

Rzadsze lokalizacje mięsaków tkanek miękkich: przestrzeń zaotrzewnowa, jama brzuszna i inne

Piotr Rutkowski, Wirginiusz Dziewirski

Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej

Lokalizacja mięsaka tkanek miękkich (MTM) w przestrzeni zaotrzewnowej stanowi szczególne wyzwanie lecznicze i na ogół wiąże się z gorszym rokowaniem niż kończynowa. Specyfika tych mięsaków polega na dużym potencjale nawrotów miejscowych, rzadszym występowaniu przerzutów do płuc (częściej do wątroby) oraz większej trudności w osiągnięciu odpowiednich marginesów tkankowych (położenie pozaprzeczniowe, zajęcie ważnych życiowo narządów). Rozległe resekcje obejmujące wraz z guzem sąsiadujące narządy (nerka, jelito, mięśnie, wątroba) są uzasadnione w przypadkach, jeżeli nie pozostawia się makroskopowych fragmentów guza. Przy podejrzeniu nacieków mikroskopowych nowotworu należy rozważyć zastosowanie brachyterapii i/lub radioterapii śród- i przed- lub pooperacyjnej.

Diagnostyka i różnicowanie

Właściwa diagnostyka przedoperacyjna z pobraniem materiału histologicznego (najlepiej za pomocą biopsji gruboigłowej lub biopsji otwartej) i oceną radiologiczną jest niezbędnym elementem postępowania w przypadku mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej. Rozpoznanie następuje z reguły późno (później niż w lokalizacji kończynowej), gdyż objawy MTM przestrzeni zaotrzewnowej są bardzo niecharakterystyczne: często bezobjawowy guz w obrębie jamy brzusznej, niekiedy utrata masy ciała, bóle okolicy lędźwiowej, obrzęk kończyny dolnej czy objawy ze strony przewodu pokarmowego (jak niedrożność czy krwawienie). W różnicowaniu należy uwzględnić nowotwory nabłonkowe nerki, trzustki, nadnercza, nowotwory zarodkowe, chłoniaki i przerzuty nowotworów jądra. Pomocne może być badanie markerów surowiczych (gonadotropina i alfa-fetoproteina).

Badaniem obrazowym z wyboru jest spiralna tomografia komputerowa (TK) z kontrastem jamy brzusznej i miednicy. Jej celem jest:

- ustalenie narządu (miejsca) pochodzenia nowotworu

Tabela 1. Współczesne wyniki leczenia chorych na MTM przestrzeni zaotrzewnowej.

Badanie	Liczba chorych	Odsetek chorych poddanych radykalnej resekcji	5-letnie przeżycia wolne od nawrotu miejscowego	5-letnie przeżycia całkowite
Lewis i wsp. (1998)	500	80%	59%	70%
Jaques i wsp. (1990)	114	65%	49%	Nie podano
Stoeckle i wsp. (2001)	165	65%	48%	46%
Hassan i wsp. (2004)	97	78%	44%	51%
Dziewirski i wsp. (2006)	87	66%	51%	55%
Gronchi i wsp. (2009)	152	90%	71%	60%
Bonvalot i wsp. (2009)	382	90%	49%	57%

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

W dotychczasowych badaniach nie wykazano przewagi badania rezonansu magnetycznego (MR) nad TK w diagnostyce zmian zaotrzewnowych, chociaż na jego podstawie można ocenić dodatkowe elementy (nie zawsze niezbędne):

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

Należy stanowczo podkreślić, że domniemana rozległość nacieku uwidoczniona w badaniu MR nie powinna być podstawą do dyskwalifikacji chorego z operacji.

W celu określenia zaawansowania choroby konieczne jest wykonanie rentgenogramu (RTG) klatki piersiowej w dwu projekcjach. W miarę potrzeby należy również uzupełnić diagnostykę o badania endoskopowe przewodu pokarmowego.

Czynniki rokownicze i ocena stopnia zaawansowania

Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych na MTM przestrzeni zaotrzewnowej wynoszą 20-70% (tab. 1). Najczęściej w okolicy tej występują liposarcoma (zwłaszcza well-differentiated liposarcoma i dedifferentiated liposarcoma), leiomyosarcoma

i MPNST. Niezależnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są niedoszczętne leczenie chirurgiczne i wysoki stopień złośliwości histologicznej.

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

Leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne jest podstawową i jedyną metodą dającą szansę wyleczenia chorych na MTM przestrzeni zaotrzewnowej. Operacja z intencją wyleczenia powinna być wykonana w makro- i mikroskopowo radykalnych granicach, co oznacza margines prawidłowych tkanek powyżej 1 mm szerokości.

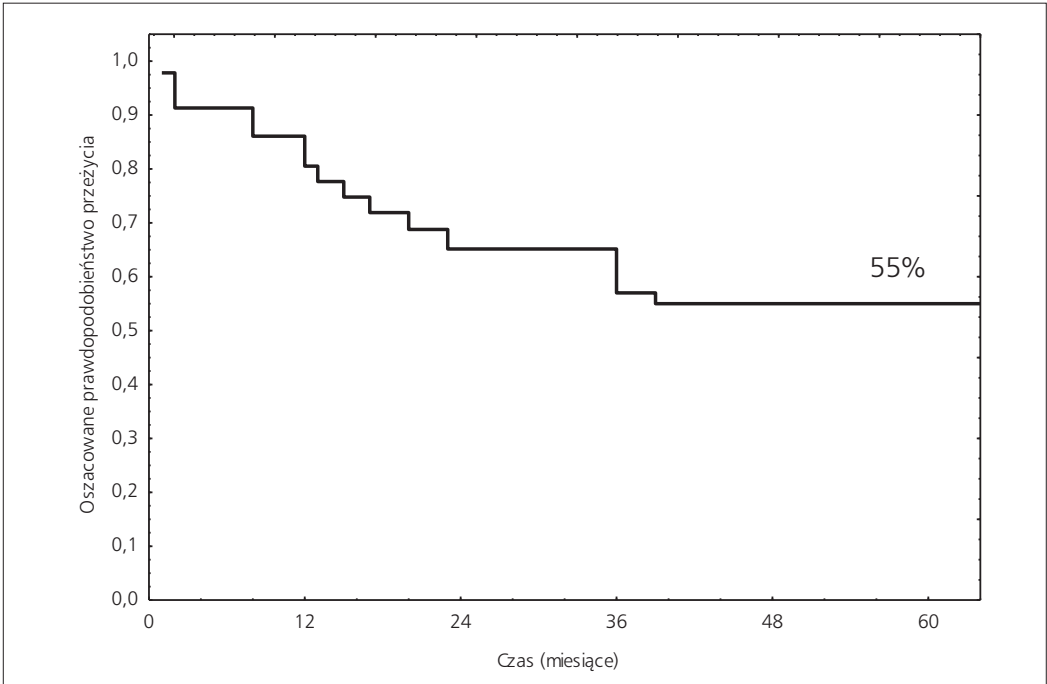
W większości przypadków operację rozpoczyna się od cięcia pośrodkowego (od wyrostka mieczykowatego mostka do spojenia łonowego), szczególnie w przypadkach operacji nagłych. W przypadkach umiejscowienia w górnej części przestrzeni zaotrzewnowej (powyżej naczyń nerkowych) wykonuje się niekiedy cięcie piersiowo-brzuszne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

Najbardziej pożądana jest resekcja blokowa (w jednym bloku z nacieczonymi narządami), co jest możliwe u 53-83% chorych. Radykalizm leczenia operacyjnego utrudniają stosunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i częste naciekanie życiowo ważnych narządów. Najczęściej z nowotworem usuwane są: nerki/nadnercza (46% chorych), jelito grube – hemikolektomia prawo- lub lewostronna (24%), część trzustki (15%) i śledziona (10%). Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej rozrastają się w sposób rozprężający, ale ze względu na towarzyszący im odczyn desmoplastyczny należy często usuwać najbliższe leżące narządy w celu śródoperacyjnej radykalności makroskopowej. Resekcja blokowa MTM przestrzeni zaotrzewnowej z nacieczonymi w sąsiedztwie narządami nie tylko nie pogarsza przeżyć chorych, ale według analiz autorów z ośrodków o dużym doświadczeniu w leczeniu takich mięsaków poprawia je. Niektórzy autorzy proponują operowanie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej w sposób przedziałowy usuwając również niezajęte otaczające narządy, takie jak śledziona, ogon trzustki, nerka, mięsień lędźwiowy.

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

Tabela 2. Zasady chirurgicznego leczenia mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej.

- Po otwarciu jamy brzusznej palpacja narządów w poszukiwaniu rozsiewu (przerzutów)
- Ocena możliwości wykonania radykalnego wycięcia
- Wykonanie resekcji blokowej z innymi narządami (jeżeli konieczna)
- Żyła główna dolna poniżej nerek może być podwiązana
- Ubytki żyły głównej powyżej żył nerkowych muszą być rekonstruowane

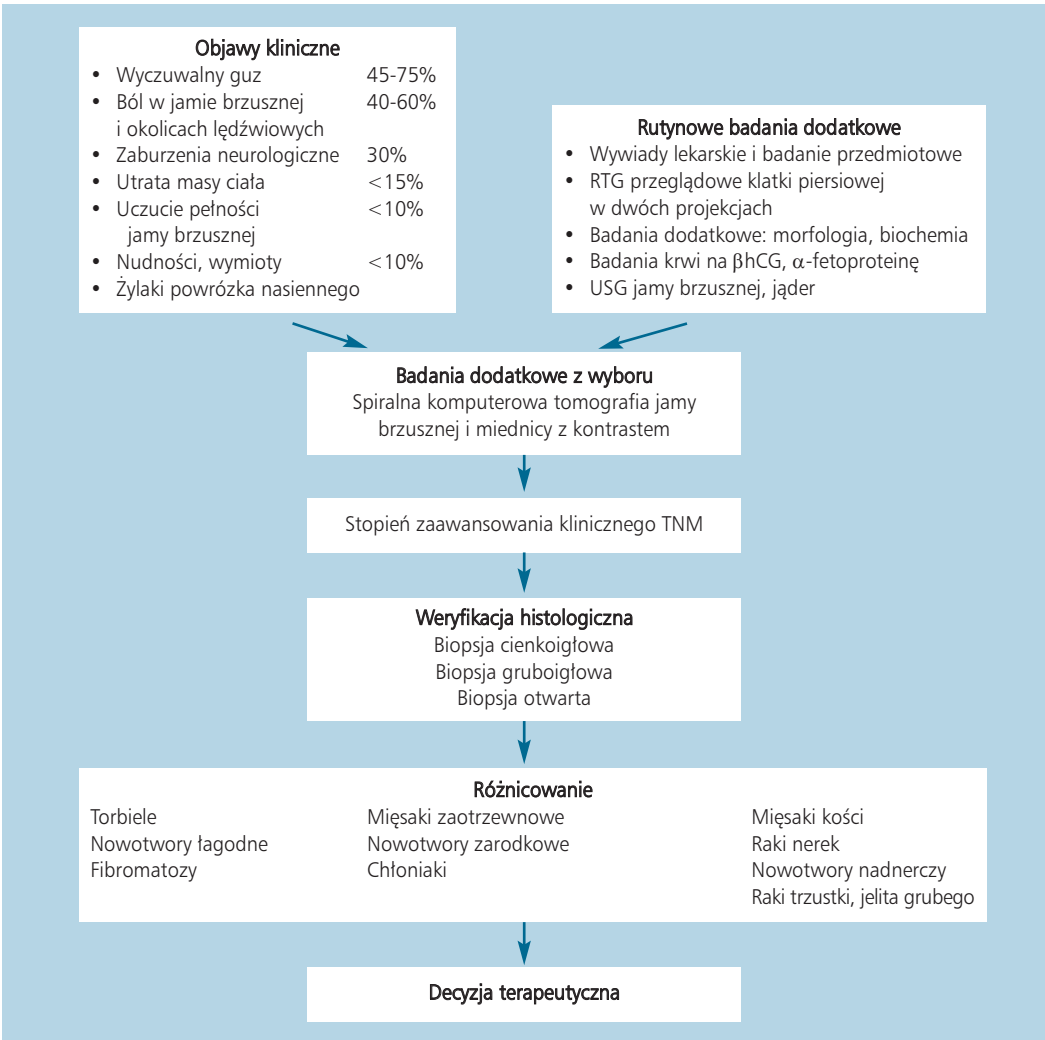


Rycina 1.

Przeżycia całkowite w grupie 55 chorych na mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej leczonych w sposób skojarzony operacyjnie i śródoperacyjną brachyterapią w wysokich dawkach

Podobnie jak i w przypadkach innych lokalizacji MTM przerzuty do węzłów chłonnych występują wyjątkowo rzadko i nie ma potrzeby wykonywania limfadenektomii przestrzeni zaotrzewnowej jednocześnie z wycięciem mięsaka. Podstawowe zasady leczenia operacyjnego mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej zawarto w tabeli 2.

Przerzuty MTM przestrzeni zaotrzewnowej do odległych narządów występują stosunkowo rzadko. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia są wznovy miejscowe, wyjaśnia to paradoks gorszego rokowania tych nowotworów mimo biologicznie wolniejszego naturalnego przebiegu niż mięsaków w lokalizacji kończynowej. U ponad połowy z tych chorych podczas powtórnej operacji można wykonać radykalne wycięcie nawrotu mięsaka, co wiąże się z wydłużeniem przeżyć w porównaniu z chorymi leczonymi paliatywnie. Jednak wyniki leczenia chorych operowanych z powodu pierwotnych mięsaków są zdecydowanie lepsze niż z powodu wznovy. Dla przykładu w grupie 167 chorych na mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej leczonych w Istituto Nazionale Tumori w Mediolanie 10-letnie przeżycia wyniosły poniżej 30% i były zdecydowanie lepsze w grupie chorych operowanych z powodu guzów pierwotnych niż z powodu wznovy.



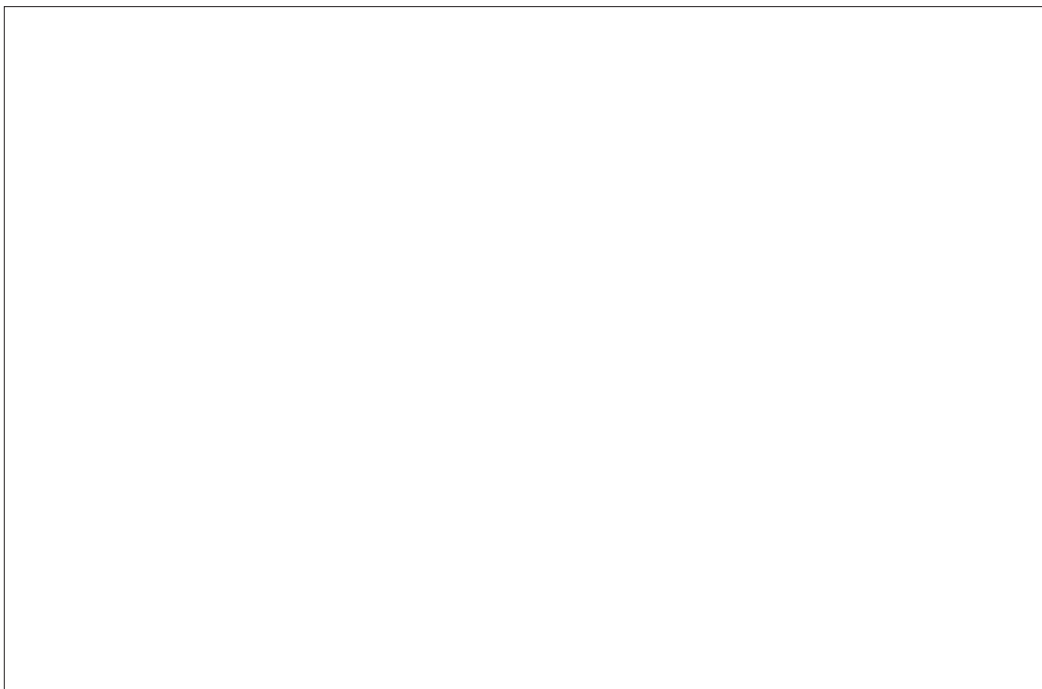
Nieradykalne makroskopowo wycięcie MTM przestrzeni zaotrzewnowej (ogniska pierwotnego lub wznowy) nie wydłuża przeżyć chorych w porównaniu z chorymi poddanymi tylko laparotomii i biopsji diagnostycznej. U niektórych z tych chorych, dla poprawy jakości życia, wykonuje się zabiegi odbarczające układ moczowy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

Rycina 2.

Schemat postępowania diagnostycznego w mięsakach przestrzeni zaotrzewnowej

Leczenie uzupełniające

Brak jest wyników badań prospektywnych, które wskazywałyby jednoznacznie na zmniejszenie częstości wznów miejscowych w mięsakach przestrzeni zaotrzewnowej w wyniku teleradioterapii uzupełniającej (przedoperacyjna, pooperacyjna) radykalne leczenie operacyjne. Lokalizacja w przestrzeni zaotrzewnowej ze względu na obecność narządów krytycznych uniemożliwia często bezpieczne uzyskanie optymalnej dawki

**Rycina 3.**

Stan po resekcji
mięsaaka lewej
przeźreni za-
otrzewnowej

napromieniania chorych na mięsaki, czyli ponad 50 Gy i utrudnia zaplanowanie uzupełniającej radioterapii. Tepper i wsp. wykazali bowiem znamienne poprawę w kontroli miejscowej w przypadku zastosowania dawki powyżej 60 Gy w porównaniu z dawką <50 Gy. Nieudowodnione korzyści z uzupełniającej radioterapii należy krytycznie porównać z możliwością wystąpienia powikłań popromiennych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego (np. przewlekłych i trudnych do leczenia stanów zapalnych jelit, podniekroźności przewodu pokarmowego). Obecnie trwa w USA badanie ACOSOG Z9031 porównujące leczenie chirurgiczne z operacją skojarzoną z napromienianiem przedoperacyjnym z pól zewnętrznych.

Nieco bardziej zachęcających wyników możemy spodziewać się po zastosowaniu łącznym napromieniania z pól zewnętrznych (external-beam radiotherapy, EBRT) i śródoperacyjnego (intraoperative radiotherapy, IORT). Teoretyczne zalety IORT obejmują bezpośrednie uwidocznienie leczonego obszaru, co pozwala na większą kontrolę rozkładu dawki oraz na dostarczenie większej dawki na objętość docelową/łożę mięsaaka (z szacunkowym efektem biologicznym dwa do pięciu razy większym niż w przypadku tradycyjnych frakcji z pól zewnętrznych). W jedynym prospektywnym badaniu klinicznym u chorych operowanych radykalnie stosowano IORT (20 Gy) i EBRT (35-40 Gy) lub tylko pooperacyjnie EBRT (50-55 Gy) i stwierdzono podobne przeżycia całkowite oraz rzadsze występowanie wznów miejscowych w grupie napromienianej śródoperacyjnie. Ponadto w grupie z IORT obserwowano znacząco mniejszy odsetek powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nierandomizowanych i retrospektywnych. Badania przeprowadzone w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie potwierdzają możliwość zastosowania uzupełniającej wysokodawkowej brachyte-



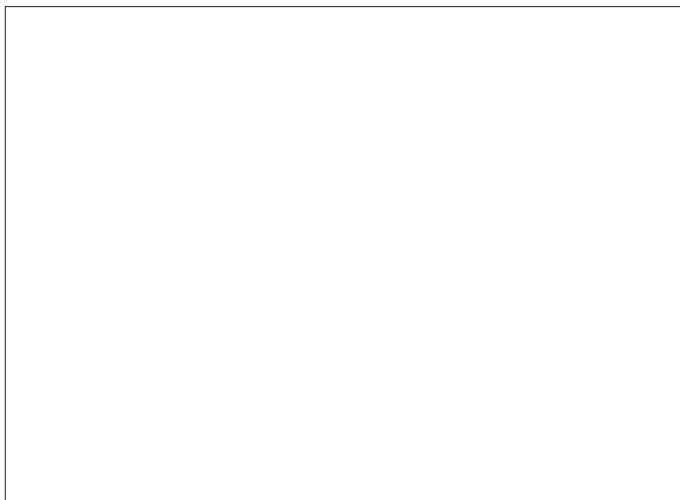
rapii śródoperacyjnej po usunięciu mięsaka wraz z pooperacyjną radioterapią, co pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby przekraczających 50% (ryc. 1). Coraz częściej obecnie w wybranych przypadkach jest stosowana radioterapia przedoperacyjna, co wiąże się z możliwością dokładniejszego zaplanowania napromienianej objętości i ze zmniejszeniem powikłań toksycznych, gdyż mięsak wypełnia przestrzeń odsuwając jelita poza pole napromieniane. Rola chemioterapii uzupełniającej w leczeniu mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej pozostaje nieustalona, chociaż może mieć zastosowanie w indywidualnych przypadkach i typach histologicznych. Duże nadzieje budzą nowe leki ukierunkowane molekularnie (np. inhibitory MDM2 i CDK4 w well-differentiated i dedifferentiated liposarcoma).

Rycina 4.

Usunięty mięsak przestrzeni zaotrzewnowej wraz z lewą nerką – preparat pooperacyjny

Mięsaki tkanek miękkich o lokalizacji śródtrzewnowej

Najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich o lokalizacji śródtrzewnowej (i prawdopodobnie najczęstszym typem mięsaka tkanek miękkich obecnie rozpoznawanym) jest nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST), który omówiono w oddzielnym rozdziale. Mięsaki śródtrzewnowe inne niż GIST są rozpoznawane znacznie rzadziej i najczęściej są to mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (leiomyosarcoma). Innym stosunkowo częściej spotykanym typem histologicznym jest desmoplastyczny small round-cell tumor (DSRCT), występujący głównie u mężczyzn w wieku poniżej 30 lat. Rokowanie w tych nowotworach (oprócz GIST) jest bardzo niepomyślne, gdyż 5-letnie przeżycia nie przekraczają 30%. Korzystne czynniki rokownicze stanowią: niski stopień złośliwości histologicznej, resekcja guza w granicach zdrowych tkanek, umiejscowienie w jelicie cienkim, mniejszy ubytek masy ciała i brak bólu



Rycina 5.

Zdjęcia ukazujące w sposób trójwymiarowy ułożenie aplikatora HAM oraz planowanie śródoperacyjnego napromieniania

omowane są próby paliatywnej chemioterapii przerzutów do wątroby (chemioembolizacja lub infuzja do tętnicy wątrobowej). W przypadku peritonitis sarcomatosa proponuje się leczenie operacyjne i chemioterapię dootrzewnową. Skuteczność tych metod jest ograniczona.

brzucha. Przerzuty występują głównie w wątrobie lub pod postacią rozsiewu śródtrzewnowego. Objawy kliniczne są niespecyficzne i zależą od lokalizacji i wielkości nowotworu, ale nie są związane z typem histologicznym. Najczęściej występują bóle brzucha lub przewlekła niedokrwistość. Podstawową metodą dającą szansę na długoletnie przeżycia jest leczenie chirurgiczne, jednak w wielu przypadkach nie jest one skuteczne lub możliwe do przeprowadzenia. Podej-

Mięsaki tkanek miękkich piersi

Stanowią około 1% wszystkich nowotworów rejestrowanych nowotworów złośliwych piersi. Najczęstsze typy histologiczne stanowią: malignant fibrous histiocytoma, angiosarcoma i fibrosarcoma o różnym stopniu złośliwości histologicznej (w tym G0 dla guza liściastego). Angiosarcoma (zwykle o wysokim stopniu złośliwości) mogą występować sporadycznie lub w okolicy uprzednio napromienianej (indukowane). Niekorzystne czynniki rokownicze stanowią: wysoki stopień złośliwości histologicznej, nieradykalne leczenie chirurgiczne, wiek powyżej 50 lat i wielkość guza powyżej 5 cm. Podobnie do mięsaków tkanek miękkich w innych lokalizacjach mięsaki piersi rzadko dają przerzuty do węzłów chłonnych i leczeniem operacyjnym z wyboru powinna być prosta amputacja piersi bez limfadenektomii pachowej.

Piśmiennictwo

1. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M i wsp. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009; 27: 31-37.
2. Dalton RR, Donohue JH, Mucha P, van Heerden JA, Reiman HM, Chen SP. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery* 1989;106: 725-32.
3. Dziewirski W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Salamacha M, Morysiński T, Kulik A, Kawczyńska M, Kasprzowicz A, Łyczek J, Ruka W. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 245-252.
4. Ferrario T, Karakousis CP. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg.* 2003;138:248-251.
5. Gronchi A, Casali PG, Fiore M i wsp. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004; 100: 2448-55.
6. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M i wsp. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 24-30.
7. Hassan I, Park SZ, Donohue JH i wsp. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg.* 2004;239:244-250.

8. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff J, Casper ES, Leung D, Brennan MF. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2832-2839.
9. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990; 212: 51-9.
10. Jenkins MP, Alvaranga JC, Thomas JM. The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 622-626.
11. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B I wsp. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 346-354.
12. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355-365.
13. Pirayesh A, Chee Y, Helliwell TR, Hershman MJ, Leinster SJ, Fordham MV, Poston GJ. The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma: a single institution experience with a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 491-7.
14. Rivoire M, Bonvalot S, Castaing M, Stoeckle E, Laplanche A, Le Cesne A, French Association of Surgery. A multivariate analysis of a series of 382 primary retroperitoneal sarcomas (RPS). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10065
15. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW i wsp. Intraoperative electron beam radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: results of a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* 1993; 128: 402-407.
16. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, Nguyen Bui B. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92: 359-68.
17. Tepper JE, Suit HD, Wood WC et al. Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 825-30.
18. Thomas DM, Gronchi A, O'Sullivan B. A multidisciplinary approach to retroperitoneal sarcomas: current state-of-the-art. *ASCO Educational Book* 2009: 701-708.