

Badania kontrolne

Piotr Rutkowski

Wstęp

Zadaniem prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM) jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu choroby przy założeniu, że leczenie mniej zaawansowanych przerzutów lub wznowy miejscowej może przedłużyć przeżycie chorego. Strategia skutecznej kontroli po leczeniu choroby nowotworowej opiera się na trzech zasadach: niezbyt skomplikowanych i skutecznych metodach prowadzenia obserwacji, dokładności tych metod oraz opłacalności ekonomicznej. Chociaż przedstawiono kilka propozycji standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu mięsaków tkanek miękkich, to istnieje niewiele badań oceniających ich skuteczność. Co więcej oceniono, że istnieją duże różnice w schematach badań wykonywanych podczas wizyt kontrolnych u chorych po radykalnym leczeniu MTM.

Nawroty

Szacuje się, że po leczeniu pierwotnego MTM nawrót choroby (w zależności od stopnia złośliwości histologicznej, wielkości pierwotnego nowotworu, typu histologicznego, radykalności leczenia miejscowego oraz lokalizacji) wystąpi u około 40-60% chorych. Większość nawrotów (ok. 80%) następuje w okresie 3 lat po leczeniu pierwotnego nowotworu. Lokalizacja nawrotów w dużym stopniu zależy od umiejscowienia guza pierwotnego. U chorych z najczęściej występującymi MTM o lokalizacji kończynowej najczęściej rozwijają się przerzuty odległe do płuc jako miejsce pierwszego nawrotu, rzadziej przy właściwym skojarzonym leczeniu ogniska pierwotnego wznowy miejscowe. Istnieją również rzadkie podtypy MTM kończyn i tułowia częściej dające przerzuty do węzłów chłonnych (rhabdomyosarcoma, sarcoma epithelioides, clear cell sarcoma czy sarcoma synoviale), a także do jamy brzusznej (liposarcoma myxoides). Z kolei w przypadku MTM przestrzeni zaotrzewnowej lub trzewi najczęściej obserwujemy nawroty miejscowe, a w drugiej kolejności przerzuty do wątroby.

Korzyści z badań kontrolnych

Nawrót choroby, zwłaszcza przerzuty do narządów odległych, determinuje przeżycia chorych na mięsaki. W przypadku MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej około połowa chorych umiera w wyniku przerzutów. Istnieją dane świadczące, że leczenie skojarzone resekcyjnych nawrotów mięsaków może przynieść długoletnie przeżycia chorych. Przerzuty do płuc stanowią, jak wspomniano, najczęstszą (>70%)

pojedynczą lokalizację nawrotu choroby w przypadku MTM kończyn. Potwierdzono, że radykalne wycięcie przerzutów mięsaków do płuc daje znacząco dłuższe przeżycia w porównaniu z chorymi, u których nie usunięto przerzutów chirurgicznie, co wskazuje, że wcześniejsze wykrycie resekcyjnych (czyli w chwili obecnej często policzalnych) przerzutów do płuc daje szansę na dłuższe przeżycia chorych. Przy stosowaniu schematu badań kontrolnych uwzględniającego regularne wykonywanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej w ponad połowie przypadków możliwe jest wykrycie bezobjawowych zmian w płucach. Szacuje się, że radykalne leczenie chirurgiczne przerzutów MTM ograniczonych do płuc pozwala w 30-40% na uzyskanie długotrwałych przeżyć. Co więcej, praca badaczy z Roswell Park Cancer Institute wskazuje, że długoletnie przeżycia w grupie chorych z przerzutami do płuc uzyskano jedynie przy leczeniu chirurgicznym bezobjawowych klinicznie, policzalnych przerzutów do płuc – potwierdza to znaczenie wykonywania oceny radiologicznej klatki piersiowej podczas kontroli chorych na MTM po leczeniu pierwotnego nowotworu. Inne badania wskazują, że wyniki leczenia dorosłych chorych z przerzutami mięsaków tkanek miękkich do płuc są tym lepsze im mniejsza jest ich liczba, co wskazuje bezpośrednio na znaczenie wcześniejszego ich wykrywania w toku badań kontrolnych. Ocenia się, że badanie rentgenowskie klatki piersiowej, w dostępnych publikacjach analizujących znaczenie regularnych badań kontrolnych po leczeniu MTM, pozwoliło na wykrycie ponad 60% przerzutów do płuc w fazie nim dały one objawy kliniczne. W świetle dostępnych badań wydaje się, że zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej jest wystarczające w rutynowych badaniach kontrolnych, nie ma potrzeby wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej, gdyż jej specyficzność jest niższa. Wykrycie lub podejrzenie obecności guzka na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej stanowi wskazanie do wykonania tomografii komputerowej w celu oceny liczby i lokalizacji guzków w płucach, obrazowania opłucnej, śródpiersia oraz węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. Okresowe badania tomografii komputerowej klatki piersiowej należy jedynie rozważać w przypadku chorych na mięsaki o bardzo dużym ryzyku rozsiewu choroby. W 2002 roku panel ekspertów American College of Radiology zarekomendował tomografię komputerową jako najwłaściwszą metodę do badań kontrolnych po operacjach ogniska pierwotnego takich mięsaków tkanek miękkich oraz po operacjach przerzutów. Po 5 latach obserwacji radiogramy klatki piersiowej należy wykonywać co 12 miesięcy. Z kolei ocena kontrolna pod kątem nawrotów miejscowych w pierwszym rzędzie powinna obejmować staranne badanie przedmiotowe z ewentualnym uzupełnieniem badaniem ultrasonograficznym blizny dla zmian łatwo dostępnych takiej ocenie na kończynach czy powłokach tułowia. Trzeba również powiadomić chorego o objawach ewentualnej wznowy miejscowej, gdyż samokontrola blizny po wyciętym ognisku pierwotnym mięsaka dokonywana przez pacjenta często prowadzi do wykrycia nawrotu choroby poza schematem wizyt kontrolnych. Część ekspertów również zaleca, aby pierwotna lokalizacja nowotworu była poddawana ocenie ultrasonograficznej lub rezonansu magnetycznego (MR) u chorych na MTM o dużym stopniu złośliwości w lokalizacji kończynowej. Opracowano zasady dla odróżniania nawrotów choroby od zmian pooperacyjnych w badaniach MR – na wznowę może wskazywać szczególnie znaczna intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych, które wzmacniają się po podaniu kontrastu. Jednak rutynowe stosowanie tych badań obrazowych nie jest uzasadnione w aspekcie ich skuteczności w stosunku do poniesionych kosztów.

Tabela. Schemat badań kontrolnych chorych na MTM.

Rodzaj badania	Lata po leczeniu				
	1	2	3	4	5
Wywiady	4x	4x	3x	2x	2x
Badanie fizykalne (w tym masa ciała)	4x	4x	3x	2x	2x
Stopień sprawności (skala WHO)	4x	4x	2x	2x	2x
RTG klatki piersiowej*	4x	4x	3x	2x	2x
Badania rozszerzone krwi **	?x	?x	?x	?x	?x
Scyntygrafia kośćca i USG wątroby	?x	?x	?x	?x	
Badania obrazowe miejsca po wyciętym mięsaku***	?x	?x	?x	?x	?x

*Tomografię komputerową klatki piersiowej należy rozważyć jako badanie kontrolne u chorych na mięsaki o dużym ryzyku rozsiewu

**Morfologia z rozmazem, płytki krwi, mocznik, elektrolity, kreatynina, bilirubina, AP, AspAT, AlAT, GGTP, LDH

***Tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, ultrasonografia – należy rozważać w zależności od ryzyka nawrotu (mięsaki o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, wycięcie marginalne) oraz trudności oceny danej lokalizacji w badaniu przedmiotowym (np. przestrzeń zaotrzewnowa, śródotrzewnowo)

4x = co 3 mies., 3x = co 4 mies.; 2x = co 6 mies.; 1x = jeden raz w roku; ?x = w razie potrzeby

Z kolei w przypadku MTM pierwotnie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej, śródotrzewnowo lub w okolicy pachwinowej skutecznymi metodami kontroli są badania obrazowe (spiralna tomografia komputerowa z kontrastem lub rezonans magnetyczny). Nawroty miejscowe MTM w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowo są częstsze niż w lokalizacji kończynowej lub na powłokach, a umiejscowienia te z założenia trudno dostępne badaniu przedmiotowemu. Mniej agresywne kontrole są uzasadnione zdaniem wielu doświadczonych chirurgów szczególnie w przypadku drugiego nawrotu mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej, biorąc pod uwagę, że nie ma dowodów, że w takim wypadku wcześniejsze wykrycie nawrotu poprawia przeżycia.

Schemat efektywnej strategii badań kontrolnych

Nie są opracowane standardowe zalecenia prowadzenia obserwacji po leczeniu MTM. Rutynowo w doświadczonych ośrodkach onkologicznych stosuje się badania kontrolne co 3-4 miesiące przez pierwsze dwa-trzy lata po leczeniu, a następnie co

6 miesięcy przez następne dwa lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej, wielkości pierwotnego guza, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu, jaki upłynął od leczenia pierwotnego mięsaka. Wiadomo, że w MTM o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo małe, tak więc w przypadku łatwej możliwości kontroli blizny pooperacyjnej w badaniu przedmiotowym nie jest konieczne wykonywanie żadnych dodatkowych badań obrazowych, a jedynie rozważenie wykonania zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej w dwóch płaszczyznach co 6-12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrola co rok. Z kolei w przypadku mięsaków o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znacznie większe, konieczne jest prowadzenie cyklicznej oceny radiologicznej klatki piersiowej oraz uzasadnione może być skierowanie chorego na badanie obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym, oprócz starannego badania przedmiotowego. Ocena regionalnych węzłów chłonnych jest uzasadniona jedynie w wybranych podtypach MTM (np. clear cell sarcoma, sarcoma epithelioides), podobnie jak ocena jamy brzusznej (liposarcoma myxoides). Żadne stosowane dotąd badania laboratoryjne nie prowadzą do skutecznego wykrycia nawrotu mięsaków. W przypadku umiejscowień trudno dostępnych badaniu przedmiotowemu, czyli przestrzeni zaotrzewnowej oraz lokalizacji śródotrzewnowej (np. GIST), należy wykonywać okresową ocenę pod kątem nawrotu choroby za pomocą badań obrazowych. Badaniem z wyboru w takich przypadkach jest tomografia komputerowa z podwójnym kontrastem. Wartość pozytonowej tomografii komputerowej w schemacie badań kontrolnych po leczeniu MTM nie jest ustalona.

Istotne jest również poinformowanie chorego, że nawet po 10 latach od leczenia pierwotnego MTM mogą wystąpić późne nawroty lub rozwijać się nowotwory indukowane zastosowaną w leczeniu skojarzonym radioterapią.

Schemat badań kontrolnych po leczeniu MTM przedstawiono w tabeli.

Podsumowanie

Większość (ponad 95%) niepowodzeń leczenia w MTM występuje w ciągu 5 lat. Co więcej, 80% przerzutów do płuc i blisko 70% wznów miejscowych pojawia się w ciągu pierwszych dwóch-trzech lat obserwacji. Wraz z postęпами w leczeniu zaawansowanych mięsaków wcześniejsze wykrycie nawrotu mięsaka, czy to wznowy miejscowej, czy też przerzutu (zwłaszcza do płuc) może przedłużać przeżycie chorego.

Dlatego też w okresie 2-3 lat po zakończonym leczeniu zalecane są częste (np. co 3 miesiące) wizyty kontrolne, podczas których należy przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe i podmiotowe chorego, zwłaszcza blizny po wyciętym ognisku pierwotnym i przeglądowe badanie RTG klatki piersiowej. Pozostałych badań nie ma powodu wykonywać, o ile chory nie zgłasza objawów. W przypadku umiejscowień MTM w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowo badaniem z wyboru w czasie kontroli jest tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z podwójnym kontrastem.

Piśmiennictwo

1. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, Roth JA. Five-years survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 662-668.
2. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993;218:705-12.

3. Goel A, Christy M, Virgo K, Kraybill W, Johnson F. Costs of follow-up after potentially curative treatment for extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Oncol* 2004; 25: 429-35.
4. Keita Sakata, Alan L. Beitler, John F. Gibbs, William G. Kraybill, Katherine S. Virgo, Frank E. Johnson. How Surgeon Age Affects Surveillance Strategies for Extremity Soft Tissue Sarcoma Patients after Potentially Curative Treatment. *J Surg Res* 2002; 108: 227-234.
5. National Comprehensive Cancer Network guidelines
6. P. Cool, R. Grimer, R. Rees. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. *EJSO* 2005; 31: 1020-1024.
7. Patel SR, Zagars GK, Pisters PWT. The follow-up of adult soft tissue sarcomas. *Sem Surg Oncol* 2003; 30: 413-416.
8. Ruka W. „Mięsaki tkanek miękkich”. W „Onkologia kliniczna” pod redakcją M. Krzakowskiego. *Borgis* 2001: 339-404.
9. Van Geel AN, Pastorini U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T, Schmitz PIM. The surgical treatment of lung metastases. The European Organization for Research and Treatment of Cancer—soft tissue and bone sarcoma group study of 255 patients. *Cancer* 1996; 77: 675–82.
10. Vanel D, Shapeero LG, De Baere T I wsp. MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: results of 511 examinations. *Radiology* 1994; 190: 263-268.
11. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: What is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 9–14.
12. Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, Kraybill WG. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 83-87