

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 pleomorfnih 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 boljša 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.