

**Włodzimierz Ruka¹, Piotr Rutkowski¹, Maciej Krzakowski¹, Urszula Grzesiakowska¹,
 Konrad Ptaszyński¹, Arkadiusz Jeziorski², Wojciech Polkowski³, Janusz Ryś⁴,
 Janusz Słuszniaś⁵, Wirginusz Dziewirski¹, Tadeusz Morysiński¹, Tomasz Świtaj¹,
 Marek Bębenek⁶, Janusz A. Siedlecki¹, Janusz Limon⁷, Zbigniew I. Nowecki¹**

¹Centrum Onkologii — Instytut ul. Marii. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Łódzki Uniwersytet Medyczny

³Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie — Oddział w Krakowie

⁵Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁶Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

⁷Gdański Uniwersytet Medyczny

Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Soft tissue sarcoma — diagnosis and treatment

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Rutkowski
 Centrum Onkologii — Instytut
 ul. Marii. Skłodowskiej-Curie
 Klinika Nowotworów
 Tkanek Miękkich i Kości
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 21 72
 Faks: +48 (22) 643 97 91
 e-mail: rutkowski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich kilkunastu lat osiągnięto znaczący postęp w leczeniu mięsaków tkanek miękkich — nie tylko ogniska pierwotnego, ale również wznów miejscowych i przerzutów. Podstawową metodą jest leczenie chirurgiczne, a wprowadzenie zasady skojarzonego postępowania, czyli standardowego łączenia chirurgii z radioterapią i niekiedy chemioterapią oraz rehabilitacją w wyspecjalizowanych ośrodkach znacznie zwiększyło szansę na ograniczenie zasięgu operacji, całkowite wyleczenie chorego lub uzyskanie długoletniego przeżycia. Współczesne leczenie skojarzone oraz stosowanie metod rekonstrukcyjnych pozwala u większości chorych na mięsaki tkanek miękkich o lokalizacji kończynowych na oszczędzenie kończyny. W porównaniu z latami 60.–70., kiedy amputację wykonywano u około 50% chorych, obecnie w ośrodkach referencyjnych odsetek ten nie przekracza 10%. Ogólnie obserwuje się powolny, ale stały wzrost odsetka chorych na mięsaki tkanek miękkich z wieloletnimi przeżyciami. Wskaźnik 5-letnich przeżyć całkowitych chorych na mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w obrębie kończyn wynosi obecnie 55–78%. W przypadku rozpoznania przerzutów długość okresu przeżycia jest jednak nadal zła i wynosi średnio około 1 roku.

Korzystnych wyników miejscowych leczenia mięsaków można spodziewać się tylko w przypadku planowego (tzn. po wcześniejszej biopsji) całkowitego wycięcia mięsaka w mikroskopowo wolnych od nowotworu granicach (tzw. resekcja R0). Po przeprowadzeniu prawidłowego postępowania diagnostycznego u większości chorych poddawanych radykalnej operacji konieczne jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii, wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowanie badań kontrolnych w tym samym ośrodku przez minimum 5 lat.

Postęp wiąże się z wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków o celowanym działaniu związanym z molekularnymi lub genetycznymi zaburzeniami w komórkach, które uczestniczą w etiopatogenezie tych nowotworów. Ze względu na rzadkie występowanie mięsaków oraz konieczność skojarzonego postępowania najważniejsze jest prowadzenie diagnostyki i terapii już od początku w ramach wielodyscyplinarne-go zespołu w ośrodku onkologicznym o odpowiednim doświadczeniu i zapleczu diagnostycznym.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, leczenie celowane, leczenie chirurgiczne, radioterapia

ABSTRACT

Significant progress in the treatment of soft tissue sarcoma (STS), both primary tumor and local recurrences/metastatic disease, has been achieved in recent years. Surgery is essential modality, but the use of combined treatment (standard combination of surgery with adjuvant radiotherapy, chemotherapy in selected cases and perioperative rehabilitation) in highly-experienced centers increased possibility of cure and limitations of extent of local surgery. Current combined therapy together with the use of reconstructive methods allows for limb-sparing surgery in majority of soft tissue sarcoma patients (amputation in 10% of cases as compared to approximately 50% in the 1960–70s). The slow, but constant, increase of rate of soft tissue sarcoma patients with long-term survival has been observed. Contemporary 5-year overall survival rate in patients with extremity soft tissue sarcomas is 55–78%. In case of diagnosis of metastatic disease the prognosis is still poor (survival of approximately 1 year).

Good results of local therapy may be expected only after planned (e.g., after preoperative biopsy — tru-cut or incisional) radical surgical excision of primary tumor with pathologically negative margins (R0 resection). Following appropriate diagnostic check-up, adjuvant radiotherapy is necessary in the majority of patients treated with radical surgery need, as well as long-term rehabilitation and follow-up examinations in treating center are needed for at least 5 years.

The progress is due to the introduction of targeted therapy acting on molecular or genetic cellular disturbances detected during studies on etiopathogenetic mechanisms of sarcoma subtypes. In view of rarity of sarcomas and necessity of multidisciplinary therapy, the crucial issue is that management of these tumors should be held in experienced oncological sarcoma centers.

Key words: soft tissue sarcoma, targeted treatment, surgery, radiotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 5: 198–210

Wstęp

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń rozpoznawania i leczenia mięsaków tkanek miękkich (STS, *soft tissue sarcoma*) u dorosłych opracowanych na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów [1]. Ponieważ STS stanowią w Polsce zaledwie około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000 mieszkańców rocznie — poniżej 1000 nowych przypadków) [1] podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie STS w ramach wielodyscyplinarnych zespołów specjalistów z kilku ośrodków w Polsce, które mają doświadczenie w tym zakresie [2].

Przedstawione zalecenia mają zastosowanie we wszystkich lokalizacjach, jednak STS o najrzadszych umiejscowieniach (np. okolicy głowy i szyi lub narządów trzewnych innych niż nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego) nie omówiono szczegółowo. Natomiast mięsaki podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) stanowią przedmiot oddzielnych rekomendacji [3].

Większość STS występuje sporadycznie. Większe ryzyko zapadalności na STS wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznymi (np. nerwiakowłóknikowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardniera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny — zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np.

przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny) [4].

Objawy kliniczne i diagnostyka

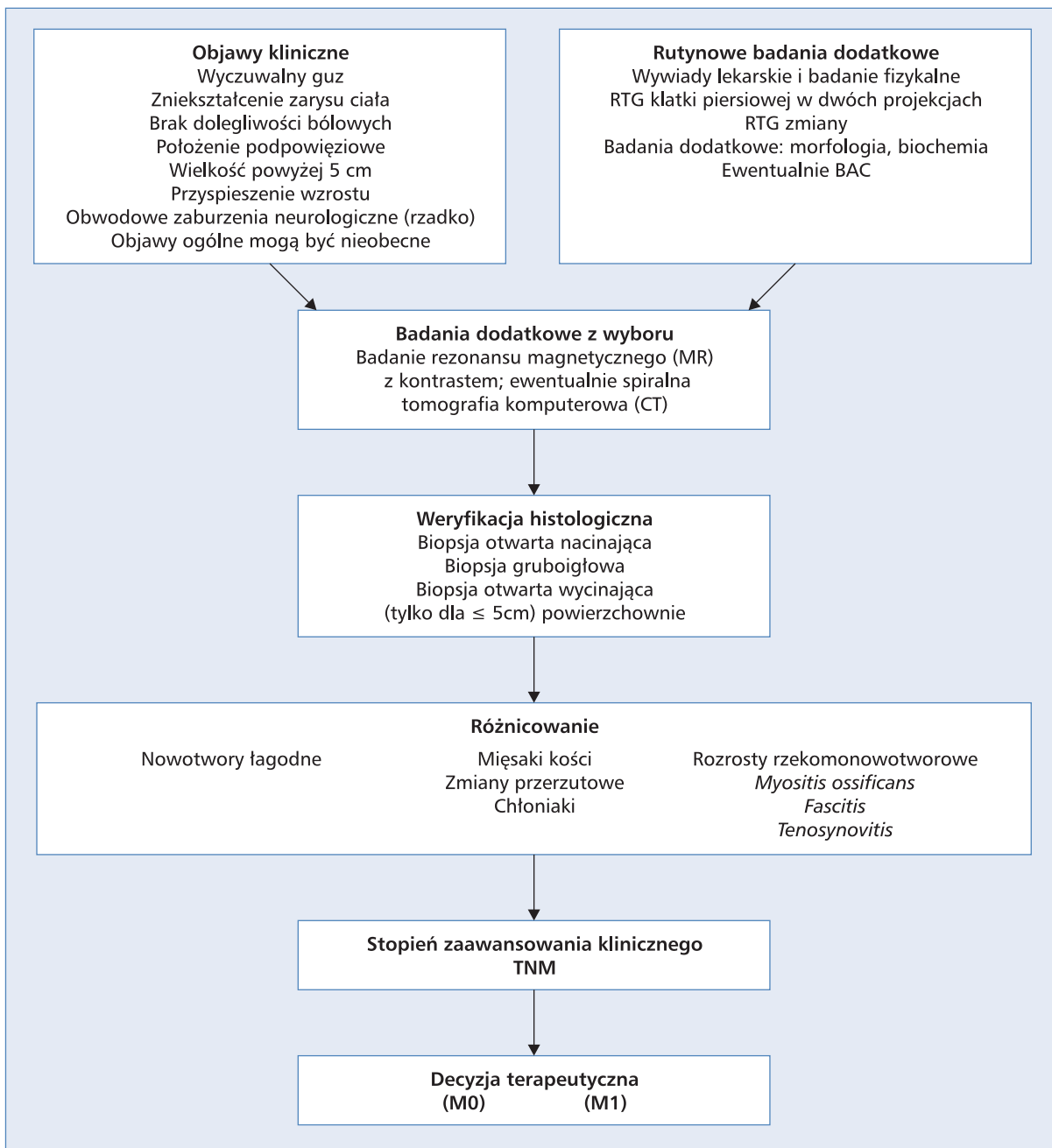
Mięsaki tkanek miękkich mogą występować w każdej lokalizacji anatomicznej: ponad 50% — kończyny, około 20% — jama otrzewnej, około 15% — okolica zaotrzewnowa, 10% — region głowy i szyi. Kliniczny obraz STS jest podobny mimo znacznego zróżnicowania licznych typów histologicznych. W większości przypadków jedynym objawem STS jest niebolesny guz najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia STS bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania [4, 5]. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie STS mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególną uwagę powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub też „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. Mięsaki te mają tendencję do wytwarzania „pseudotorebki”, którą stanowi odczyn na ucisk i nie stanowi rzeczywistej granicy wzrostu mięsaka, a także wykazują

skłonność do rozsiewu głównie drogą krwipochodną (przede wszystkim do płuc) oraz rzadko drogą limfaticzną do węzłów chłonnych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą dawać objawy bólowe związane z uciskiem lub też doprowadzać do ostrych powikłań pod postacią niedrożności, krwawień czy perforacji przewodu pokarmowego.

Diagnostykę (ryc. 1) należy rozpocząć od wykonania badań obrazowych, których celem jest dokładna

ocena miejscowego zaawansowania nowotworu, zaplanowanie biopsji i radykalnego leczenia chirurgicznego, pomoc w diagnostyce różnicowej oraz ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Obrazowe badania obejmują:

- rentgenogram kości okolicy zmienionej chorobowo — różnicowanie głęboko położonego STS od pierwotnego mięsaka kości z wtórnym nacieczeniem tkanek miękkich i ocena naciekania kości oraz uwi-



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego dla mięsaków tkanek miękkich (STS)

Figure 1. Diagnostic algorithm for soft tissue sarcoma (STS)

docznienie zwapnień charakterystycznych dla niektórych typów STS;

- rentgenogram (RTG) klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodniej i bocznej) lub komputerową tomografię (CT, *computed tomography*) płuc i klatki piersiowej — wykluczenie przerzutów w ich najczęstszej lokalizacji (STS o wysokim stopniu złośliwości histologicznej);
- badanie magnetycznego rezonansu (MR, *magnetic resonance*) — badanie z wyboru w przypadku oceny STS o lokalizacji kończynowej i powłok tułowia (zwłaszcza dynamiczne badanie MR z krzywą wybarwienia guza kontrastem) umożliwiające dokładne rozróżnienie struktur naczyniowo-nerwowych, a w projekcji strzałkowej i czołowej pozwalające na trójwymiarowe obrazowanie przedziałów mięśniowych (badanie MR jest mało precyzyjne w ocenie ewentualnego nacieku kości przez STS; alternatywa — spiralna CT z kontrastem);
- spiralna CT z kontrastem podanym dożylnie i do przewodu pokarmowego — podstawowa metoda oceny STS przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych (w niektórych typach STS — dodatkowa ocena, na przykład regionalnych węzłów chłonnych w *epithelioid sarcoma*, *synovial sarcoma* lub *clear-cell sarcoma* oraz jamy brzusznej w *myxoid liposarcoma*).

Po przeprowadzeniu diagnostyki obrazowej należy przystąpić do zaplanowania i wykonania biopsji guza, którą powinien przeprowadzić doświadczony chirurg onkolog we współpracy z radiologiem i patologiem w referencyjnym ośrodku onkologicznym.

Podstawę rozpoznania i oceny czynników rokowniczych w STS stanowi wynik badania histopatologicznego materiału uzyskanego w wyniku biopsji diagnostycznej [6]. Etap ten jest decydujący dla właściwego zaplanowania leczenia — biopsję należy wykonać w taki sposób, aby nie wpłynęła ona negatywnie na radykalne leczenie miejscowe. Podstawowe metody pobrania materiału obejmują biopsję gruboigłową (pobranie kilku fragmentów tkankowych) oraz otwartą biopsję nacinającą. Miejsca po wykonaniu biopsji wycina się podczas operacji radykalnej. Jedynie w przypadku powierzchniowych STS o wielkości do 5 cm można zastosować biopsję wycinającą. Biopsja wycinająca, często równoważna z „wyluszczeniem” guza, jest przeciwwskazana we wszystkich guzach tkanek miękkich o wymiarze powyżej 5 cm i/lub położonych podpowięziowo, gdyż uniemożliwia przeprowadzenie właściwej terapii neoadiuwantowej, powoduje pozostawienie mikroskopowych ognisk nowotworu w tkankach otaczających i zmienia lokalizację przedziałową STS. Biopsja zamknięta wiąże się z większym odsetkiem błędów diagnostycznych niż biopsja otwarta, natomiast z biopsją otwartą jest związana większa liczba powikłań. Zaleca się również zamrożenie części

materiału tkankowego pobranego w czasie biopsji w celu wykonania badań molekularnych.

W optymalnym schemacie postępowania biopsja diagnostyczna, ustalenie prawidłowego rozpoznania mikroskopowego i radykalne leczenie powinny być wykonane łącznie w tym samym ośrodku.

Błędy w rozpoznaniu, złe pobranie materiału, technicznie zła biopsja, niereprezentatywnie pobrany wycinek, powikłania biopsji, które wpływają na zmianę zaplanowanego leczenia lub zmianę w przebiegu choroby są znacząco większe, gdy biopsję wykonuje się w ośrodkach kierujących w porównaniu z ośrodkami referencyjnymi.

Aktualne pozostają następujące postulaty:

- biopsję diagnostyczną (nacinającą lub gruboigłową) powinien wykonywać doświadczony w leczeniu mięsaków chirurg, który następnie będzie tego chorego operował;
- jeśli ośrodek nie jest przygotowany do skojarzonego leczenia chorych na mięsaki, to w najlepiej pojętym interesie chorego powinno się go skierować do ośrodka referencyjnego jeszcze przed wykonaniem biopsji.

Rozpoznanie mikroskopowe STS musi być postawione przed ustaleniem taktyki leczenia skojarzonego na podstawie biopsji diagnostycznej (niewykonanie biopsji jest błędem) i powinno poprzedzać przeprowadzenie operacji radykalnej STS. Docelowo diagnostyka i leczenie STS w ośrodkach referencyjnych powinny dotyczyć chorych z następującymi wskazaniem:

- każdy guz tkanek miękkich położony podpowięziowo, bez względu na jego wielkość;
- każdy guz podskórny o wielkości ponad 5 cm;
- wszystkie guzy tkanek miękkich, w przypadku których istnieje podejrzenie złośliwości.

Rozpoznanie histologiczne powinno opierać się na klasyfikacji STS według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz zawierać ocenę stopnia złośliwości histologicznej [7, 8]. Ocena histopatologiczna oparta na cechach morfologicznych i immunohistochemicznych powinna być uzupełniona o badania z zakresu biologii molekularnej: fluorescencyjnej hybridyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) i odwrotnej transkrypcji i łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). Przeprowadzone badania cytogenetyczne wykazały powtarzające się i nieprzypadkowe aberracje chromosomalne, przede wszystkim translokacje, specyficzne dla kilku typów mięsaków, między innymi *myxoid liposarcoma* [t(12;16)(q13.3;p11.2); gen fuzyjny FUS/DDIT3], *synovial sarcoma* [t(X;18)(p11.2;q11.2); gen fuzyjny SS18/SSX1, 2 i 4], *alveolar rhabdomyosarcoma* [t(2;13)(q35-37;q14); gen fuzyjny PAX3/FOXO1A lub t(1;13)(p36;q14); gen fuzyjny PAX7/FOXO1A], *clear cell sarcoma* [t(12;22)(q13;q12);

gen fuzyjny AFT1/EWS], mięsaka Ewinga/PNET [t(11;22)(q24;q12); gen fuzyjny FLI1/EWS], *dermatofibrosarcoma protuberans* [t(17;22)(q22;q13); gen fuzyjny COL1A1/PDGF], *desmoplastic small round cell tumor* [t(11;22)(q13;q12); gen fuzyjny WTI/EWS].

Raport patologiczny z materiału pooperacyjnego w części opisu makroskopowego powinien zawierać [9]:

- makroskopowy opis guza z rozmiarami w trzech wymiarach;
- charakterystyczne cechy wyglądu makroskopowego;
- opis obszarów guza odbiegających od typowego wyglądu;
- rozmiary martwicy;
- odległość od guza do marginesów chirurgicznych.

Podstawowymi informacjami, jakie powinna zawierać część mikroskopowa raportu histopatologicznego, są:

- histologiczna klasyfikacja nowotworu wraz ze stopniem złośliwości histologicznej;
- liczba mitoz;
- rozmiar martwicy;
- stosunek wielkości nowotworu do wielkości granic chirurgicznych w milimetrach (szczególnie należy zwrócić uwagę, aby margines tkanek nieobjętych nowotworem przebiegający w napiętej powięzi był marginesem zadowalającym. Margines poniżej 2 mm w tkankach miękkich jest niewystarczający i powinno to być wyraźnie odnotowane w raporcie histopatologicznym).

Czynniki rokownicze i ocena stopnia zaawansowania

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia indywidualnie dostosowanego dla chorego. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki obejmują: stopień złośliwości histologicznej (G, *grading*); wielkość guza pierwotnego; położenie guza (pod- lub nadpowięziowo); obecność przerzutów; stan marginesu chirurgicznego oraz wystąpienie wznowy [10].

Ocena zaawansowania jest niezbędna dla oceny rokowania indywidualnego chorego, a także wyboru właściwego sposobu leczenia, wiarygodnego porównania wyników między różnymi ośrodkami oraz dla ustalenia jednorodnych kryteriów przy prowadzeniu badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne w wypadku rzadkich nowotworów, jak STS.

Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia zaawansowania dostarcza badanie przedmiotowe, badania obrazowe i ocena histologiczna materiału biopsyjnego. Obecnie obowiązujący, zmodyfi-

kowany system *American Joint Commission on Cancer-Union Internationale Contre le Cancer* (AJCC-UICC) z 2002 roku (wydanie 6) opiera się na czterostopniowym podziale stopnia złośliwości histologicznej G1–G4, stratyfikacji wielkości guza ≤ 5 cm i > 5 cm (T1 i T2) i dodatkowo ocenie jego lokalizacji [powierzchnowej — (a) vs. głębokiej, czyli podpowięziowej — (b), co odnosi się również do wszystkich STS przestrzeni zaotrzewnowej, klatki piersiowej i większość regionu głowy i szyi] oraz obecności lub nieobecności przerzutów (N, M). Stopnie I–III opisują zlokalizowane STS, zaś stopień IV odnosi się do przypadków z przerzutami do narządów odległych i/lub regionalnych węzłów chłonnych (tab. 1) [7, 11]. Należy zauważyć, że nie stosuje się systemu oceny stopni zaawansowania STS według AJCC w stosunku do *dermatofibrosarcoma protuberans*, desmoidu (fibromatozy), naczyniakomięsaków (*angiosarcoma*), STS wywodzących się z opony twardej, mózgu, narządów mięszkowych lub posiadających światło (przewód pokarmowy, układ oddechowy).

Zasady leczenia

U każdego chorego na STS obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania leczenia z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (minimalny skład — patolog, radiolog, chirurg onkolog, radioterapeuta, onkolog kliniczny i rehabilitant) [2, 6].

Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby [2, 6]. Trwałe wyleczenie chorego na mięsaka tkanek miękkich można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów jedynie poprzez radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Rodzaj zabiegu chirurgicznego jest określony przez wiele czynników (m.in. lokalizację i wielkość nowotworu, naciekanie struktur otaczających oraz konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych). Agresywne leczenie skojarzone STS o położeniu kończynowym oraz zastosowanie technik rekonstrukcyjnych obecnie pozwalają na zaoszczędzenie kończyny u większości chorych. Możliwość zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej do poniżej 20% daje szansę wprowadzenia koncepcji radykalnej resekcji całego mięśnia lub grupy mięśni wraz z guzem nowotworowym (tzw. operacja z szerokim marginesem lub przedziałowa wg Ennekinga). Krytycznym elementem w tym przypadku jest uzyskanie szerokiego marginesu poza obszar tak zwane „pseudotorebki”, składającej się zarówno z ucisnionych prawidłowych tkanek otaczających i zmienio-

Tabela 1. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich według klasyfikacji AJCC-UICC z 2002 roku*

Tabela 1. Clinical staging of soft tissue sarcoma according to AJCC-UICC 2002 classification

	G	T	N	M	OS
I	G1–2	T1a, b; T2a–b	N0	M0	Ok. 90%
II	G3–4	T1a–b; T2a	N0	M0	Ok. 70%
III	G3–4	T2b	N0	M0	Ok. 50%
IV	Każdy G	Każdy T			< 15%
A			N1	M0	
B			Każdy N	M1	

OS — szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych; T — wielkość guza: T1 nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 5 cm, T2 nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 cm; a — położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania); b - głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy); N — regionalne węzły chłonne: N0 — brak przerzutów; N1 — obecność przerzutów; M — przerzuty odległe: M0 — brak przerzutów; M1 — obecność przerzutów; G — stopień złośliwości histologicznej: G1, G2 — niski (G1 dobrze zróżnicowany, G2 średnio zróżnicowany); G3, G4 — wysoki (G3 źle zróżnicowany, G4 niezróżnicowany); *System oceny stopni zaawansowania według UICC-AJCC obejmuje następujące typy mięsaków tkanek miękkich: mięsak pęcherzykowy (*alveolar soft-part sarcoma*), mięsak epitelioidny (*desmoplastic small round cell tumor, epithelioid sarcoma*), mięsak jasnokomórkowy (*clear cell sarcoma*), chrząstniakomięsak pozakostny (*extraskelletal chondrosarcoma*), mięsak kościopochodny pozakostny (*extraskelletal osteosarcoma*), nowotwór podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor*), mięsak Ewinga/prymitywny nowotwór neurektodermalny (PNET, *primitive neuroectodermal tumor*); włókniakomięsak (*fibrosarcoma*), mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*), tłuszczakomięsak (*liposarcoma*), mięsak histiocytarny włóknisty (MFH, *malignant fibrous histiocytoma*), mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (*malignant hemangiopericytoma*), złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*), mięsak maziówkowy, maziówczak złośliwy (*synovial sarcoma*), *sarcoma*, mięsak niezróżnicowany (NOS, *not otherwise specified*)

nych odczynowo, jak i z komórek nowotworu. Najważniejsze elementy techniki chirurgicznej stanowią:

- usunięcie nowotworu w jednym bloku z okolicznymi zdrowymi tkankami (resekcja *en bloc*) i miejscem po biopsji diagnostycznej;
- guz w trakcie usuwania powinien być pokryty ze wszystkich stron warstwą zdrowych tkanek tak, aby był makroskopowo niewidoczny dla zespołu operującego;
- wykonanie operacji z długiego cięcia (od stawu do stawu) umożliwiającego wgląd w poblizsze przyczepów ścięgniętych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

Mięsaaki tkanek miękkich zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Najbardziej pożądana jest resekcja (w jednym bloku z nacieczonymi/sąsiadującymi narządami), co jest możliwe u 53–83% chorych. Doszczędność wycięcia utrudniają warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów.

Podstawą leczenia chirurgicznego STS jest radykalne wycięcie nowotworu (tab. 2). Zalecenia uzyskania kilkucentymetrowego marginesu niezmiennych nowotworowo tkanek są w praktyce trudne do osiągnięcia. Wiadomo, że uzyskany margines jest wąski w sąsiedztwie opornych struktur anatomicznych (np. powięź mięśniowa, okostna i onerwie), natomiast rozległy w przypadku innych tkanek miękkich (np. mięśnie,

zwłaszcza w osi podłużnej kończyny). Standardowo, radykalność wycięcia STS ocenia się za pomocą klasyfikacji R, gdzie R0 oznacza resekcję mikroskopowo radykalną, a R1 i R2 — resekcje mikro- i makroskopowo nieradykalne. Resekcja R0 oznacza świadome zaplanowanie i wykonanie wycięcia mięsaka z mikroskopowo niezmiennym marginesem tkanek zdrowych, którego bezwzględny warunkiem jest uzyskanie przed operacją rozpoznania histopatologicznego za pomocą biopsji. Resekcja R1 oznacza, że w pooperacyjnym badaniu patologicznym znaleziono mikroskopowy naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego. Do tej kategorii operacji zalicza się również wszystkich chorych operowanych przypadkowo, czyli bez uprzedniej przedoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej, bez względu na okoliczności i treść opisu przebiegu operacji. W przypadkach zabiegu R1 można rozważyć ponowną resekcję, jeżeli można uzyskać właściwe marginesy bez znaczących powikłań. Pozostawienie widocznych makroskopowo nacieków mięsaka podczas operacji oznacza resekcję R2 marginesu chirurgicznego. W przypadku resekcji R2, jeżeli jest to możliwe, należy choremu zaproponować starannie zaplanowaną reoperację, w razie możliwości skojarzoną z uzupełniającym leczeniem przedoperacyjnym.

Amputacje kończyn u chorych na STS obecnie wykonuje się rzadko (około 10% chorych), gdyż w większości przypadków właściwie wykonane operacje oszczędzające w skojarzeniu z radioterapią zapewniają zbliżoną kontrolę miejscową nowotworu i procent

Tabela 2. Podstawowe i szczegółowe zasady w technice chirurgicznej mięsaków tkanek miękkich (STS)

Tabela 2. Surgical technic of soft tissue sarcoma (STS)

I. Zasady ogólne

Swoboda decyzji dotycząca zakresu operacji (w przypadku operacji oszczędzającej zgoda chorego na ewentualną amputację)

Wycięcie nowotworu w jednym bloku

Cięcie skórne z wrzeczionowatym objęciem blizny po uprzedniej operacji (biopsji)

Zachowanie marginesu zdrowych tkanek we wszystkich kierunkach

Wycięcie mięśni objętych naciekiem nowotworowym w całości (od przyczepu do przyczepu)

Wycięcie naczyń i nerwów objętych naciekiem nowotworowym w odległości 3–5 cm od guza

Uwaga: w długiej osi kończyny radykalność jest zwykle zachowana; należy zwracać uwagę na odpowiedni margines tkankowy w poprzecznym wymiarze kończyny

II. Zasady szczegółowe

Staranne osłanianie owrzodzeń nowotworowych lub uszkodzonych fragmentów mięsaka

Unikanie zbędnego uciskania guza

Szybkie i dokładne podwiązywanie naczyń krwionośnych, stosowanie klipsów naczyniowych

Unikanie krwiaków i „nadzianki krwawej” w obrębie rany operacyjnej

Operowanie w makroskopowo zdrowych tkankach (tzn. „wycinać mięsaka, nie widząc go”)

Najważniejsze zadanie wykonywanej operacji to radykalne wycięcie mięsaka, a dopiero potem należy rozważać problem ewentualnej rekonstrukcji

Płukanie rany operacyjnej

przeżyć całkowitych. Podstawowym warunkiem zachowania kończyny jest możliwość wykonania radykalnej operacji z małym ryzykiem wznowy miejscowej przy utrzymaniu dobrej sprawności i funkcjonalności kończyny.

Należy zdecydowanie podkreślić, że nie ma dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nieradykalnego makroskopowo leczenia chirurgicznego (R2) w ramach postępowania skojarzonego przy założeniu, że skojarzenie nieradykalnej operacji z innymi metodami (radioterapia, chemioterapia) pozwoli na wyleczenie chorego.

U chorych na STS bardzo rzadko występują izolowane przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (najczęściej w *rhabdomyosarcoma*, *sarcoma epithelioides*, *clear cell sarcoma* czy *sarcoma synoviale*), ale ich obecność stanowi istotny niekorzystny czynnik rokowniczy. Dlatego też przypadki takie powinno się traktować jako rozsiew choroby i w planie leczenia należy uwzględnić przedoperacyjną chemo- i radioterapię.

Leczenie chirurgiczne izolowanych przerzutów w płucach stanowi postępowanie z wyboru w przypadkach policzalnych, resekcyjnych zmian. Operacją z wyboru jest resekcja oszczędzająca miąższ płucny. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego.

Wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na STS z przestrzeganiem następujących ogólnych zasad postępowania (tab. 3):

- radykalne leczenie chirurgicznie — jako jedyna metoda terapii — jest uzasadnione u chorych w stopniu zaawansowania IA (czyli w przypadku mięsaków o niskim stopniu złośliwości położonych powierzchownie i wielkości do 5 cm) według TNM;
- w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC) należy stosować radykalne leczenie chirurgiczne i pooperacyjną radioterapię (z tego powodu nie należy podejmować leczenia mięsaków tkanek miękkich w ośrodkach nieposiadających zakładów radioterapii);
- w zaawansowanych miejscowo STS, z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (tzn. mięsak o wysokim stopniu złośliwości histologicznej G3–G4 i wielkość powyżej 10 cm — III stopień według TNM, M0) wskazane jest kwalifikowanie do prospektywnych badań klinicznych, optymalnie z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii przedoperacyjnej (w takich przypadkach nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi);
- w przypadku wszystkich wznów miejscowych należy stosować leczenie według zasad analogicznych obowiązujących dla zmian pierwotnych STS;
- w IV stopniu zaawansowania (N1, M1) obowiązuje rozpoczynanie leczenia od chemioterapii, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (potencjalnie operacyjnych) obowiązuje radykalizacja postępowania — wykonanie operacji radykalnej ogniska pierwotnego w osłonie che-

Tabela 3. Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanek miękkich (STS)

Tabela 3. Management of soft tissue sarcoma (STS)

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Radioterapia*	Chemioterapia*
I	+	–	–
II	+	+	–
III	+	+	+?
IV	?+	?	+

*Zgodnie z protokołami odpowiednich badań klinicznych z wyjątkiem uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej lub radioterapii paliatywnej;
? — indywidualizacja postępowania

miotterapii i podjęcia leczenia miejscowego przerzutów.

Schemat postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 2. Po prawidłowo przeprowadzonym postępowaniu diagnostycznym większość chorych po radykalnej operacji (resekcja R0) wymaga uzupełniającej radioterapii, wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w tym samym ośrodku leczącym przez minimum 5 lat.

Randomizowane badania kliniczne potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego: szerokiego wycięcia mięsaka (w lokalizacji kończynowej, powłok tułowia, głowy i szyi) z uzupełniającą radioterapią pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków, zaś czas przeżycia takich chorych nie różnił się od odnotowanych u chorych poddawanych amputacji [12]. Nie ma zgodności co do sekwencji leczenia napromienieniem w stosunku do leczenia chirurgicznego. Nie ustalono także ostatecznej metody radioterapii (teleradioterapia lub brachyterapia). Wyniki zakończonego niedawno badania klinicznego III fazy prowadzonego przez *National Cancer Institute of Canada* nie potwierdziły jednoznacznie przewagi radioterapii pooperacyjnej nad napromienianiem przedoperacyjnym [13]. Korzyści w następstwie przedoperacyjnej radioterapii (m.in. mniejsze pole napromieniane, mniejsza dawka, zmniejszanie niebezpieczeństwa wszczepu komórek mięsaka w ranie operacyjnej, ułatwienie wykonania operacji oszczędzających) ograniczają znacząco powikłania w gojeniu rany. Dawki rekomendowane w pooperacyjnej radioterapii uzupełniającej w leczeniu STS wynoszą 60–70 Gy, a leczenie trwa 7–8 tygodni.

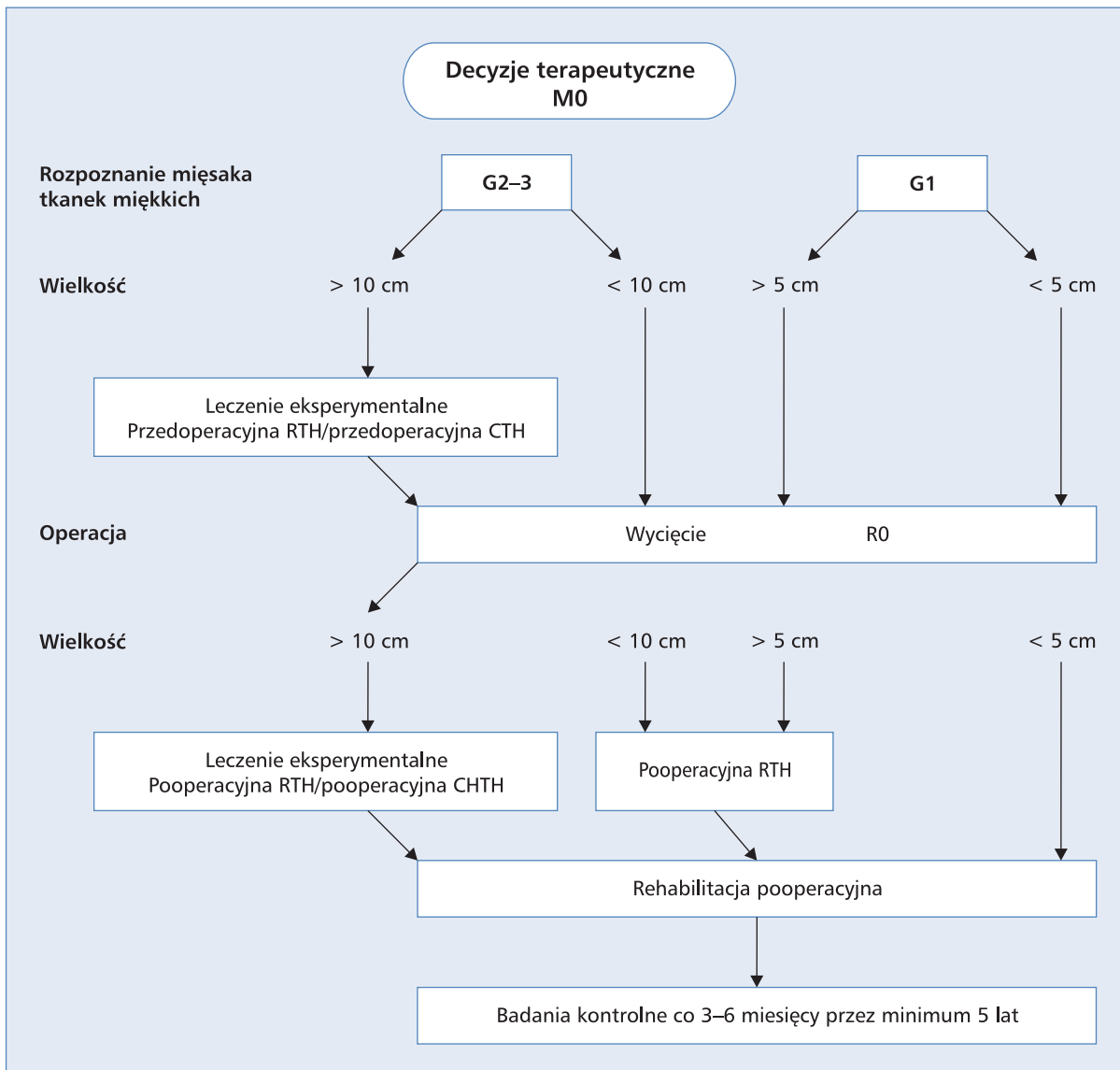
Wskazania do uzupełniającej radioterapii (technika konformalna) w leczeniu STS różnią się w przypadku jej stosowania po operacji ogniska pierwotnego (STS o wysokiej złośliwości o wielkości > 5 cm, mikroskopowy margines chirurgiczny poniżej 1 mm — zwłaszcza, gdy powstało śródoperacyjne podejrzenie rozsiewu, np. uszkodzenie guza w czasie operacji, wszystkie mięsaki drobnokomórkowe — w skojarzeniu z chemo-

terapią i wszystkie przypadki o umiejscowieniu w obrębie tułowia oraz głowy i szyi) oraz po powtórnej operacji (wcześniejszej — wycięcie blizny i pola operacyjnego po wcześniejszej operacji wykonanej z nieodpowiednim marginesem lub późnej — wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo).

Chemioterapię uzupełniającą w przypadku STS (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby powinno się stosować w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na STS poddawanych pooperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamienna) oraz przeżyć całkowitych o około 4% (różnica nieznamienna) [14]. Mimo że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających poprawę przeżyć całkowitych przy stosowaniu uzupełniającej chemioterapii, w indywidualnych przypadkach STS o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej (szczególnie — chemiowrażliwe typy histologiczne, np. *synovial sarcoma*) czy skojarzeniu chemioterapii z hipertermią (na podstawie wyników jednego randomizowanego badania klinicznego wskazujących na poprawę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby) [15].

W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić dwie grupy chorych:

- chorych z pierwotnie operacyjnymi, ograniczonymi do jednego narządu przerzutami, u których należy rozważyć wstępną chemioterapię z próbą chirurgicznego wycięcia przerzutów i następową chemioterapię;
- chorych z bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, u których postępowanie powinno być indywidualizowane (chemioterapia, radioterapia, leczenie objawowe). Standardowa chemioterapia pierwszej linii opiera się na antracyklinach



Rycina 2. Schemat postępowania leczniczego w mięsakach tkanek miękkich (STS)

Figure 2. Therapeutic algorithm of soft tissue sarcoma (STS)

(doksorubicyna i epirubicyna). Inne aktywne leki obejmują ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę z docetakselem i trabektedynę (leczenie drugiej linii). Na podstawie wyników badań klinicznych nie wykazano ewidentnej przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyna). Niektóre leki stanowią opcję w specyficznych typach histologicznych STS (np. taksoidy w *angiosarcoma*, gemcytabina w *leiomyosarcoma*, trabektedyna w *myxoid liposarcoma*, ifosfamid w *synovial sarcoma* czy imatynib w *dermatofibrosarcoma protuberans*).

Największy obecnie postęp w leczeniu systemowym STS wiąże się z pracami nad tak zwanym leczeniem celowanym molekularnie, czyli opracowaniem nowych leków skierowanych na specyficzne uszkodzone wewnątrzkomórkowe szlaki przemian molekularnych, które w świetle badań odgrywają podstawową rolę w etiopatogenezie i progresji danego nowotworu (tab. 4) [16]. Najbardziej zaawansowane prace dotyczą substancji o działaniu antyangiogennym (np. bewacyzumabu, sunitynibu i sorafenibu w mięsaku Kaposiego, *hemoangioendothelioma/angiosarcoma* czy *alveolar soft-part sarcoma*), trabektedyny w *myxoid/round-cell liposarcoma*, leków nakierowanych na szlak PI3K/AKT, MET (np. w *alveolar soft part sarcoma*), na szlaki MEK, MDM2/

Tabela 4. Zarejestrowane i niektóre badane leki celowane molekularnie w mięsaków tkanek miękkich (STS)

Tabela 4. Registered and molecular targeted drugs under evaluation in soft tissue sarcoma (STS)

Typ mięsaka	Lek	Cel molekularny
Wskazania zarejestrowane		
GIST	Imatinib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFR, VEGFR
DFSP	Imatynib	PDGFRB
Wskazania, w których wykazano aktywność w dotychczasowych badaniach		
<i>Angiosarcoma, hemangioendothelioma, alveolar soft-part sarcoma</i>	Sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, pazopanib, cedyranib	VEGFR
<i>Myxoid/round-cell liposarcoma</i>	Trabectedyna	?
<i>Pigmented villo-nodular synovitis</i>	Imatynib	CSF1
<i>PEC-oma, rhabdomyosarcoma, lymphangioliomyomatosis</i>	Inhibitory mTOR	mTOR
mięśak Ewinga, <i>rhabdomyosarcoma</i>	Anty-IGFR	IGFR1
GIST	Sorafenib, dasatynib, nilotynib	KIT, PDGFR, VEGFR
GIST	Inhibitory HSP-90	HSP90
<i>Alveolar soft part sarcoma, clear cell sarcoma</i>	ARQ197	Met

/CDK, kinazę RAF (np. sorafenib), inhibitorów mTOR [(np. szczególnie w mięśniakomięśaku prążkowanokomórkowym lub PEComa (*perivascular epitheloid cell tumor*)], inhibitorów receptora 1 insulinopodnego czynnika wzrostu (IGFR1R, *insulin-like growth factor receptor 1*); w szczególności w mięsaku Ewinga i mięśniakomięśaku prążkowanokomórkowym; inhibitorów wielokinazowych (np. imatynibu w *dermatofibrosarcoma protuberans*, sunitynibu w DSRCT), inhibitorów metaloproteinaz macierzy komórkowej (MMP, *metalloproteinases*), leków działających na szlak apoptozy, na białko szoku termicznego (HSP, *heat shock protein*): HSP70 lub HSP90 czy inhibitorów deacetylaz histonowych.

Z powodu swojej rzadkości oraz zróżnicowania i mnogości typów STS wielośrodkiowe badania kliniczne stanowią podstawowe źródło wiedzy wpływającej na postępowanie kliniczno-terapeutyczne w tych nowotworach. Oznacza to, że chorym na STS należy — jeżeli to tylko jest możliwe — proponować udział w dostępnych badaniach klinicznych.

Przeżycia 5-letnie u chorych leczonych na STS wynoszą 35–75%. Najniższe przeżycia, analogiczne do tych z lat 70. i 80., odnotowuje się na oddziałach chirurgicznych niemających doświadczenia w leczeniu tych nowotworów. Pośrednie wyniki (około 60% 5-letnich prze-

żyć) publikowane są w zbiorczych wynikach wielośrodkowych badań klinicznych. Najlepsze wyniki leczenia chorych na STS uzyskują narządowe oddziały (zespoły) wielospecjalistyczne, organizowane w ośrodkach onkologicznych i w pełni korzystające z ich zasobów.

Rehabilitacja

Rehabilitację należy rozpocząć przed operacją, wdrażać możliwie wcześniej po operacji i prowadzić w czasie leczenia uzupełniającego, a w niektórych przypadkach nawet przez kilka lat (późne powikłania po radioterapii uzupełniającej — np. przykurcze w stawach). Obejmuje ona współpracę specjalistów w zakresie rehabilitacji fizycznej, protezowania, adaptacji społecznej i zawodowej oraz psychologów i psychiatrów.

Obserwacja po leczeniu

Zadaniem prowadzenia badań kontrolnych po leczeniu STS jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu choroby, przy założeniu, że leczenie mniej zaawansowanych przerzutów lub wznowy miejscowej

może wydłużyć czas przeżycia chorego. Przedstawiono kilka propozycji standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu mięsaków tkanek miękkich, chociaż istnieje niewiele badań oceniających ich skuteczność.

Większość nawrotów (około 80%) następuje w okresie 3 lat po leczeniu pierwotnego nowotworu. Lokalizacja nawrotów STS w dużym stopniu zależy od umiejscowienia guza pierwotnego. U chorych z STS o lokalizacji kończynowej pierwszym umiejscowieniem nawrotu (przerzuty) są najczęściej płuca, natomiast rzadziej rozwijają się wznovy pod warunkiem właściwego leczenia skojarzonego. Istnieją rzadkie podtypy STS kończyn i tułowia częściej dające przerzuty w węzłach chłonnych (np. *rhabdomyosarcoma*, *sarcoma epithelioides*, *clear cell sarcoma* czy *sarcoma synoviale*), a także do jamy brzusznej (*liposarcoma myxoides*). Z kolei w przypadku STS przestrzeni zaotrzewnowej lub trzewi najczęściej obserwuje się nawroty miejscowe, a w drugiej kolejności przerzuty w wątrobie.

Badania wskazują, że wyniki leczenia dorosłych chorych z przerzutami w płucach są tym lepsze, im mniejsza jest liczba zmian przerzutowych, co wskazuje bezpośrednio na znaczenie wcześniejszego ich wykrywania w toku badań kontrolnych. W dostępnych publikacjach analizujących znaczenie regularnych badań kontrolnych po leczeniu STS ocenia się, że badanie RTG klatki piersiowej pozwoliło na wykrycie ponad 60% przerzutów w płucach w fazie, nim dały one objawy kliniczne. W świetle dostępnych badań wydaje się, że RTG klatki piersiowej jest wystarczające w rutynowych badaniach kontrolnych, nie ma potrzeby wykonywania CT klatki piersiowej. Wykrycie lub podejrzenie obecności guzka na RTG klatki piersiowej stanowi wskazanie do wykonania CT w celu potwierdzenia przerzutu oraz oceny liczby i lokalizacji guzków w płucach, obrazowania opłucnej, śródpiersia oraz węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. Okresowe badania CT klatki piersiowej należy rozważać jedynie w przypadku chorych na mięsaki o bardzo dużym ryzyku rozsiewu choroby. W 2002 roku panel ekspertów *American College of Radiology* zalecił badanie CT jako najwłaściwszą metodę do badań kontrolnych po operacjach ogniska pierwotnego STS o bardzo dużym ryzyku rozsiewu choroby oraz po operacjach przerzutów. Po 5 latach w toku kontynuowania obserwacji badania RTG klatki piersiowej należy wykonywać co 12 miesięcy. Z kolei ocena kontrolna pod kątem nawrotów miejscowych w pierwszym rzędzie powinna obejmować staranne badanie fizykalne z ewentualnym uzupełnieniem badaniem ultrasonograficznym blizny dla zmian łatwo dostępnych takiej ocenie na kończynach czy powłokach tułowia. Trzeba również powiadomić chorego o objawach ewentualnej wznovy miejscowej, gdyż samokontrola blizny po

wyciętym ognisku pierwotnym mięsaka dokonywana przez pacjenta często prowadzi do wykrycia nawrotu choroby poza schematem wizyt kontrolnych. Część ekspertów zaleca, aby u chorych na STS o dużym stopniu złośliwości w lokalizacji kończynowej pierwotna lokalizacja nowotworu była poddawana ocenie ultrasonograficznej lub badania MR. Jednak rutynowe stosowanie tych badań obrazowych nie jest uzasadnione, gdy porówna się ich skuteczność w stosunku do poniesionych kosztów.

Z kolei w przypadku STS pierwotnie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej, śródotrzewnowo lub w okolicy pachwinowej skutecznymi metodami kontroli są badania obrazowe (spiralna CT z kontrastem lub MR). Nawroty miejscowe STS w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowe są częstsze niż w lokalizacji kończynowej lub powłok jamy brzusznej i klatki piersiowej, a umiejscowienia te są trudno dostępne w badaniu fizykalnym. Zdaniem wielu doświadczonych chirurgów mniej agresywne badania kontrolne są uzasadnione szczególnie w przypadku drugiego nawrotu mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej, gdyż nie ma dowodów, że w takim wypadku wcześniejsze wykrycie nawrotu poprawia czas przeżycia.

W doświadczonych ośrodkach onkologicznych wykonuje się rutynowo badania kontrolne co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu, a następnie co 6 miesięcy przez następne 2 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego mięsaka, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu, jaki upłynął od leczenia pierwotnego mięsaka. Wiadomo, że w STS o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo małe. W przypadku łatwej dostępności blizny pooperacyjnej, gdy możliwa jest ocena w badaniu fizykalnym, nie jest konieczne wykonywanie żadnych dodatkowych badań obrazowych, a jedynie rozważenie wykonania badania RTG klatki piersiowej w dwóch płaszczyznach co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrola co rok. Z kolei w przypadkach mięsaków o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znaczące, konieczne jest wykonywanie cyklicznej oceny radiologicznej klatki piersiowej oraz, oprócz starannego badania fizykalnego, uzasadnione może być skierowanie chorego na badanie obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym. Żadne stosowane dotąd badania laboratoryjne nie prowadzą do skutecznego wykrycia nawrotu mięsaków. W przypadku umiejscowień trudno dostępnych w badaniu fizykalnym, czyli przestrzeni zaotrzewnowej oraz lokalizacji śródotrzewnowej okresową ocenę pod kątem nawrotu choroby należy przeprowadzać za pomocą badań obrazowych. Badaniem z wyboru w takich przypadkach jest CT z kontrastem.

Tabela 5. Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich (STS)

Tabela 5. Follow-up examinations of soft tissue sarcoma patients (STS)

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

*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 4× = co 3 m; 3× = co 4 m; 2× = co 6 m; 1× = jeden raz w roku; ?× = w razie potrzeby; ***tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, ultrasonografia — należy rozważać w zależności od ryzyka nawrotu (mięśaki o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, wycięcie marginalne) oraz trudności oceny danej lokalizacji w badaniu fizykalnym (np. przestrzeń zaotrzewnowa, śródtrzewnowa)

Dotychczas nie ustalono wartości badania pozytonowej tomografii emisyjnej w schemacie badań kontrolnych po leczeniu STS.

Istotne jest również poinformowanie chorego, że nawet po okresie 10 lat od leczenia pierwotnego STS mogą występować późne nawroty tego nowotworu lub rozwijać się nowotwory indukowane w wyniku zastosowania w czasie leczenia skojarzonego radioterapii. W tabeli 5 przedstawiono proponowany schemat badań kontrolnych po leczeniu.

Podsumowanie

Mięsaki tkanek miękkich (STS) stanowią heterogenną grupę rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Najczęstszym objawem STS jest niebolesny guz. Niezbędnym elementem diagnostycznym w STS jest biopsja guza umożliwiająca postawienie rozpoznania histopatologicznego. Konieczne jest także określenie stopnia zaawansowania klinicznego, który stanowi kombinację najistotniejszych czynników prognostycznych: stopnia złośliwości histologicznej (G), wielkości i lokalizacji guza (T) oraz obecności przerzutów (M). Podstawą leczenia STS jest zapewnienie kontroli miejscowej nowotworu, co można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz — w przypadku przerzutów — radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów.

Radioterapia w skojarzeniu z chirurgią jest obecnie standardowym postępowaniem w leczeniu STS. Wyjątek stanowią STS o niskiej złośliwości (G1) i wielkości poniżej 5 cm. Chemioterapia u chorych na większość typów STS powinna być przeprowadzana tylko w ramach badań klinicznych, a nie szeroko stosowanej praktyki.

Współczesne agresywne skojarzone leczenie wielospecjalistyczne, prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach, połączone ze stosowaniem technik rekonstrukcyjnych i leczeniem rehabilitacyjnym, w większości STS o lokalizacjach kończynowych pozwala na oszczędzenie kończyny oraz osiągnięcie ponad 70% przeżyć 5-letnich.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2006.
2. Casali P.G., Jost L., Sleijfer S., Verweij J., Blay J.Y.; ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl.) 4: iv132–iv136.
3. Ruka W., Rutkowski P., Kulig J. i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku. *Nowotwory — J. Oncol.* 2008; 58: 493–602.
4. Ruka W. Mięśaki tkanek miękkich. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2006: 1153–1220.
5. Pisters P.W.T., Demetri G., O'Sullivan B. Soft-tissue sarcoma. W: Holland J.F., Bast R.C., Pollock R.E. (red.). *Cancer Medicine*. Wyd. 5. Dekker Inc., Hamilton 2000: 1903–1930.

6. Rutkowski P., Nowecki Z.I. (red.). Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — monografia. Medical Tribune 2009.
7. Brennan M., Singer S., Maki R. i wsp. Sarcomas of the soft tissues and bone. W: DeVita VT. Jr, Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Wyd. 7. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 1581–1631.
8. Fletcher C.D.M., Rydholm A., Singer S., Sundaram M., Coindre J.M. Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. W: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (red.). WHO Classification of Tumour. Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press 2002; 14–15.
9. Rubin B.P., Fletcher C.D.M., Inwards C. i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with soft tissue tumors of intermediate malignant potential, malignant soft tissue tumors, and benign/locally aggressive and malignant bone tumors. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006; 130: 1616–1629.
10. Rydholm A., Gustafson P., Alvegard T.A., Saeter G., Blomqvist C. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. Acta Orthop. Scand. 1999; 70 (supl. 285): 50–57.
11. Kotilingam D., Chelouche Lev D., Lazar A.J.F., Pollock R.E. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. CA Cancer J. Clin. 2006; 56: 282–291.
12. McCarter M.D., Jaques D.P., Brennan M.F. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2002; 11: 11–22.
13. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. i wsp. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet 2002; 360: 2235–2241.
14. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma in adults. Lancet 1997; 350: 1647–1654.
15. Issels R.D., Lindner L.H., Wust P. i wsp. Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomised prospective trial. J. Clin. Oncol. 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10009.
16. Magenau J.M., Schuetze S.M. New targets for therapy of sarcoma. Curr. Opin. Oncol. 2008; 20: 400–406.