

Leczenie wznowy miejscowej.

Postępowanie w przypadku operacji łapu-capu

Zbigniew I. Nowecki

Żaden chory na mięsaka tkanek miękkich (MTM) nie będzie trwale wyleczony bez prawidłowego i radykalnego leczenia ogniska pierwotnego. U chorego należy wykonać operację radykalną, aby maksymalnie ograniczyć ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej. W latach 70. XX wieku u ponad 50% chorych radykalną operacją w MTM była tylko amputacja kończyn. Obecnie u 90% chorych wykonuje się operacje oszczędzające. Decydując o wykonaniu operacji oszczędzającej chirurg powinien uwzględnić (oprócz radykalności chirurgicznej) także potrzebę utrzymania dobrej sprawności kończyny, to znaczy: brak bólu, zachowanie czucia oraz utrzymanie jej użyteczności. Użyteczność dla chorego oznacza w przypadku kończyny górnej zachowanie funkcji chwytnej ręki, a dla kończyny dolnej zachowanie funkcji podporowej i chodzenia. Jeśli nie jest możliwe spełnienie tych warunków, to choremu zamiast operacji oszczędzającej powinno się zaproponować amputację. Takimi samymi zasadami należy kierować się lecząc chorych ze wznową miejscową.

Właściwym uzupełnieniem radykalnej operacji jest radioterapia. Pooperacyjna radioterapia jest standardem postępowania u chorych po radykalnej operacji mięsaków dużych (> 5 cm), o wysokiej złośliwości histologicznej i położonych podpowięziowo.

Mięsaki tkanek miękkich są nowotworami o dużym ryzyku wznowy miejscowej nawet w przypadku właściwego leczenia chirurgicznego. Według Scandinavian Sarcoma Group u 17% chorych leczonych pierwotnie w ośrodkach referencyjnych dochodzi do wznowy. W przypadku mięsaków o wysokim stopniu złośliwości histologicznej i zlokalizowanych podpowięziowo wznowy miejscowe wystąpiły u 26% leczonych. W materiale tej grupy u chorych z marginesem mikroskopowo nieradykalnym (R1), u których nie zastosowano pooperacyjnej radioterapii wznowy stwierdzono u 39% leczonych, a po zastosowaniu radioterapii u 24%.

W Memorial Sloan-Kettering Cancer Center u 30% chorych po operacji nieradykalnej mikroskopowo (margines R1) stwierdzono nawrót choroby. Należy nadmienić, że operacja z marginesem makroskopowym przechodzącym przez mięsaka (R2),

nie mieści się w definicji operacji, lecz tylko diagnostycznej chirurgicznej biopsji nacinającej.

Niezależnymi czynnikami rokowniczymi wpływającymi na powstanie wznowy miejscowej są wysoki stopień złośliwości histologicznej i nieradykalny margines chirurgiczny, a według niektórych ośrodków także wiek powyżej 50 lat i niektóre podtypy histologiczne mięsaków (np. fibrosarcoma, MPNST).

W przypadku nieradykalności operacji oszczędzającej (margines R1) do rozważenia jest jej ponowne, radykalne wykonanie. Jeśli jednak z jakichś przyczyn (brak zgody chorego, zły stan ogólny itd.) nie jest możliwe wykonanie ponownej, radykalnej (w tym amputacji) operacji, do rozważenia jest zastosowanie pooperacyjnej radioterapii. Zastosowana po operacji mięsaków radioterapia (tylko marginesy R1) poprawia kontrolę miejscową, nie wpływając na przeżycie chorych.

Grupa z Bostonu u chorych po nieradykalnej operacji pierwotnej zastosowała radioterapię uzyskując 76% pięcioletnią kontrolę miejscową. Lepsze rokowanie mieli chorzy w przypadku mięsaków zlokalizowanych na kończynach ($p < 0,01$), położonych powierzchownie ($p=0,05$) i po zastosowaniu radioterapii w dawce powyżej 64 Gy ($p < 0,05$).

Pomiędzy operacją radykalną mięsaka a wznową miejscową upływa około 16 miesięcy (mediana). W ciągu 2 lat od operacji stwierdza się 65% nawrotów miejscowych, a w ciągu 4 lat – 90%. Według Scandinavian Sarcoma Group powstanie wznowy po nieradykalnym wycięciu zwiększa ryzyko powstania przerzutów (RR 4,4, 95% CI 2,9-6,8). Natomiast samo nieradykalne wycięcie, bez powstania wznowy miejscowej nie jest czynnikiem wpływającym bezpośrednio na zwiększenie ryzyka powstania przerzutów (RR 1,1, 95% CI 0,8-1,7).

Jeśli wznowa będzie miała wielkość powyżej 5 cm i wystąpi w okresie do 16 miesięcy od operacji, to tylko 18% chorych przeżyje 4 lata od operacji pierwotnej, natomiast 81% chorych przeżyje ten okres, gdy wznowa będzie mniejsza od 5 cm i pojawi się po 16 miesiącach od pierwotnej operacji. Należy pamiętać, że u 15-20% chorych ze zdiagnozowaną wznową miejscową stwierdza się synchroniczne przerzuty odległe.

Chorzy ze wznową miejscową wymagają agresywnego postępowania, w tym włączenia do badań klinicznych wykorzystujących leczenie systemowe. Rodzaj operacji zastosowany w leczeniu wznowy miejscowej (leczenie oszczędzające vs amputacja) nie wpływa na przeżycie chorych. Wznowy miejscowe w lokalizacji kończynowej według Scandinavian Sarcoma Group wymagają wykonania amputacji u 22% chorych (w przypadku zmian pierwotnych amputacje wykonuje się u 9% operowanych). Jednak miejscowo, jeśli to możliwe, należy stosować leczenie operacyjne oszczędzające kończynę i radioterapię pooperacyjną z pól zewnętrznych, jeśli nie zastosowano jej po operacji pierwotnej. Jeśli po leczeniu oszczędzającym kończynę nie stosuje się radioterapii, to u około połowy chorych po leczeniu wznowy miejscowej wystąpi kolejna wznowa miejscowa. Mimo zastosowania pooperacyjnej radioterapii po leczeniu wznowy, nawroty wystąpią jednak u około 1/3 leczonych.

Leczenie wznowy po wycięciu i radioterapii wymaga jej radykalnego wycięcia i ewentualnego ponownego zastosowania radioterapii/brachyterapii.

W MD Anderson po radykalnym wycięciu wznowy, która wystąpiła w polu po operacji i radioterapii zastosowano radykalne wycięcie wznowy (R0) z brachyterapią. Pooperacyjna dawka radioterapii po leczeniu operacyjnym pierwotnego mięsaka wynosiła 55,6 Gy +/- 1,8 Gy (30,0-70,3 Gy). Po wycięciu wznowy miejscowej wykonano brachyterapię w dawce 47,2 Gy +/- 1,6 Gy (11,0-50,0 Gy). Powikłania lecze-

nia wystąpiły u 20% chorych i wymagały kolejnej operacji z zamknięciem rany płatem przesuniętym. Nawroty miejscowe po tym leczeniu stwierdzono u 35% chorych.

Oddzielną grupę chorych stanowią chorzy operowani poza ośrodkami referencyjnymi, często doraźnie i bez rozpoznania histopatologicznego. Takie operacje określane są według W. Ruki jako operacje łąpu-capu (whoop's operations). Z definicji takie zabiegi kwalifikowane są jako operacje z nieradykalnym marginesem – R1. Grupa z Birmingham (UK) u 59% chorych po operacji łąpu-capu stwierdziła nowotwór w materiale pooperacyjnym. W materiale MD Anderson oceniono chorych, operowanych pierwotnie poza tym ośrodkiem, którzy mieli, według operującego chirurga, wykonaną pierwotną resekcję nowotworu w granicach makroskopowo niezmiennych. Wykonane badanie histopatologiczne materiału po powtórnej operacji (już w MD Anderson) zidentyfikowało komórki mięsaka u 46% operowanych, z czego u 28% były to zmiany makroskopowe. Wykonując powtórny operację uzyskano marginesy R0 u 87% operowanych, a R1 u 13%. Bez nawrotu miejscowego pięć lat przeżyło 85% chorych z tej grupy, w porównaniu do 78% chorych, którym nie wykonano ponownego wycięcia blizny po operacji przeprowadzonej poza tym ośrodkiem ($p=0,03$). Zbliżone wyniki uzyskała grupa z MSKCC (5-letnie przeżycia bez wznowy miejscowej 88 vs 70%).

Oceniając te wyniki grupa z MD Anderson zaleca wykonanie ponownej operacji (re-resekcji blizny) u chorych skierowanych do ośrodka referencyjnego (nawet po makroskopowo radykalnej pierwszej operacji) bez względu na planowaną adjuwantową radioterapię.

Chorzy po powtórnie wykonanej operacji w ośrodku referencyjnym (doświadczenie Istituto Nazionale Tumori w Mediolanie), rokują tak samo, jak chorzy operowani pierwotnie w tym ośrodku. W obserwacji 10-letniej nie stwierdzono różnic w powstaniu wznowy miejscowej (18,7 vs 16,4%, $p=0,535$), przerzutów (17,6 vs 20,2%, $p=0,541$) oraz zgonów (20,4 vs 22,4%, $p=0,645$) między tymi grupami chorych.

Bardzo interesującą opcją terapeutyczną u chorych ze wznową miejscową jest wykonanie pozaustrojowej izolowanej perfuzji. Takie leczenie można przeprowadzić tylko w ośrodkach mających doświadczenie i dysponujących możliwościami technicznymi wykonania tej procedury. Ośrodek w Rotterdamie uzyskał 70% odpowiedzi (CR+PR) u chorych po wcześniejszym leczeniu operacyjnym i radioterapii. U chorych z licznymi guzami nawrotowymi u 45% wystąpi nawrót choroby w stosunku do 27% z pojedynczym guzem.

Podsumowując, wystąpienie wznowy miejscowej wymaga wykonania jej radykalnego wycięcia i zastosowania pooperacyjnej radioterapii (lub brachyterapii). W wyborze operacji (amputacja vs leczenie oszczędzające – w przypadku lokalizacji MTM na kończynie) należy kierować się radykalizmem operacyjnym oraz zachowaniem sprawności operowanej kończyny. W przypadku chorych operowanych poza ośrodkiem referencyjnym (szczególnie tzw. operacje łąpu-capu) należy rozważyć ponowne leczenie operacyjne z zastosowaniem uzupełniającej radioterapii.

Piśmiennictwo

1. Lans TE, Grünhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(5): 406-11.
2. Lewis JJ, Leung D, Espot J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of re-resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2000; 231(5): 655-63

3. Stojadinovic A, Yeh A, Brennan MF. Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 194(4): 436-47.
4. Trovik CS; Scandinavian Sarcoma Group Project. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta Orthop Scand Suppl* 2001; 72(300): 1-31.
5. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, Gustafson P, Saeter G, Wallöe A. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000; 36(6): 688-90.
6. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2003; 97(10): 2544-53.