši osteosarkom, ki mu sledita hondrosarkom in Ewingov sarkom. Redki kostni tumorji pa so pleomorfní sarkom kosti, gigantocelični tumor in hondrom.

Sistemska kemoterapija (KT) lokaliziranih malignih tumorjev kosti obsega predoperativno zdravljenje in/ali pooperativno (dopolnilno) zdravljenje. Takšna oblika zdravljenja se rutinsko izvaja pri osteosarkomu visokega gradusa in Ewingovemu sarkomu (2–5).

Kurativno zdravljenje omejenega osteosarkoma visokega gradusa obsega KT in široko resekcijo. KT se običajno izvaja pred in po operaciji ali pa samo po operaciji, saj ni dokazov, da bi predoperativna KT izboljšala izid bolezni. Je pa predoperativna KT pomembna v smislu povečanja možnosti za doseganje čistih resekcijskih robov pri operaciji in takojšnje kontrole morebitnih oddaljenih mikrozasevkov, zlasti v pljučih. Sistemska KT nima nobene vloge pri zdravljenju centralnega osteosarkoma nizkega gradusa ali pri paraostealnem osteosarkomu, prav tako nima dokazane koristi pri periostealnem osteosarkomu.

Doksorubicin, cisplatin, visokodozni metotreksat (MTX), ifosfamid in etopozid imajo protitumorsko delovanje pri osteosarkomu visokega gradusa (2, 3). Doksorubicin, cisplatin in visokodozni MTX se najpogosteje uporabljajo kot osnovno sistemsko zdravljenje tako pri lokalizirani, kot pri primarno razsejani bolezni. Tvrstno zdravljenje morajo izvajati internisti onkologi in pediatri onkologi v izkušenih in usmerjenih referenčnih centrih, z vsem potrebnim podpornim zdravljenjem in multidisciplinarnim pristopom. Večina terapevtskih protokolov vključuje zdravljenje s predoperativno sistemsko KT, ki olajša radikalnost kirurškega posega in omogoči patološko oceno odgovora tumorja na predoperativno KT, ki je najmočnejši prognostični dejavnik, čeprav ni dokazano, da predoperativna KT izboljša preživetje v primerjavi z le pooperativno KT (6). Sistemsko zdravljenje se običajno izvaja 6 do 10 mesecev. Multimodalno zdravljenje osteosarkoma visokega gradusa velja tako za otroke, adolescente in mlade odrasle do 40. leta, kot tudi za preostale odrasle vsaj do 60. leta starosti (7). Pri bolnikih, starejših od 35–40 let, so potrebne prilagojene kemoterapevtske sheme zlasti pri visokodoznem MTX, ki se mu večinoma izognemo zaradi prekomerne toksičnosti. Doksorubicin in cisplatin sta namreč najučinkovitejša citostatika za osteosarkom (najbolj kritično pomemben sistemski terapevtski dejavnik je ravno dosežena kumulativna doza antraciklinov), medtem ko dodatek visokodoznega MTX nima vpliva na pomembno izboljšanje preživetja.

Recidivanten razsejan osteosarkom z neresektabilnimi zasevki se zdravi s sistemsko KT 2. reda. Njena vloga ni standardizirana in je bistveno manj določena kot pri operativnem zdravljenju zasevkov, ki se izvaja, ko je to mogoče. V poštev pridejo naslednji citostatiki: ifosfamid +/- etopozid +/- karboplatin, učinkovita je tudi kombinacija gemcitabin + docetaksel ali sorafenib. V dveh največjih objavljenih raziskavah je bila uporaba sistemske KT 2. reda povezana le z omejenim podaljšanjem preživetja pri inoperabilni razsejani bolezni, medtem ko so pozitivno povezavo s preživetjem ugotovili pri operabilni razsejani bolezni v eni od obeh raziskav (8, 9).

Preučevali so tudi vlogo imunomodulatorjev pri osteosarkomu, npr. interferona in muramiltripeptida (10). V eni od velikih randomiziranih raziskav (10) je dodatek muramiltripeptida k pooperativni KT pomembno izboljšal celokupno preživetje, medtem ko je bil trend k izboljšanju preživetja brez dogodkov le nakazan. Muramiltripeptid je v Evropi odobren za zdravljenje bolnikov, mlajših od 30 let, po popolni široki resekciji lokaliziranega osteosarkoma, zaradi skopih podatkov zgolj iz ene razpoložljive raziskave

pa ni soglasnega enotnega mnenja sarkomskih raziskovalnih skupin o njegovi uporabi (10).

Slabo poznana je kemosenzitivnost pleomorfne sarkoma kosti, ki je visoko maligni tumor in se zdravi enako kot osteosarkom visokega gradusa (11).

Ewingov sarkom kosti je visoko maligni tumor, ki se zdravi multimodalno; začetnim 3–6 ciklusom uvodne kombinirane sistemske KT sledi lokalno zdravljenje. Po možnosti je to široka resekcija, saj je prognoza bistveno slabša v primeru nepopolne odstranitve tumorja ali le obsevanja kot edinega možnega lokalnega zdravljenja pri neresektabilnih tumorjih, tudi slab histološki odgovor na predoperativno sistemsko KT bistveno poslabšuje prognozo (12, 13). Po operaciji bolniki prejmejo še 6–10 ciklusov dopolnilne sistemske KT, tako da celokupno zdravljenje traja 10–12 mesecev. Najučinkovitejši citostatiki za sistemsko zdravljenje Ewingovega sarkoma so doksorubicin, ciklofosfamid, ifosfamid, vinkristin, daktinomicin in etopozid (4, 5). Skoraj vsi terapevtski sistemski protokoli temeljijo na kombinacijah šestih citostatikov. Intenziteta sistemske KT je pozitivno povezana z izidom bolezni. Pooperativni sistemski KT je treba priključiti pooperativno obsevanje, ko kirurški robovi niso zadostni ali v primeru slabega odgovora (< 90 % nekroza) na predoperativno KT (14). Primarno razsejana bolezen se zdravi multimodalno, enako kot lokalizirana bolezen. Več nerandomiziranih raziskav o vlogi intenzivnejšega sistemskega zdravljenja pri primarno razsejani bolezni (vključno z visokodozno KT z avtologno transplantacijo kostnega mozga) je pokazalo obetajoče rezultate, vendar še vedno ni dokazane bistvene koristi pri izboljšanju preživetja. Sistemska KT 2. reda ob razsoju bolezni po zaključenem primarnem zdravljenju ni standardizirana in najpogosteje temelji na alkilirajočih agensih, kot sta ciklofosfamid in visokodozni ifosfamid (15), v kombinaciji z inhibitorji topoizomerase, kot sta etopozid in topotekan, ali irinotekan v kombinaciji s temozolomidom (16) ali kombinacija gemcitabina in docetaksela.

Konvencionalni hondrosarkom je kemorezistentna bolezen. Mezenhimalni hondrosarkom naj bi bil kemosenzitivni tip hondrosarkoma, pri katerem večina avtoritet za dopolnilno ali predoperativno sistemsko zdravljenje priporoča enake sheme KT kot pri Ewingovem sarkomu (17). Še vedno ni jasnih podatkov o kemosenzitivnosti dediferenciranega hondrosarkoma, ki ima znano slabo prognozo zaradi agresivnosti in se praviloma zdravi kot visoko maligni osteosarkom (18).

Gigantocelični tumor kosti je redek tumor, z lokalno agresivnostjo in pogostimi lokalnimi ponovitvami (do 50 %) ter redkim zasevanjem v pljuča (do 5 %). Tarčna terapija z anti-RANKL monoklonskim protitelesom denosumabom pride v poštev kot predoperativno zdravljenje pri lokalno napredovali neresektabilni bolezni ali pa lahko prepreči pohabljačo operacijo pri velikem primarnem tumorju ali neresektabilni razsejani bolezni (19).

Hordom je zelo redek tumor z lokalno agresivnostjo, ki v približno 30 % primerov tudi razseje, običajno pozno v poteku bolezni po predhodnih lokalnih recidivih. Sistemska KT pri razsejani bolezni ni učinkovita, obstajajo le posamezna poročila o odzivu na KT pri recidivantnemu dediferenciranemu hordomu visokega gradusa. Če pri lokalni ponovitvi ali razsoju bolezni lokalno zdravljenje z operacijo, obsevanjem ali radiofrekvenčno ablacijo ni več mogoče, pride v poštev zdravljenje z imatinibom, ki lahko včasih bolniku izboljša preživetje brez napredovanja bolezni, večinoma pa prispeva le k stagnaciji tumorja glede na izsledke nerandomiziranih raziskav (20).

Literatura:

1. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. EUROCORE working group. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCORE study. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 760–6.
2. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(12): 58–63.
3. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, Hogendoorn PC, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomised phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 112–28.
4. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, et al. Local therapy in localised Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 168–77.
5. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*. 2006; 11: 503–19.
6. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non metastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1574–80.
7. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, Bielack S, Kempf-Bielack B, Windhager R, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 157–63.
8. Ferran S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 710–15.
9. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005; 23: 559–68.
10. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 633–8.
11. Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, et al. The “other” bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 1271–8.
12. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8: 617–24.
13. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic factors in non metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 4–11.
14. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3108–14.
15. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 581–4.
16. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 132–9.
17. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori*. 2007; 93: 423–7.
18. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, Wold LE, Okuno SH, Sim FH, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 2412–8.
19. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 901–8.
20. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. A phase II study on imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 914–20.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRI SARKOMIH MEHKIH TKIV

Mojca Unk

Povzetek

Dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (pred- ali pooperativno) še vedno nima jasnih dokazov o učinkovitosti. Ponudimo jo bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, v dobri splošni kondiciji, s kemosenzitivnim podtipom mehkotkivnega sarkoma. Izhod zdravljenja bolnikov z napredovalo boleznijo je še vedno slab. Osnova sistemskega zdravljenja so antraciklini. Glede na to, da so to redke bolezni, naj celotna obravnava poteka v terciarnem centru. Zaželeno je, da bolnike zdravimo v sklopu klinične raziskave.

UVOD

Letos so bile objavljene posodobljene klinične smernice za obravnavo bolnikov z mehkotkivnimi sarkomi ESMO-EURACAN, pri pripravi katerih so sodelovali tudi člani mezenhimskega tima Onkološkega inštituta v Ljubljani. Onkološki inštitut, kot edina terciarna ustanova v Sloveniji za obravnavo bolnikov z mehkotkivnimi sarkomi, smernice v celoti upošteva (1). V prispevku so predstavljene smernice dopolnilnega sistemskega zdravljenja in sistemskega zdravljenja metastatske bolezni.

DOPOLNILNA KEMOTERAPIJA

Prepričljivih dokazov o dobiti dopolnilne kemoterapije ni. Rezultati doslej objavljenih raziskav so si nasprotujoči: rezultati velikih raziskav so negativni, medtem ko rezultati manjših raziskav kažejo, da dopolnilna kemoterapija izboljša ali vsaj podaljša čas do lokalne in oddaljene ponovitve bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (2, 3).

Metaanaliza objavljenih raziskav z dopolnilno kemoterapijo je pokazala statistično pomembno, vendar numerično majhno dobit tako v preživetju brez ponovitve bolezni, kot v celokupnem preživetju (4). V metaanalizi posameznih bolnikov, vključenih v metatanalizo, pa dobiti v celokupnem preživetju niso dokazali (5). Ker so si rezultati objavljenih metaanaliz nasprotujoči, dopolnilna kemoterapija ni standardno zdravljenje pri odraslih bolnikih z mehkotkivnim sarkomom. Je možnost za bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (visoko maligni histološki podtip tumorja, globoko ležeč tumor, večji od 5 cm).

Predoperativna kemoterapija je namenjena lokalnemu zmanjšanju bolezni in s tem izboljšanju uspeha operacije, pa tudi izboljšanju sistemskega nadzora bolezni. Klinična raziskava ni pokazala razlike med tremi (predoperativnimi) in petimi (tremi predoperativnimi - in dvema pooperativnima) krogi kemoterapije pri bolnikih z visokim tveganjem (6). Raziskava, ki je primerjala predoperativno kemoterapijo v sestavi ifosfamid epirubicin s kemoterapijo, prilagojeno na histološki podtip, je bila predčasno zaključena, saj so tri vmesne analize pokazale statistično pomemben dobit v preživetju brez ponovitve bolezni in celokupnem preživetju v korist predoperativne kemoterapije epirubicin ifosfamid. Trenutno poteka še ena raziskava, ki primerja kombinacijo epirubicina in ifosfamida v primerjavi s kemoterapijo, prilagojeno histološkemu podtipu. Dokler ne bo rezultatov, pa velja, da so vsaj trije krogi predoperativne kemoterapije z antraciklini in ifosfamidom možnost za bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Nujno je

skrbno spremljanje dinamike tumorja z radiološkimi preiskavami, da se izključi morebitno napredovanje bolezni med predoperativnim zdravljenjem.

Dopolnilna kemoterapija ne sme nadomestiti onkološko neustrezne operacije. Uporaba kemoterapije prav tako ni primerna pri histoloških podtipih, ki so kemorezistentni.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAZŠIRJENE BOLEZNI

Sistemsko zdravljenje 1. reda

Standardno sistemske zdravljenje 1. reda vsebuje antracikline. Ni dokazov, da je kemoterapija z več citostatiki (polikemoterapija) glede celokupnega preživetja bolj učinkovita od monokemoterapije z doksorubicinom (antraciklin). Vendar polikemoterapija nudi večji odgovor na zdravljenje v primerjavi zgolj z doksorubicinom, še posebno pri histoloških podtipih, ki so kemosenzitivni (7, 8). Polikemoterapija s polnim odmerkom antraciklinov pride v poštev, ko se oceni, da bo zmanjšanje tumorja prineslo dodatno dobrobit bolniku, ki je v dobrem splošnem stanju zmogljivosti.

Klinična raziskava druge faze je preučevala kombinacijo doksorubicina z olaratumabom (protitelo, ki je usmerjeno proti receptorju za PDGF alfa). Pokazala je statistično pomembno daljše celokupno preživetje s kombinacijo v primerjavi zgolj z doksorubicinom, brez statistično pomembne dobrobiti v času do napredovanja bolezni ali v odgovoru na zdravljenje (9). Rezultatov klinične raziskave tretje faze še ni. Mehanizem dodane vrednosti olaratumaba ni jasen. Prav tako ni jasno, ali je kombinacija olaratumab doksorubicin boljša kot kombinacija doksorubicina in ifosfamida (v kliničnih raziskavah druge in tretje faze so primerjali doksorubicin v monoterapiji).

Klinična raziskava tretje faze je primerjala doksorubicin s kombinacijo docetaksel gemcitabin v prvem redu zdravljenja vseh podtipov mehkokivnih sarkomov. Kombinacija ni pokazala nobene prednosti pred doksorubicinom, ne v času do napredovanja bolezni, ne v odgovoru na zdravljenje. Posledično se praviloma ne uporablja v 1. redu zdravljenja (10).

Angiosarkom je zelo občutljiv na taksane, kar nudi možnost zdravljenja pri tem histološkem podtipu (11). V poštev pride tudi gemcitabin, če le, v kombinaciji z docetakselom (12).

Doksorubicin v kombinaciji z dakarbazinom je dobra možnost v 1. redu zdravljenja leiomiosarkoma in solitarnega fibroznega tumorja (13).

Imatinib je standardno zdravljenje bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim dermatofibrosarkomom protuberans (13). Imatinib in nilotinib sta aktivna tudi pri tenosinovialnem gigantocelularnem tumorju (oziroma pigmentiranem vilonodularnem sinovitisu oziroma difuznem tipu gigantocelularnega tumorja) (14, 15).

Sistemske zdravljenje 2. reda

Sistemske zdravljenje 2. reda prihaja v poštev pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala po 1. redu zdravljenja in so v dobri splošni kondiciji. Bolnike v slabem splošnem stanju zmogljivosti zdravimo simptomatsko. Čim več bolnikov je treba zdraviti v sklopu klinične raziskave.

V 2. redu zdravljenja napredovale bolezni veljajo naslednja priporočila:

- možnost je ifosfamid, tudi pri bolnikih, ki so že prejeli ifosfamid v sklopu sistemskega zdravljenja 1. reda in v času zdravljenja ni bilo napredovanja bolezni. Viskodozni ifosfamid (približno 14 g/m²) ponudimo bolnikom, ki so že prejeli standardni ifosfamid (9 g/m²) (16, 17);

- trabektedin je dokazano učinkovit pri leiomiosarkomu, liposarkomu in miksoidnem liposarkomu (18–20). Klinična dobrobit trabektidina je dokazana tudi pri drugih histoloških podtipih;
 - dobrobit treh mesecev časa do napredovanja bolezni je bila dokazana pri zdravljenju s pazopanibom pri napredovalih, že zdravljenih mehko tkivnih sarkomih (razen pri liposarkomu) (21);
 - klinična raziskava tretje faze je pokazala, da je eribulin boljši kot dakarbazin pri bolnikih z liposarkomom in leiomiosarkomom. Razlika v preživetju je bila 2 meseca, v podanalizi za liposarkom pa 7 mesecev (22);
 - kombinacija gemcitabin docetaksel je učinkovitejša v 2. redu zdravljenja, kot samo gemcitabin, še posebno pri leiomiosarkomu in nediferenciranemu pleomorfnem sarkomu, kar pa ni bilo potrjeno v raziskavi, ki je preučevala le leiomiosarkome (23). Gemcitabin v monoterapiji je učinkovit pri leiomiosarkomu in angiosarkomu. Kombinacija gemcitabina in dakarbazina izboljša celokupno preživetje in čas do napredovanja v primerjavi zgolj z dakarbazinom (24). Sam dakarbazin sicer kaže učinkovitost v 2. redu, predvsem pri leiomiosarkomu in solitarnem fibroznem tumorju;
 - regorafenib je izboljšal čas do napredovanja bolezni v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so že prejeli doksorubicin (klinična raziskava druge faze). Dobrobit pri liposarkomu ni bila opažena (25, 26).
- Pri sarkomih mehkih tkiv prihaja v poštev tudi tarčna terapija. Glede na to, da so to redke bolezni, kliničnih raziskav tretje faze ni. Na voljo imamo rezultate predkliničnih raziskav, kliničnih primerov in retrospektivnih raziskav:

- mTOR zaviralci naj bi bili učinkoviti pri malignih perivaskularnih epiteloidnoceličnih tumorjih (maligni PEComi), kjer je mehanizem delovanja verjetno posledica izgube kompleksa tuberozne skleroze 1/2 (TSC1/2) (27, 28);
- sirolimus kaže aktivnost pri epiteloidnem hemangioendoteliomu (29);
- krizotinib je aktiven pri inflamatornem miofibroblastnem tumorju s prisotno ALK translokacijo (30);
- sunitinib in cediranib sta aktivna pri alveolarnem soft part sarkomu, kjer pa molekularna tarča delovanja ni znana (31, 32);
- sunitinib je aktiven pri solitarnem fibroznem tumorju, kjer molekularna tarča ni znana (33).

Literatura:

1. Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018 May 28. doi: 10.1093/annonc/mdy096. [Epub ahead of print]
2. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1238–47.
3. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(10): 1045–54.
4. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozar R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008; 113(3): 573–581.
5. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997; 350: 1647–54.
6. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousna A, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8): 850–6.
7. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1276–85.

8. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 415–23.
9. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 388: 488–97.
10. Seddon BM, Whelan J, Strauss SJ, Leahy MG, Woll PJ, Cowie F, et al. GeDDiS: a prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): Abstr 10500.
11. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5269–74.
12. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, Bochicchio AM, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol.* 2012; 23: 501–8.
13. Rutkowski P, Klimczak A, Ługowska I, Jagielska B, Wagrodzki M, Debiec-Rychter M, et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - the impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 1134–41.
14. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki RG, Kroep JR, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer.* 2012; 118: 1649–55.
15. Gelderblom H, Cropet C, Chevreau C, Boyle R, Tattersall M, Stacchiotti S, et al. Nilotinib in locally advanced pigmented villonodular synovitis: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 639–48.
16. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1600–8.
17. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, Fisher C, Khabra K, Messiou C, et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013; 2013: 868973.
18. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4188–96.
19. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(8): 786–93.
20. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007; 8(7): 595–602.
21. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379: 1879–86.
22. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387: 1629–37.
23. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2755–63.
24. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2528–33.
25. Berry V, Basson L, Bogart E, Mir O, Blay JY, Italiano A, et al. REGOSARC: regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft-tissue sarcoma. A quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity analysis. *Cancer.* 2017; 123: 2294–302.

26. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay JY, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1732–42.
27. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M, Fisher C, Tunariu N, Mitchell S, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014; 34: 3663–68.
28. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, Qin W, Fletcher CD, Vena N, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 835–40.
29. Stacchiotti S, Provenzano S, Dagrada G, Negri T, Brich S, Basso U, et al. Sirolimus in advanced epithelioid hemangioendothelioma: a retrospective case-series analysis from the Italian Rare Cancer Network database. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2735–44.
30. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1727–33.
31. Kummar S, Allen D, Monks A, Polley EC, Hose CD, Ivy SP, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2296–302.
32. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, Brich S, Rota SA, Orsenigo M, et al. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 1096–104.
33. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, Palassini E, Marrari A, de Troia B, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol.* 2012; 23: 3171–79.

RADIOTERAPIJA PRI SARKOMIH

Marija Skoblar Vidmar

Povzetek

Obsevanje je v nekaterih primerih zdravljenja sarkomov edina oblika lokalnega zdravljenja. Prinaša tudi dobrobit v pred- ali pooperativnem zdravljenju. Pri načrtovanju obsevanja moramo upoštevati vrsto sarkoma, njegovo lokalizacijo, bližino okoliških zdravih tkiv in bolnikovo splošno stanje. Z novejšimi tehnikami obsevanja in sodobnim znanjem radiobiologije lahko bolnike obsevamo bolj natančno, z manjšimi obsevalnimi polji in nižjo dozo na rizične organe. V kolikor bolezen ni ozdravljiva je obsevanje primerno v paliativnem pristopu, z namenom zmanjševanja bolnikovih težav.

UVOD

Radioterapija je kot lokalni način zdravljenja nenadomestljiv del multidisciplinarne obravnave bolnikov s sarkomi. Indicirana je kot del lokalnega zdravljenja v kombinaciji z operacijo, z namenom izboljšanja lokalne kontrole ali v paliativni obravnavi za lajšanje simptomov. Lahko je predoperativna (neoadjuvantna) ali pooperativna (adjuvantna). Le redko je radioterapija edina (definitivna) oblika lokalnega zdravljenja.

SARKOMI MEHKIH TKIV

Začetki radioterapije pri sarkomih mehkih tkiv segajo v osemdeseta leta prejšnjega stoletja, ko je manjša randomizirana raziskava dokazala enako celokupno preživetje in preživetje brez bolezni med bolniki, ki so bili zdravljeni z amputacijo uda, in bolniki, ki so bili zdravljeni z odstranitvijo sarkoma, ter pooperativno radioterapijo (1).

V poznih devetdesetih letih prejšnjega stoletja sta dve raziskavi potrdili dobrobit radioterapije v lokalnem zdravljenju (2, 3), še vedno pa ni jasno določenega optimalnega časa za radioterapijo glede na operacijo.

Predoperativna radioterapija

Kljub uveljavljenosti radioterapije v pooperativnem zdravljenju je treba omeniti dobrobiti obsevanja v sklopu predoperativnega zdravljenja. Radioterapija je učinkovitejša v dobro ožiljenem in oksigeniranem tkivu, torej v tkivu, ki ni bilo podvrženo operativnemu posegu. Takšno tkivo teoretično dovoljuje nižje obsevalne odmerke in manjša obsevalna polja. Navedeno je potrdila Nielsenova raziskava, ki je hkrati dokazala, da manjša obsevalna polja in nižja tumorska doza pripomorejo k boljšemu funkcionalnemu izhodu (4). Druge raziskave nakazujejo, da je po predoperativni radioterapiji zaradi nastanka periferne fibroze in formacije peritumorske kapsule lažja kirurška odstranitev primarnega tumorja (5). Predoperativna radioterapija zmanjšuje pogostost lokalnih recidivov in je statistično primerljiva s pooperativno radioterapijo, pri velikih tumorjih je lokalna kontrola celo boljša. Po drugi strani pa je večkrat povezana s pomembnimi zapleti pri celjenju operativnih ran, kar vodi v sekundarno celjenje, potrebo po ponovnih kirurških ukrepih in podaljšani hospitalizaciji. To so potrdili rezultati randomizirane kanadske raziskave, ki je dokazala, da je po predoperativni radioterapiji dvakrat več zapletov pri celjenju kirurških ran kot po pooperativni radioterapiji (6).

Glede na slovenske smernice pride predoperativno obsevanje v poštev pri lokalno napredovalem ali neresektabilnem tumorju, če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo) oziroma če pričakujemo resekcijo R1 ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija (7).

Pooperativna radioterapija

Pooperativna radioterapija ima glede na predoperativno radioterapijo nižjo stopnjo zapletov celjenja ran, vendar je več kasnih zapletov, najverjetneje zaradi višjih obsevalnih odmerkov in večjih obsevalnih volumnov. Bolniki imajo več poobsevalnih fibroz, več edema in večjo togost sklepov. Zapleti lahko privedejo do funkcionalne okvare in poslabšanja kakovosti življenja (2).

Glede na slovenske smernice (7) je pooperativna radioterapija potrebna pri:

- vseh visokomalignih sarkomih, globoko ležečih, > 5 cm, po široki resekciji;
- večini visokomalignih sarkomov, ki so < 5 cm (morda lahko opustimo obsevanje, če je rob zdravega tkiva > 1 cm in fascija intaktna);
- nekaterih obsežnih nizkomalignih sarkomih, po marginalni resekciji, še posebno, če operacija v primeru recidiva ne bi bila izvedljiva;
- po kompartment resekciji radioterapija ni potrebna, če je tumor v celoti ležal znotraj kompartmenta.

V randomizirani raziskavi leta 1998 so Yang in sodelavci (2) 141 bolnikov po operaciji razdelili na bolnike z nizkomalignimi in bolnike z visokomalignimi sarkomi. V obeh skupinah pri bolnikih s pooperativnim obsevanjem lokalnih recidivov ni bilo (0 %). V skupinah, ki nista prejeli obsevanja, pa je bila pri nizkomalignih sarkomih stopnja lokalnih recidivov 33-odstotna, v skupini visokomalignih sarkomov pa 24-odstotna. Srednji čas sledenja je bil več kot devet let.

Prospektivna, multicentrična, randomizirana raziskava (VORTEX) je ocenila vpliv zmanjševanja obsevalnih polj v času pooperativne radioterapije glede na konvencionalna obsevalna polja. Rezultati so po dveh letih sledenja dokazali, da ni razlike v funkciji, zato se zmanjševanja volumnov ne priporoča (8).

Definitivna radioterapija

Radioterapija kot samostojna oblika lokalnega zdravljenja je indicirana v izbranih primerih, npr. pri bolnikih, ki za operacijo niso sposobni. Rezultati raziskave iz leta 2005 pri 112 bolnikih z mehkotkivnimi sarkomi udov kažejo na 45-odstotno 5-letno lokalno kontrolo (9).

Priprava na obsevanje

V pripravi bolnika na obsevanje sta zelo pomembni imobilizacija bolnika in prizadetega dela telesa ter ponovljivost vsakodnevnega položaja med obsevanjem. Na voljo so različni imobilizacijski pripomočki, ki to omogočajo.

Priprava na obsevanje se opravi na CT simulatorju. Glede na lokacijo tumorja občasno opravimo tudi 4D-CT, ki je posnet v različnih fazah dihanja in nam pomaga ugotoviti razpon gibanja tumorja med dihanjem. Poleg CT priprave je priporočljivo opraviti tudi MR pripravo in nato fuzijo slik. Zaželeno je aplikacija i. v. kontrastnega sredstva. Potreben je dober prikaz tumorja, ki v primeru predoperativnega ali definitivnega obsevanja predstavlja GTV (Gross Tumor Volume). Za sarkome v področju udov je najboljša preiskava za prikaz tumorja MR s kontrastnim sredstvom, tumor pa se vrisuje na sekvenci T1.

Glede na RTOG smernice CTV (Clinical Target Volume), kjer pričakujemo mikroskopsko bolezen, v predoperativni radioterapiji zajema področje GTV s 3 cm robom v longitudinalni smeri in 1,5 cm robom v radialni (transverzalni) smeri (10).

Pri pooperativnem obsevanju je potrebna fuzija slik s predoperativnimi radiološkimi preiskavami (MR, PET-CT ali CT pred operacijo) in rekonstrukcija resecirane področja. Med vrisovanjem ciljnih volumnov je pogosto potrebno sodelovanje kirurga operaterja. Priporočljivo je, da operater ob operaciji vstavi klipe na vse meje operativnega področja, na meje ležišča tumorja in na področje možnega ostanka bolezni. To nam pomaga pri določitvi CTV.

PTV (Planning Target Volume) predstavlja geometrično velikost oziroma varnostni rob zaradi napak v namestitvi bolnika in premikanja CTV.

OAR (Organs At Risk) so rizični organi, ki jih je treba ščititi med obsevanjem. Med obsevanjem sarkomov na udih so to: pas mehkega tkiva, ki ga je treba ohraniti zaradi limfne drenaže, sklepni prostori in skelet.

Danes so na voljo sodobnejše tehnike obsevanja, kot so IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) in IGRT (Image Guided Radiation Therapy), ki omogočajo boljše konformnost in natančnost obsevanja, obenem pa manjšo toksičnost na okolne rizične organe.

Frakcioniranje in tumorska doza

Frakcionacija je večinoma standardna, od 1,8 Gy do 2 Gy na dan, od ponedeljka do petka. Občasno se uporabljajo hipofrakcionirane sheme, z višjo dozo na frakcijo, 3- do 4-krat tedensko.

Predoperativna totalna doza na področje tumorja je 50 Gy. Operativni poseg je predviden 4–6 tednov po obsevanju (7). Po opravljeni operaciji se glede na tip resekcije lahko še dodatno obseva z 10–16 Gy ali celo več, če gre za večji ostanek bolezni.

Pri pooperativnem obsevanju je predvidena tumorska doza (TD) 50 Gy na operativno področje in boost doza na ležišče tumorja, do skupne TD 56 Gy. Če je kirurški rob pozitiven se dodatno obseva do 66 ali celo 70 Gy (7). Pooperativno radioterapijo je priporočljivo začeti 4–6 tednov po operaciji. Pomembno je, da so rane zaceljene.

V primeru definitivne radioterapije je TD od 64 do 70 Gy.

Retroperitonealni sarkomi

Pooperativne radioterapije se pri retroperitonealnih sarkomih rutinsko ne priporoča, saj so klinični dokazi pomanjkljivi. Randomizirane raziskave ni, rezultati retrospektivnih raziskav pa so si nasprotujoči (11). Retrospektivni podatki dveh skandinavskih centrov so dokazali izboljšanje 5-letnega preživetja brez bolezni in celokupnega preživetja ob kombiniranju kirurške resekcije in pooperativne radioterapije v primerjavi le s kirurško resekcijo (12). Radioterapija po odstranitvi retroperitonealnih tumorjev je pogosto težko izvedljiva, zaradi preseženega tolerančnega odmerka na rizične organe.

Predoperativno obsevanje je lažje izvedljivo, ker je tarča dobro definirana, tumor odmika črevo in druge rizične strukture iz obsevalnega polja, pa tudi odmerek je nižji. Trenutno je v izvajanju prospektivna, randomizirana klinična raziskava faze III (STRASS), ki primerja predoperativno radioterapijo (28-krat 1,8 Gy) v kombinaciji z operacijo, proti operaciji, kot edini obliki zdravljenja za resektabilne retroperitonealne sarkome (13).

Pri neresektabilnih retroperitonealnih sarkomih se standardno frakcionirana radioterapija lahko uporabi kot definitivna terapija, s ciljem podaljšanja časa do progressa bolezni. Totalna TD je odvisna od tolerančnih doz rizičnih organov v bližini tumorja. Priporoča se TD vsaj 60 Gy. Včasih pride do lokalne remisije bolezni, vendar je stopnja lokalnih recidivov velika (14).

Pri napredovali bolezni v paliativni terapiji za simptomatske lezije pogosto uporabljamo hipofrakcionirane režime 12-krat 3 Gy, 5-krat 4 Gy.

Rizični organi v področju trebuha so: črevo, želodec, ledvici in jetra. Za tolerančne doze uporabljamo QUANTEC-ove restrikcije (15).

Ginekološki sarkomi

Radioterapije se pri ginekoloških sarkomih rutinsko ne priporoča, ker ni dokazov, da izboljša preživetje brez bolezni. Pooperativno pride v poštev pri izbranih primerih v primeru kontaminacije s tumorskimi celicami med operacijo, upoštevajoč dejavnike tveganja: lokalni relaps, prizadetost cerviksa, parametrijev, seroze in histološki podtip tumorja. Za neresektabilne tumorje pride v poštev radioterapija do 60 Gy ali več. Upoštevati je treba tolerančne doze rizičnih organov v medenici: anus, rektum, sigma in glavici femurja (7).

SARKOMI KOSTI

Najbolj pogosti sarkomi kosti so osteosarkom, hondrosarkom in Ewingov sarkom.

Pri **osteosarkomu** je TD v območju od 56 do 62 Gy, če so robovi mikroskopsko kontaminirani in od 64 do 70 Gy, če je prisoten makroskopski ostanek. Če je tumor neresektabilen se priporoča definitivna radioterapija do TD \geq 70 Gy.

Pri **hondrosarkomu** je pooperativna radioterapija priporočljiva za gradus 2–3: doza 60 Gy po R0, 70 Gy po R1 in $>$ 70 Gy po resekciji R2. Pri hondrosarkomu gradusa 1 je pooperativna radioterapija priporočljiva le po neradikalni operaciji (resekciji R1, R2).

Če že pred operacijo pričakujemo resekcijo R1 je priporočljiva predoperativna radioterapija do 50,4 Gy, s pooperativnim boostom 20 Gy po R1 oziroma 22–28 Gy po resekciji R2.

Definitivna radioterapija pride v poštev ob neresektabilnem tumorju, pri gradusu 1 s TD do 70 Gy. Pri višjih gradusih je priporočljiva doza več kot 70 Gy.

Pri Ewingovem sarkomu zdravimo z radioterapijo z naslednjimi odmerki:

Pri neresektabilnem tumorju: predoperativna (44 Gy) ali definitivna radioterapija (54–60 Gy), s tehniko zmanjševanja polj.

Pooperativno obsevanje, resekcija:

- R0, dober učinek kemoterapije: ni radioterapije;
- R0, slab učinek kemoterapije: radioterapija 44 Gy;
- R1, dober učinek kemoterapije: radioterapija 44 Gy;
- R1, slab učinek kemoterapije: radioterapija 54 Gy;
- R2: radioterapija 56 Gy.

Pri metastatski bolezni z razsojem v pljuča: obsevanje celotnih pljuč s TD 15–18 Gy, z dnevnimi frakcijami 1,5 Gy (7).

SEKUNDARNI SARKOMI

Resen pozen zaplet obsevanja je nastanek sekundarnih sarkomov v obsevanem področju. Obdobje latence je dolgo, povprečno 8 do 14 let. Nov sarkom mora vznikniti vsaj dve leti po zaključenem obsevanju, da ga lahko klasificiramo kot sekundarnega. Sekundarni sarkomi predstavljajo 2,5–5 % vseh sarkomov (16). Sekundarni sarkom se mora histopatološko razlikovati od primarnega. Najpogostejši tumorji, po katerih

se v obsevanem področju pojavi sekundarni sarkom, so: retinoblastom, karcinom dojke, ginekološki tumorji, tumorji testisa in limfomi. Sekundarni sarkomi so histološko najpogostejše: nediferenciran pleomorfni sarkom, angiosarkom, osteosarkom in MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor) (17). Pooperativna radioterapija ima dobrobit tudi pri sekundarnih sarkomih, vendar je dozo treba prilagoditi, ker gre za reiradiacijo.

PALIATIVNA RADIOTERAPIJA

Paliativna radioterapija ima pomembno vlogo v lajšanju simptomov ali v preprečevanju hitre tumorske rasti. V primerih lokaliziranega, vendar neresektabilnega tumorja je indicirana definitivna radioterapija do visoke TD 70 Gy ali več. Če so bolniki v dobrem performans statusu se uporablja standardna frakcionacija 1,8 do 2 Gy na dan.

Pogoste so hipofrakcionirane sheme 12- do 15-krat 3 Gy ali tipično 10-krat 3 Gy. Če potrebujemo hiter odgovor na obsevanje in je pričakovan kratek preostanek življenja, je smiselna shema 5-krat 4 Gy ali 1-krat 8 Gy.

Literatura:

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982; 196(3): 305–15.
2. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1): 197–203.
3. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996; 14(3): 859–68.
4. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B, Catton C, Bell RS, Fornasier VL. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect on radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21(6): 1595–9.
5. Virkus WW, Mollabashy A, Reith JD, Zlotecki RA, Berrey BH, Scarborough MT. Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 397: 177–89.
6. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9325): 2235–41.
7. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadavec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018. In press 2018.
8. Robinson MH, Gaunt T, Grimer R, Seddon B, Wylie J, Davis A, et al. Wortex Trial: A Randomized Controlled Multicenter Phase 3 Trial of Volume of Postoperative Radiation Therapy Given to Adult Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(2), p. S1.
9. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(3): 852–9.
10. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4): 525–8.
11. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol.* 2010; 101(5): 345–50.
12. Trovik LH, Ovrebø K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients.

13. EORTC: A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma (RPS): STRASS. [cited 2018 Aug 3]. Available from: (<https://clinicaltrials.gov/et2/show/study/NCT01344018?term=STRASS&reer=Open&rank=1>).
14. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(3): 852–9.
15. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): 10–9.
16. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, Marchal C, Resbeut M, Richaud P, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. *Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiology.* 2000; 216(1): 197–205.
17. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, Maru S, Brennan MF. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 2004; 239(6): 903–9.

SLEDENJE PO KONČANEM ZDRAVLJENJU, PREŽIVETJE V SLOVENIJI

Andraž Perhavec

Povzetek

Zdravljenje sarkomov je multidisciplinarno. Kljub nenehnemu napredku v zdravljenju ostaja 5-letno preživetje okoli 60-odstotno. Ogroženost za ponovitev bolezni je odvisna od lokalizacije in bioloških značilnosti sarkoma. Namen sledenja po končanem zdravljenju je zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni, pa tudi odpravljanje težav, povezanih z zdravljenjem in promocijo zdravega življenjskega sloga. Najpomembnejša elementa kontrol sta anamneza in klinični pregled, ki ju prvi dve leti po zaključenem zdravljenju opravljamo na 3 do 4 mesece, tretje do peto leto na 6 mesecev in nato enkrat letno vsaj do desetega leta po zaključenem zdravljenju. Pri visoko malignih perifernih sarkomih in kjer je klinični pregled otežen je MRI slikovna preiskava izbora za zgodnje odkrivanje lokalne ponovitve bolezni. Bolnike po zdravljenju retroperitonealnega sarkoma sledimo s CT ali MRI (mlajši bolniki, bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo) preiskavo trebuha s kontrastnim sredstvom. Za zgodnje odkrivanje zasevkov v prsnem košu uporabljamo rentgensko ali CT (visoko maligni sarkomi) slikanje prsnih organov. Pogostnost kontrol in izbor slikovnih preiskav sta odvisni od ocene ogroženosti za ponovitev bolezni in bolnikovih težav.

Zdravljenje sarkomov je multidisciplinarno in sestoji iz kirurgije, radioterapije in sistemske terapije oziroma kombinacije naštetih. Kljub optimalnemu zdravljenju z namenom ozdravitve pa se bolezen pogosto ponovi in je lahko za bolnika usodna. Tako je petletno preživetje pri bolnikih s sarkomi po podatkih iz tuje literature približno 60-odstotno. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je 5-letno relativno preživetje bolnikov, zbolelih v letih 2010–2014 za sarkome mehkih tkiv 578-odstotno, za sarkome kosti 563-odstotno in za gastrointestinalni stromalne tumorje (GIST) 81-odstotno (sledenje do decembra 2017).

Ogroženost za ponovitev bolezni je odvisna od lokalizacije, stadija in bioloških značilnosti tumorja. Ponovitev se največkrat pojavi dve do tri leta po zaključenem zdravljenju. Pri biološko agresivnejših sarkomih se ponovitev navadno pojavi zgodaj po zaključenem zdravljenju in je redka več kot 10 let po zaključenem zdravljenju. Pri biološko manj agresivnih tumorjih pa ponovitev tudi 10 let in več po zaključenem zdravljenju ni redka. Sarkomi mehkih tkiv se po zdravljenju in ohranitvi uda lokalno ponovijo pri 10–20 % bolnikov.

Lokalna kontrola bolezni je pri retroperitonealnih sarkomih zaradi anatomskih omejitev zahtevnejša in so zato lokalne ponovitve pogostejše, a je ogroženost za lokalno ponovitev močno odvisna od histološkega podtipa tumorja. Dobro diferenciran liposarkom se lokalno ponovi v 19–58 %, dediferenciran liposarkom v 58–82 %, medtem ko je lokalna ponovitve pri leiomiosarkomu in solitarnem fibroznem tumorju retroperitoneja mnogo redkejša (6–16 % oziroma 4–8 %).

Pogostnost oddaljene ponovitve bolezni je močno odvisna od histološkega podtipa tumorja in gradusa. Nekateri podtipi (npr. dermatofibrosarkom protuberans, atipični lipomatozni tumor) praktično nikoli ne zasevajo, medtem ko je pri nekaterih podtipih sistemski razsoj pogost (npr. nediferenciran pleomorfn sarkom, rabdomiosarkom, sinovijski sarkom, Ewingov sarkom).

Sarkomi največkrat zasevajo v pljuča, nekateri podtipi pa imajo tudi druga predilekcijska mesta za zasevke. Tako npr. epiteloidni sarkom, svetlocelični sarkom, rabdomiosarkom in angiosarkom pogosto

zasevajo v bezgavke (v do 40 %), alveolarni soft part sarkom v centralno živčevje, miksoidni liposarkom pa v kosti in retroperitonej.

Pogostnost zasevanja retroperitonealnih sarkomov je močno odvisna od histološkega podtipa tumorja. Dobro diferenciran liposarkom praktično nikoli ne zaseva, dediferenciran liposarkom zaseva v 9–44 %, leiomiosarkom v 47–58 %, agresivnejše oblike solitarnega fibroznega tumorja pa v 17–41 %.

Namen sledenja bolnikov po zaključenem zdravljenju sarkomov mehkih tkiv je zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in s tem manjša obolevnost zaradi zdravljenja ter potencialno izboljšanje prognoze bolezni, čeprav dokazov za to nimamo. Pri bolnikih s sarkomom na udu lahko z zgodnjim odkritjem ponovitve bolezni ponovno ohranimo ud in dosežemo okrog 50-odstotno 5-letno preživetje. Zgodnje odkritje ponovitve retroperitonealnega sarkoma izboljša možnosti za ponovno resekcijo, čeprav je odločitev o smiselnosti reoperacije pri bolnikih individualna in je odvisna predvsem ob biologije bolezni (histološki podtip, gradus, prosti interval, multifokalnost). Zgodnje odkritje oddaljene ponovitve bolezni omogoča resekcijo pljučnih zasevkov pri skrbno izbranih bolnikih (dolga prost interval, majhno število zasevkov, zasevki samo na eni strani). Petletno preživetje pri teh bolnikih znaša do 50 %. Dokazov, da odkritje pljučnih zasevkov s slikovnimi preiskavami pred pojavom simptomov in znakov izboljša preživetje, sicer nimamo. Anketna raziskava iz Velike Britanije je pokazala, da le 38 % zdravnikov verjame, da zgodnje odkritje zasevkom pred pojavom simptomov in znakov izboljša preživetje.

Optimalna pogostnost sledenja ni znana in se razlikuje v različnih smernicah, čeprav so splošne usmeritve podobne. Chou in sod. so opravili retrospektivno raziskavo, s katero so ugotovili, da pogostejše kontrole izboljšajo preživetje pri visoko ogroženih bolnikih za ponovitev bolezni, medtem ko pri srednje in nizko ogroženih bolnikih ni bilo razlik v preživetju med skupinama s pogostejšimi in redkejšimi kontrolami. Po slovenskih priporočilih trajanje sledenja po končanem zdravljenju ni točno določeno, a je potrebno vsaj 10 let. Prvi dve leti bolnike sledimo na 3 do 4 mesece, tretje do peto leto jih sledimo na 6 mesecev, po petih letih (vsaj do 10. leta) pa enkrat letno. Smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) pri pogostnosti sledenja upoštevajo ogroženost za ponovitev bolezni in tako priporočajo intenzivnejše sledenje pri bolj ogroženih bolnikih v primerjavi z manj ogroženimi, posebno prva tri leta.

Tako kot ni znana optimalna pogostnost sledenja, tudi ni znano, katere so optimalne preiskave, ki jih opravimo ob posamezni kontroli. Glavno vprašanje je, ali bolj sofisticirane (in dražje) preiskave izboljšajo prognozo bolezni v primerjavi s kliničnim pregledom in rentgenskim slikanjem prsnih organov. Prospektivnih raziskav, ki bi odgovorile na to vprašanje, nimamo. Skrbna anamneza in klinični pregled najverjetneje predstavljata najpomembnejši element vsake kontrole. Raziskavi Whooleya in sod. iz leta 2000 ter Rothermundta in sod. iz leta 2014 sta pokazali, da je klinični pregled odkril lokalno ponovitev perifernih sarkomov v 28 od 29 oziroma v 30 od 31 primerov. Čeprav je magnetna resonanca (MRI) odlična za prikaz mehkih tkiv, pa ima po podatkih iz literature majhno dodano vrednost v primerjavi s kliničnim pregledom. Po podatkih Labarre in sod. sta bila z MRI odkrita 2 od 11 lokalnih recidivov perifernih sarkomov. Pomanjkljivost MRI pri zgodnjem odkrivanju lokalne ponovitve perifernih sarkomov je tudi visok delež lažno pozitivnih najdb s posledično pozitivno napovedno vrednostjo le 42 %. Novejše funkcionalne MRI pa omogočajo razlikovanje med pooperativno brazgotino in ponovitvijo z več kot 95-odstotno specifičnostjo. Zdi se, da ima MRI največji pomen pri odkrivanju lokalne ponovitve perifernih sarkomov pri bolnikih, kjer je klinični pregled otežen (npr. bolniki s kompleksnimi rekonstruktivnimi posegi, bolniki s prekomerno telesno težo ipd.). Alternativna slikovna preiskava je lahko tudi ultrazvok (UZ), ki je cenejši in lahko predstavlja tudi vodilo pri tanko- ali debeloigelni punkciji. Retrospektivna raziskava, ki je primerjala MRI in UZ pri zgodnjem odkrivanju lokalne ponovitve perifernih sarkomov, je pokazala, da ima UZ večjo občutljivost kot MRI (100 % proti 83 %) in manjšo specifičnost (79 % proti 93 %), čeprav razlike niso bile statistično signifikantne. Tudi druga raziskava je pokazala visoko specifičnost

(94 %) in občutljivost (92 %) UZ, kar dokazuje njegovo učinkovitost pri zgodnjem odkrivanju lokalne ponovitve perifernih sarkomov. Po slovenskih smernicah opravimo bazično slikanje z MRI tri mesece po operaciji in nato na 3–12 mesecev pri bolnikih, kjer ni možnosti zgodnjega odkrivanja s kliničnim pregledom in pri visoko malignih sarkomih. UZ opravimo ob sumu na lokalni recidiv.

Najprimernejša preiskava za sledenje bolnikov po resekciji retroperitonealnih sarkomov je CT trebuha s kontrastnim sredstvom. Pri mlajših bolnikih in pri tistih z okvarjeno ledvično funkcijo pa je boljše izbira MRI trebuha s kontrastnim sredstvom. Pogostnost preiskav je močno odvisna od ogroženosti za lokalno ponovitev bolezni. Po slovenskih priporočilih opravimo CT ali MRI trebuha prvi dve leti po zaključenem zdravljenju na 3–12 mesecev, tretje do peto leto na 6–12 mesecev, po petem letu pa na 12 mesecev.

Oddaljeno ponovitev bolezni, ki je pri bolnikih s sarkomi najpogosteje v pljučih, mnogo težje odkrijemo le z anamnezo in kliničnim pregledom. Slikovne preiskave prsnih organov so zato nepogrešljive pri zgodnjem odkrivanju oddaljene ponovitve bolezni. Wholey in sod. ter Cool in sod. sta pokazala, da pri asimptomatskih bolnikih večino zasevkov odkrijemo z rentgenskim slikanjem prsnih organov (83 % oziroma 67 %). Vloga CT slikanja prsnih organov ni jasna. Retrospektivna raziskava, ki je primerjala izhod zdravljenja pri bolnikih, ki so bili spremljani z rentgenskim slikanjem prsnih organov, v primerjavi z bolniki, ki so bili spremljani s CT prsnih organov, je pokazala, da so imeli slednji manjše zasevke, ki so bili večkrat unilateralni. Tudi preživetje je bilo boljše v skupini s CT preiskavo prsnih organov (4-letno skupno preživetje 32 % proti 0 %). Po slovenskih priporočilih opravimo pri visoko malignih sarkomih prvi dve leti po zaključenem zdravljenju rentgensko slikanje ali CT prsnih organov na 3 do 6 mesecev, tretje do peto leto opravimo rentgensko slikanje prsnih organov na 6 mesecev, nato pa enkrat letno. Pri nizko malignih sarkomih opravimo rentgensko slikanje prsnih organov enkrat letno.

Sledenje bolnikov po zaključenem zdravljenju pa ni potrebno le zaradi zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni, ampak tudi zaradi odpravljanja težav, ki so posledica zdravljenja. Redne kontrole izkoristimo tudi za promocijo zdravega življenjskega sloga, ki omili težave, povezane z zdravljenjem (terciarna preventiva). Pri odločitvi o pogostnosti sledenja in o izboru preiskav pa vodilo niso le smernice, upoštevati je treba tudi ogroženost za ponovitev bolezni in bolnikove težave.

Literatura:

1. Andritsch A, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Oncol Hematol.* 2017; 110: 94–105.
2. Zaidi MY, Canter R, Cardona K. Post-operative surveillance in retroperitoneal soft tissue sarcoma: The importance of tumor histology in guiding strategy. *J Surg Oncol.* 2018; 117: 99–104.
3. Tseng WW, Amini B, Madewell JE. Follow-up of the soft tissue sarcoma patient. *J Surg Oncol.* 2015; 111: 641–5.
4. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med.* 2005; 353: 701–11.
5. Cho HS, Park IH, Jeong WJ, Han I, Kim HS. Prognostic value of computed tomography for monitoring pulmonary metastases in soft tissue sarcoma patients after surgical management: A retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 3392–8.
6. Gerrand CH, Billingham LJ, Woll PJ, Grimer RJ. Follow up after primary treatment of soft tissue sarcoma: A Survey of Current Practice in the United Kingdom. *Sarcoma.* 2007; 2007: 34128.
7. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, McGrath BE, Kraybill WG. Primary extremity sarcoma: What is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 9–14.
8. Rothermundt C, Whelan JS, Dileo P, Strauss SJ, Coleman J, Briggs TW, et al. What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer.* 2014; 110: 2420–6.

9. Labarre D, Aziza R, Filleron T, Delannes M, Delaunay F, Marques B, et al. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? *Eur J Radiol.* 2009; 72: 50–3.
10. Cheney MD, Giraud C, Goldberg SI, Rosenthal DI, Homicek FJ, Choy E, et al. MRI surveillance following treatment of extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2014; 109: 593–6.
11. Del Grande F, Subhawong T, Weber K, Aro M, Muger C, Fayad LM. Detection of soft tissue sarcoma recurrence: Added value of functional MR imaging techniques at 3.0 T. *Radiology.* 2014; 271: 499–511.
12. Cool P, Grimer R, Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31:1020–4.
13. Choi H, Varma DG, Fornage BD, Kim EE, Johnston DA. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157(2): 353–8.
14. Arya S, Nagarkatti DG, Dudhat SB, Nadkarni KS, Joshi MS, Shinde SR. Soft tissue sarcomas: ultrasonographic evaluation of local recurrences. *Clin Radiol.* 2000; 55(3): 193–7.
15. National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2018). [cited 2018 Aug 16]. Available from: (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf).
16. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zdravec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018. In press 2018.

CELLUTOME™
EPIDERMAL HARVESTING SYSTEM

**Pridobivanje AVTOLOGNEGA EPIDERMALNEGA
GRAFTA kot način zdravljenja ran različnih
etiologij**



**WHEN THERE'S A NEED
FOR EPIDERMIS**

PRESS START

PO 40 LETIH JE PRIŠLA NOVA MOŽNOST.

Omogočite bolnikom z napredovalim sarkomom mehkih tkiv
prvo zdravljenje po 40 letih,
ki bistveno izboljša celokupno preživetje (OS)
v 1. liniji zdravljenja.^{2,3}

CELOKUPNO PREŽIVETJE⁴

ZDRAVILO LARTRUVO + DOKSORUBICIN STA ZMANJŠALA
TVEGANJE SMRTI ZA 54 % V PRIMERJAVI S SAMIM
DOKSORUBICINOM

26,5 MESEČNA MEDIANA OS
LARTRUVO + DOKSORUBICIN

- VS -

14,7 MESEČNA MEDIANA OS
SAMO DOKSORUBICIN

(HR = 0,463 [95 % CI: 0,301, 0,710], P = 0.0003)

OS = celokupno preživetje; CI = interval zaupanja; HR = razmerje tveganja.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Lartruvo 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Kakovostna in količinska sestava En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg olaratumaba. Ena 19-ml viala vsebuje 190 mg olaratumaba. Olaratumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno iz mišjih celic (NSO) s pomočjo rekombinantne DNK tehnologije. **Terapevtske indikacije** Zdravilo Lartruvo je indicirano v kombinaciji z doksorubicinom pri odraslih bolnikih z napredovalim sarkomom mehkih tkiv, ki jih ni mogoče učinkovito zdraviti z operacijo ali radioterapijo in ki z doksorubicinom še niso bili zdravljeni. **Odmerjanje in način uporabe** **Odmerjanje** Priporočeni odmerek olaratumaba je 15 mg/kg z intravensko infuzijo 1. in 8. dan vsakega 3-tedenskega cikla, dokler ne pride do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravilo Lartruvo se v kombinaciji z doksorubicinom uporablja v največ osmih ciklih zdravljenja, nato pa ga v monoterapiji uporabljajo le bolniki, pri katerih ni prišlo do napredovanja bolezni. Doksorubicin se daje 1. dan vsakega cikla po infuziji zdravila Lartruvo. **Premedikacija** Potrebna je intravenska premedikacija z antagonistom H1 (npr. difenhidraminom) in deksametazonom (ali ekvivalentnimi zdravili) od 30 do 60 minut pred odmerkom olaratumaba, 1. in 8. dan prvega cikla pri vseh bolnikih. Pri vseh nadaljnjih ciklih je potrebna ponovna intravenska premedikacija z antagonistom H1 (npr. difenhidraminom) od 30 do 60 minut pred vsakim odmerkom olaratumaba. **Prilaganje odmerjanja olaratumaba** Za priporočila o prilaganju odmerka v zvezi z doksorubicinom glejte trenutne informacije o predpisovanju doksorubicina. Pri resni nehematološki toksičnosti stopnje ≥ 3 , povezani z olaratumabom, je treba naslednji odmerek olaratumaba odložiti, dokler se toksičnost ne vrne na stopnjo ≤ 1 ali na vrednost pred zdravljenjem. Če se pojavi nevtropenična vročina/okužba ali nevtropenija stopnje 4, ki traja dlje kot en teden, je treba dajanje olaratumaba prekiniti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže vsaj 1.000/ μ l ali več, nato pa je treba odmerjanje olaratumaba nadaljevati pri zmanjšanem odmerku 12 mg/kg. Podatki PopPK kažejo, da odmerka pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni treba prilagajati. **Način uporabe** Po redčenju v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za injiciranje se olaratumab aplicira v obliki približno 60 minut trajajoče intravenske infuzije. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** V kliničnih preskušanjih olaratumaba so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo (IRR), vključno z anafilaktičnimi reakcijami. Te reakcije so se večinoma pojavile med prvo infuzijo olaratumaba ali po njej. Simptomi IRR so vključevali rdečico, pomanjkanje sape, bronhospazem, vročino/mrzlico in v nekaterih primerih hudo hipotenzijo, anafilaktični šok ali smrtni srčni zastoj. Do hudih IRR, kot so anafilaktične reakcije, lahko pride kljub premedikaciji. Zaradi možnosti pojave znakov in simptomov IRR je treba bolnike med infuzijo nadzorovati v prostorih, kjer je na voljo oprema za oživiljanje. Bolnike, ki prejemajo olaratumab in doksorubicin, ogrožajo nevtropenija in hemoragični dogodki. Pred odmerkom olaratumaba 1. in 8. dan vsakega ciklusa je treba preveriti število nevtrofilcev. Pri bolnikih s stanji, ki povečujejo tveganje krvavitve, kot je npr. uporaba antikoagulantov, je treba spremljati koagulacijske parametre. Tveganje kardiotoksičnosti se povečuje z rastjo kumulativnih odmerkov antraciklinov, vključno z doksorubicinom. To zdravilo vsebuje 22 mg natrija na eno 19-ml vialo in 57 mg natrija na eno 50-ml vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo dieto z omejenim vnosom natrija. Doksorubicin je lahko kardiotoksičen. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Ker se monoklonska protitelesa ne presnavljajo z encimi iz skupine citokromov P450 (CYP) ali drugimi encimi, ki presnavljajo zdravila, se ne pričakuje, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov s sočasno danimi zdravili lahko vplivala na farmakokinetiko olaratumaba. Obratno tudi ni pričakovati, da bi olaratumab vplival na farmakokinetiko sočasno danih zdravil. Uporaba živih ali živih oslabiljenih cepiv pri bolnikih, imunsko oslabiljenih zaradi kemoterapevtikov, vključno z doksorubicinom, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Pri bolnikih, ki prejemajo olaratumab v kombinaciji z doksorubicinom, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivom. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ženskam v rodni dobi se zanositev med zdravljenjem z olaratumabom odsvetuje. Humani IgG se izloča v materino mleko, zato se dojenje v času zdravljenja z olaratumabom in še vsaj tri mesece po zadnjem odmerku ne priporoča. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev** Olaratumab ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so bolniki pogosto utrujeni, jim je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju strojev. **Neželeni učinki** Zelo pogosta skupna pogostnost: nevtropenija, limfopenija, glavobol, driska, mukozitis, navzea, bruhanje, mišično-skeletna bolečina, reakcije, povezane z infuzijo. **Posebna opozorila za shranjevanje** Shranjujte v hladilniku (2–8 °C). **Inkompatibilnosti** Zdravila ne smemo dajati ali mešati z raztopinami, ki vsebujejo dekstrozo. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **Datum zadnje revizije besedila** 11.1.2018 Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Samo za strokovno javnost.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lartruvo, datum zadnje revizije besedila 11.1.2018. 2. Ravi V et al. *Oncology* (Williston Park). 2015;29(1):43-30. 3. Levitan D. *Oncology Journal* (Cancer Network), 20. Oct 2016. 4. Tap WD et al. *Lancet*. 2016;338:488-497.

Pomembno obvestilo:

Pričujoče gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Zdravilo Lartruvo se izdaja le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem zdravila Lartruvo vas vlijudno prosimo, da preberete celotni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lartruvo. Podrobnejše informacije o zdravilu Lartruvo in o zadnji reviziji besedila Povzetka glavnih značilnosti zdravila so na voljo na sedežu podjetja Eli Lilly (naslov podjetja in kontaktni podatki spodaj) in na spletni strani European Medicines Agency (EMA): www.ema.europa.eu, in na spletni strani European Commission <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon: (01) 5800 010, faks: (01) 5691 705

PP-OR-SI-0017, 3.9.2018.

