

4. ŠOLA O SARKOMIH

Zbornik znanstvenih prispevkov

20. 9. 2024,

Onkološki inštitut Ljubljana



Sekcija za onkološko kirurgijo pri SZD

Onkološki inštitut Ljubljana

Ortopedska klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana

4. ŠOLA O SARKOMIH: SARKOMI MEHKIH TKIV IN KOSTI

Zbornik znanstvenih prispevkov

Urednik: Marko Novak

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana

Izdajatelji: Sekcija za onkološko kirurgijo pri SZD
Onkološki inštitut Ljubljana
Ortopedska klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Recenzija: Olga Blatnik, Rok Devjak, Andreja Klevišar Ivančič, Sonja Kramer, Tjaša Maslo, Blaž Mavčič, Marko Novak, Andraž Perhavec, Nina Pišlar, Jože Pižem, Marija Skoblar Vidmar, Nina Turnšek, Mojca Unk, Tina Žagar

Organizacijski odbor: Sonja Kramer, Marko Novak, Andraž Perhavec, Marija Skoblar Vidmar

Strokovni odbor: Blaž Mavčič, Marko Novak, Andraž Perhavec, Mojca Unk, Marija Skoblar Vidmar

Oblikovanje in tisk: Tiskarna Oman, Kranj

Naklada: 25 izvodov

Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana:

www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov

Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv in kosti so dostopne na spletnih straneh:

<https://www.onko-i.si/priporocila>

Ljubljana, oktober 2024

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006.3.04(082)

ŠOLA o sarkomih (4 ; 2024 ; Ljubljana)

4. šola o sarkomih : [sarkomi mehkih tkiv in kosti] : zbornik znanstvenih prispevkov : 20. 9. 2024, Onkološki inštitut Ljubljana / [izdajatelji] Sekcija za onkološko kirurgijo pri SZD [in] Onkološki inštitut Ljubljana [in] Ortopedska klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana ; [urednik Marko Novak]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2024

ISBN 978-961-7029-89-5

COBISS.SI-ID 212781827

4. ŠOLA O SARKOMIH

Zbornik znanstvenih prispevkov

20. 9. 2024, *Onkološki inštitut Ljubljana*

4. ŠOLA O SARKOMIH

20. 9. 2024, predavalnica v stavbi C, OIL

Organizacijski odbor: *S. Kramer, M. Novak, A. Perhavec, M. Skoblar Vidmar*

Strokovni odbor: *B. Mavčič, M. Novak, A. Perhavec, M. Unk, M. Skoblar Vidmar*

PROGRAM

1. sklop:	9.00–11.20	Moderator: <i>M. Novak, D. Martinčič</i>
9.00–09.15	Uvod	
9.15–09.30	Klinični primer (1, 2) - <i>N. Pišlar</i>	
9.30–09.45	Incidenca sarkomov v Sloveniji - <i>T. Žagar, V. Zadnik</i>	
9.45–10.00	Diagnostika pri sarkomih (slikovne preiskave, biopsija) - <i>T. Maslo</i>	
10.00–10.20	Delitev tumorjev mehkih tkiv in kosti - <i>A. Klevišar Ivančič</i>	
10.20–10.35	Kirurško zdravljenje pri perifernih sarkomih - <i>A. Perhavec</i>	
10.35–10.50	Kirurško zdravljenje pri centralnih sarkomih - <i>S. Kramer</i>	
10.50–11.05	Kirurško zdravljenje pri sarkomih kosti - <i>D. Martinčič</i>	
11.05–11.20	Razprava	
2. sklop:	12.15–14.00	Moderator: <i>M. Unk, M. Skoblar Vidmar</i>
12.15–12.30	Radioterapija pri sarkomih - <i>M. Skoblar Vidmar</i>	
12.30–12.45	Sistemsko zdravljenje pri sarkomih mehkih tkiv - <i>N. Turnšek</i>	
12.45–13.00	Sistemsko zdravljenje pri GIST-ih - <i>M. Unk</i>	
13.00–13.15	Sistemsko zdravljenje pri sarkomih kosti - <i>R. Devjak</i>	
13.15–13.30	Vloga referenčnega centra - <i>M. Novak</i>	
13.30–13.45	Klinični primer (3, 4) - <i>N. Pišlar</i>	
13.45–14.00	Razprava in zaključek	

Abecedni seznam predavateljev:

Dr. Rok Devjak, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Andreja Klevišar Ivančič, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Asist. mag. Sonja Kramer, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Tjaša Maslo, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Nina Pišlar, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Doc. dr. David Martinčič, dr. med., *Univerzitetni klinični center Ljubljana*

Asist. Marko Novak, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Asist. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Asist. dr. Nina Turnšek, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Asist. dr. Mojca Unk, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., *Onkološki inštitut Ljubljana*

Dr. Tina Žagar, *Onkološki inštitut Ljubljana*

Kazalo

<i>KLINIČNI PRIMERI</i>	8
Nina Pišlar	
<i>BREME SARKOMOV V SLOVENIJI</i>	11
Tina Žagar, Vesna Zadnik	
<i>DELITEV TUMORJEV MEHKIH TKIV IN KOSTI</i>	17
Andreja Klevišar Ivančič	
<i>SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRI SARKOMIH</i>	23
Tjaša Maslo	
<i>KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PERIFERNIMI SARKOMI</i>	29
Andraž Perhavec	
<i>KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S CENTRALNIMI SARKOMI</i>	33
Sonja Kramer	
<i>KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PRI SARKOMIH KOSTI</i>	37
Blaž Mavčič, Aljaž Merčun, David Martinčič	
<i>RADIOTERAPIJA PRI SARKOMIH</i>	42
Marija Skoblar Vidmar	
<i>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOMI MEHKIH TKIV</i>	49
Nina Turnšek	
<i>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z GASTROINTESTINALNIMI STROMALNIMI TUMORJI</i>	54
Mojca Unk	
<i>SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOMI KOSTI</i>	59
Rok Devjak	
<i>POMEN REFERENČNEGA CENTRA PRI OBRAVNAVI IN ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S SARKOMI MEHKIH TKIV IN KOSTI</i>	65
Marko Novak	

KLINIČNI PRIMERI

Nina Pišlar

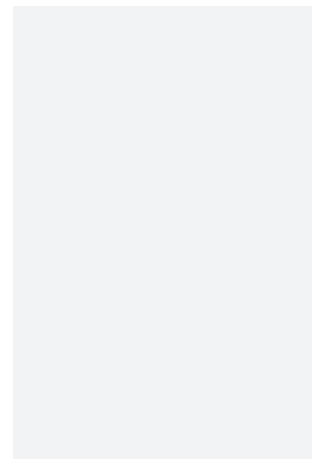
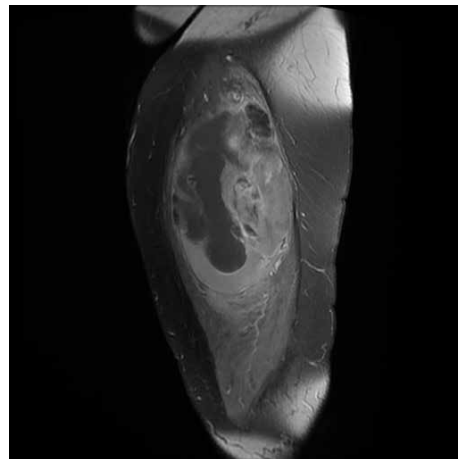
Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček

Predstavljamo štiri klinične primere sarkomov mehkih tkiv, ki smo jih v preteklosti obravnavali na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL): pleomorfni sarkom stegna, protuberantni dermatofibrosarkom, retroperitonealni liposarkom in atipični lipomatozni tumor prsne stene. V prispevku predstavljamo diagnostično pot bolnikov in poudarjamo vlogo napotitve v referenčni center, v Sloveniji je to OIL, kjer so bolniki deležni multidisciplinarne obravnave.

Prvi primer: Pleomorfni sarkom na stegnu

69-letna bolnica je obiskala izbranega zdravnika zaradi 6 mesecev trajajočih bolečin v zgornjem delu levega stegna. Na rentgenski sliki kolka in kolena so bile opisane degenerativne spremembe. Napotena je bila k specialistu fiziatru in ortopedu. Kljub analgetični terapiji in fizioterapiji se je bolečina stopnjevala. Na kontrolnem pregledu po mesecu dni so opazili tudi oteklino stegna. Opravljena je bila je UZ preiskava mehkih tkiv, ki je pokazala 18 x 11 x 8 cm velik, dobro omejen tumor v mišicah vastus lateralis in intermedius levega stegna. Napotena je bila na Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), kjer je bila opravljena citološka punkcija in MR preiskava stegna po protokolu za mehkotkivne tumorje. S preiskavami je bil potrjen pleomorfni sarkom. S CT preiskavo prsnega koša so bili izključeni oddaljeni zasevki. Po sklepu mezenhimskega konzilija je prejela neoadjuvantno kemoterapijo in obsevanje, nato pa je bil tumor odstranjen s široko resekcijo. Po operaciji je bila napotena na rehabilitacijo v URI Soča. Po petih letih sledenja je brez ponovitve bolezni, hodi s pomočjo bergel.

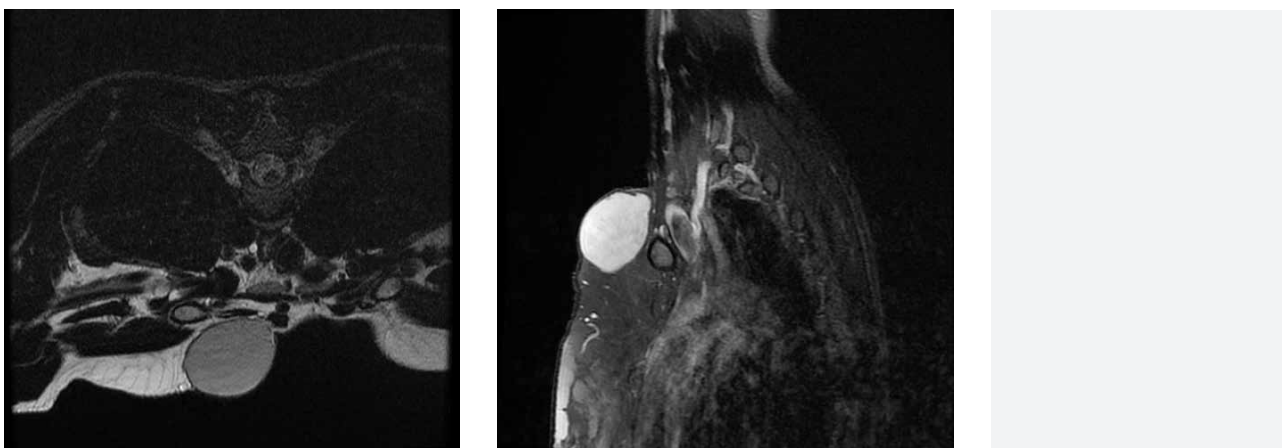


Slika 1 in 2. MR stegna v aksialni in koronarni ravnini.

Drugi primer: Protuberantni dermatofibrosarkom pod ključnico

21-letna bolnica je obiskala izbranega zdravnika zaradi zatrdline ob levi ključnici, ki je v treh mesecih počasi rastle. Napatil jo je na UZ preiskavo, ki je pokazala 3 x 1,5 cm veliko, dobro omejeno spremembo v podkožju. Citološki vzorec je govoril za vretenastocelično neoplazmo nejasnega biološkega potenciala. Po petih mesecih je bila napotena na OIL, kjer smo opravili debeloigelno biopsijo in MR preiskavo področja tumorja. Potrjen je bil protuberantni dermatofibrosarkom, na rentgenski sliki prsnih

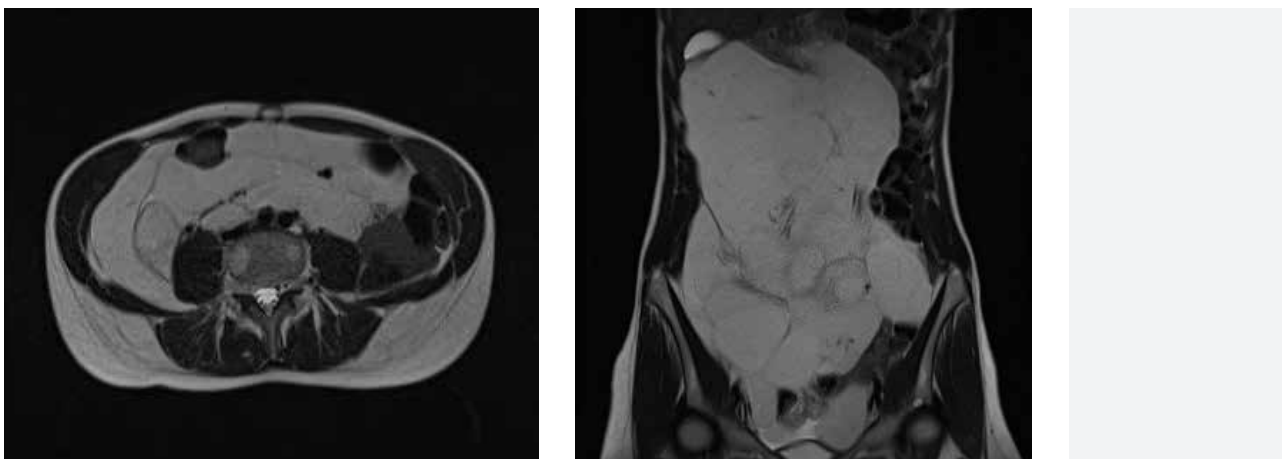
organov ni bilo videti zasevkov. Indicirano je bilo kirurško zdravljenje. Operacijo smo opravili skupaj z rekonstruktivnimi kirurgi. Tumor je bil odstranjen s široko resekcijo, defekt je bil krit z vezanim mišičnim režnjem in presadkom delne debeline kože. Po petih letih in pol je brez ponovitve bolezni.



Slika 3 in 4. MR področja tumorja v aksialni in sagitalni ravnini.

Tretji primer: Retroperitonealni liposarkom

Pri 41-letna bolnici je bila zaradi 3 mesece trajajočega občutka napihnjenosti opravljena CT in MR preiskava trebuha, kjer je bil viden 35 x 20 x 11 cm velik maščoben tumor retroperitonealno desno, ki je odpravljal intraabdominalne organe. Napotena je bila na OIL, kjer smo opravili UZ vodeno debeloigelnno biopsijo. Izvid je govoril za liposarkom, glede na opravljene preiskave verjetno dobro diferenciran. Na CT preiskavi prsnega koša ni bilo znakov za zasevke. Na mezenhinskem konziliju smo indicirali operativno zdravljenje. Tumor je bil odstranjen z desnim kolonom, desno ledvico, delom mišice psoas, desnim jajčnikom, rektosigmo in veno iliako interno levo. Operacija je trajala 10 ur. Preparat je tehtal 4,5 kg in meril 37 cm, tumor je bil odstranjen v zdravo. Po približno letu in pol je bil na kontrolni CT preiskavi trebuha ugotovljen lokalni recidiv. Bila je ponovno uspešno operirana. Trenutno je brez ponovitve bolezni.

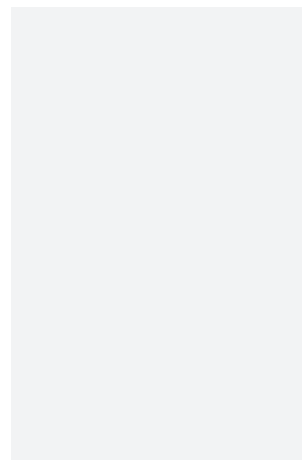


Slika 5 in 6. MR trebuha v aksialni in koronarni ravnini.

Četrty primer: Atipični lipomatozni tumor prsne stene

45-letna bolnica je nekaj let opazala počasno večanje desne dojke. Napotena je bila na konzilij za bolezni dojk. Mamografija in UZ preiskava v žlezem tkivu dojk nista pokazali posebnosti. Na MR preiskavi je bila znotraj velike prsne mišice vidna maščobna tumorska formacija velikosti 18 x 16 x 13

cm. Opravljena je bila debeloigelna biopsija tumorja, izvid je govoril za atipčni lipomatozni tumor. Po sklepu mezenhimskega konzilija je bila indicirana operacija. Tumor je bil odstranjen z obema prsnima mišicama in glede na končni histološki izvid meril 29 x 23 x 8 cm, odstranjen v zdravo. Po letu in pol je bila opravljena estetska operacija, s povečanjem dojke z vsadkom. Po sedmih letih in pol je brez ponovitve bolezni.



Slika 7 in 8. Mamografija desne dojke v polstranski projekciji. MR mehkih tkiv, maščoben tumor v veliki prsni mišici.

BREME SARKOMOV V SLOVENIJI

Tina Žagar, Vesna Zadnik

Onkološka epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček

Incidenca sarkomov v Sloveniji stalno narašča in je bila v obdobju 2016–2020 že 8,2 primerov/100.000 prebivalcev in zadnjih 30 let predstavlja okoli 1 % vseh novo odkritih rakov. Gre za skupino zelo heterogenih malignih bolezni, kar se odraža tudi v različnem 5-letnem čistem preživetju za posamezno skupino sarkomov. Za zbolele v letih 2016–2020 le-to znaša 62 % za sarkome mehkih tkiv, 50 % za sarkome kosti ter 91 % za gastrointestinalne stromalne tumorje. Sarkomi se pojavljajo v vseh starostnih skupinah, 77 % bolnikov je bilo ob ugotovitvi bolezni starih 50 let ali več. Sarkomi mehkih tkiv in kosti so pogosti tudi v starosti 0–19 let. Sarkomi spadajo med redke rake tudi v Sloveniji in je pomembno, da spremljamo populacijske kazalnike bremena raka na vseh nivojih obravnave bolnika, pri čemer registri raka igrajo ključno vlogo.

Ključne besede: sarkomi, breme raka v Sloveniji, Register raka Republike Slovenije

Uvod

Projekt RARECARE (Pregled redkih rakov v Evropi) (1) je leta 2011 vzpostavil novo merilo za določanje redkih rakov in številčno ovrednotil breme redkih rakov v Evropi. Merilo za redke bolezni na podlagi prevalence (50 primerov/100.000 prebivalcev) ni bilo ustrezno tudi za maligne bolezni. Po merilu določenem v projektu RARECARE, se med redke rake razvrščajo vsi raki z letno incidenco manj kot 6/100.000 – mednje torej sodijo tudi sarkomi. Groba incidenčna stopnja sarkomov mehkih tkiv (SMT) v Evropi je 4,7/100.000 in predstavlja več kot 80 % vseh sarkomov pri odraslih (2), sarkomov kosti 0,8/100.000 ter gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST) 0,07/100.000 (1).

Metode

Iz Registra raka Republike Slovenije (RS) (3) smo za obdobje 1983–2020 pridobili podatke o zbolelih za sarkomi. Pri razvrščanju smo upoštevali opredelitev iz projekta RARECARE (1) na podlagi Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo, tretja izdaja (mednarodna oznaka ICD-O-3), z dopolnitvami iz let 2011 in 2020 (Tabela 1). Register raka RS vsebuje informacijo o ICD-O-3 kodah za mesto raka in morfologijo šele od leta 1983 naprej. ICD-O-3 gastrointestinalne stromalne tumorje (GIST) ločeno razvršča šele od leta 2001 (4). Do vključno leta 2000 (ko je veljala druga izdaja ICD-O-2) so večinoma GIST-i razvrščeni kot endometrijski stromalni sarkomi (koda 9830) kadar je šlo za raka prebavil ali pa z diagnostiko bolezni sploh ni bila pravilno prepoznana (Register raka RS je kljub temu zabeležil nekatere posamezne primere že od sredine 90-ih let). Med leti 2001 in 2008 je po mednarodnih pravilih veljalo, da so lahko registri raka zabeležili GIST le, kadar je v dokumentaciji bolnika izrecno pisalo, da gre za maligno vrsto GIST-a. Šele leta 2009 je WHO določil, da se vsi GIST-i razvrščajo kot maligni, zato je tudi incidenca, kot jo beleži Register raka RS, od takrat višja. To je razlog, da v nekaterih primerih prikazujemo število GIST-ov od leta 2001, časovni trend pa ocenjujemo od leta 2009 naprej.

Tabela 1. Razvrstitev sarkomov na podlagi Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo, tretja izdaja z dopolnitvami iz leta 2020

	Koda za mesto raka	Koda za morfolologijo
Sarkomi mehkih tkiv	Vsa razen C40, C41	Vsa mesta razen C40, C41: 8710, 8711, 8800-8806, 8810-8815, 8830, 8832, 8833, 8840, 8850-8855, 8857, 8858, 8860, 8890, 8891, 8894-8896, 8900-8902, 8910, 8912, 8920, 8921, 8930, 8931, 8933-8935, 8959, 8963, 8964, 8990, 8991, 9020, 9040-9044, 9120-9124, 9130-9133, 9150, 9170, 9180, 9231, 9240, 9251, 9260, 9364, 9365, 9540, 9560-9571, 9580, 9581 Vsa mesta razen C40,C41,C07,C08,C60,C44,C63.2: 8940 Vsa mesta razen C40,C41,C56,C62,C71,C72: 9473
Sarkomi kosti	C40, C41	8800-8806, 8810-8812, 8815, 8830, 8840, 8850-8855, 8890, 8891, 8894-8896, 8900-8902, 8910, 8912, 8920, 9040-9044, 9120-9124, 9130-9133, 9150, 9170, 9180-9188, 9190-9195, 9220, 9221, 9230, 9231, 9240-9243, 9250, 9260, 9261, 9310, 9364, 9370-9372, 9540, 9560, 9561, 9570, 9571, 9580, 9581
GIST	/	8936
Kaposijev sarkom	/	9140

GIST–gastrointestinalni stromalni tumor

Obdelavo podatkov in pripravo kazalnikov bremena raka smo naredili v podatkovnem skladišču Registra raka RS in programu Microsoft Excel 2016. Čisto preživetje smo računali s programom R različica 4.3.0 (21.04.2023), kjer smo dodatno uporabili R paket relsurv (različica 2.2-9). Povprečna letna sprememba je za trende izračunana z Joinpoint Regression Program (različica 4.1.1).

Populacijski podatki o sarkomih v Sloveniji

Po podatkih Registra raka RS je bilo v petletnem obdobju 2015–2019 v Sloveniji ugotovljenih 110 SMT povprečno letno (groba stopnja 5,3/100.000) ter 49 gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST) (2,4/100.000) (Tabela 2). Skupaj SMT in GIST-i predstavljajo 95 % vseh sarkomov. SMT so malo pogostejši pri ženskah (56 % v letih 2011–2020), GIST-i pa pri moških (53 %). Približno 75 % SMT vznikne na udih, najpogosteje na stegnu, po 10 % pa v retroperitoneju in v mehkih tkivih trupa.

Kaposijev sarkom je bil do sredine 90-ih let zelo redek, v zadnjih 20-ih letih pa smo zabeležili v povprečju 1,5 primera na leto. Sarkomi kosti so bolj pogosti, njihova incidenca se skozi čas ne spreminja veliko, v povprečju smo zabeležili 7,7 primerov na leto v zadnjih 40-ih letih (Tabela 2). Sarkomi kosti predstavljajo 4,5 % vseh sarkomov. Razlik med spoloma ni (49 % pri ženskah in 51 % pri moških).

Tabela 2. Incidenca, groba incidenčna stopnja in 5-letno čisto preživetje sarkomov mehkih tkiv, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, sarkomov kosti in Kaposijevega sarkoma v Sloveniji, 1983–2020

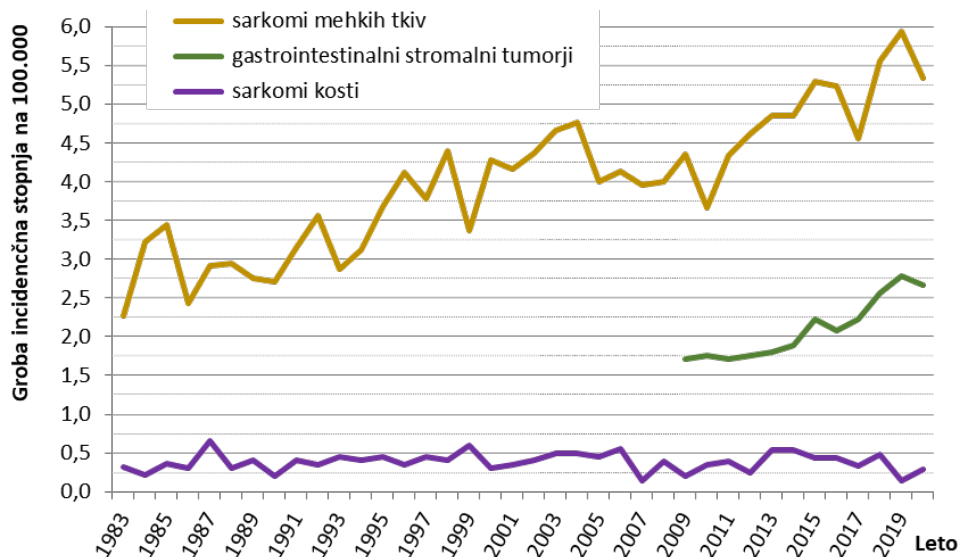
leto ugotovitve	sarkom mehkih tkiv			gastrointestinalni stromalni tumor			sarkom kosti			Kaposijev sarkom	
	povprečna letna incidenca	GS (na 100.000 prebivalcev)	5-letno čisto preživetje (95 % IZ)	povprečna letna incidenca	GS (na 100.000 prebivalcev)	5-letno čisto preživetje (95 % IZ)	povprečna letna incidenca	GS (na 100.000 prebivalcev)	5-letno čisto preživetje (95 % IZ)	povprečna letna incidenca	GS (na 100.000 prebivalcev)
1983–1985	56	3,0	50,7 (42,7–60,2)	/	/	/	6	0,3	8,3 (1,5–45,0)	1	0,04
1986–1990	55	2,7	49,5 (43,4–56,4)	/	/	/	7	0,4	32,9 (20,9–51,7)	0	/
1991–1995	65	3,3	58,7 (52,9–65,2)	/	/	/	8	0,4	32,2 (20,7–49,9)	1	0,04
1996–2000	79	4,0	56,2 (50,8–62,1)	/	/	/	8	0,4	54,0 (40,7–71,7)	1	0,06
2001–2005	88	4,4	61,3 (56,0–67,2)	17	0,9	65,0 (53,9–78,4)	9	0,4	48,5 (35,8–65,7)	1	0,06
2006–2010	82	4,0	57,4 (52,1–63,2)	25	1,2	78,4 (69,3–88,6)	7	0,3	55,2 (40,4–75,4)	1	0,04
2011–2015	99	4,8	58,1 (53,2–63,5)	39	1,9	81,3 (73,7–89,7)	9	0,4	57,4 (44,3–74,4)	3	0,15
2016–2020	111	5,3	62,8 (57,8–68,1)	51	2,5	89,7 (83,0–96,8)	7	0,3	50,8 (36,3–71,1)	1	0,05

GS - groba incidenčna stopnja

IZ - interval zaupanja

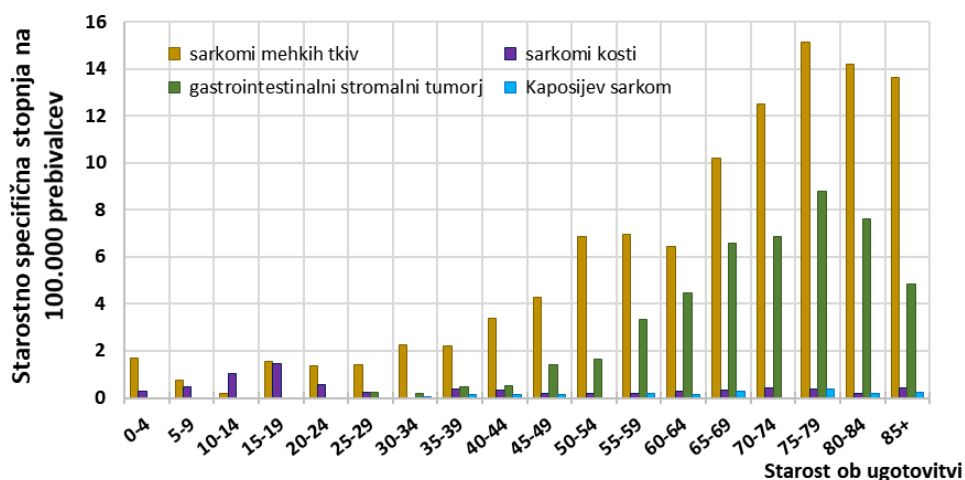
Petletno čisto preživetje bolnikov zbolelih v letih 2016–2020 za SMT je bilo že 63 %, zbolelih za GIST-i pa kar 90 % (Tabela 2). Petletno čisto preživetje bolnikov zbolelih v letih 2011–2015 za sarkomi kosti je bilo 57 %, v 2016–2020 pa nekoliko slabše, 51 %. Zaradi majhnega števila primerov preživetje ni izračunano za Kaposijeve sarkome.

V celotnem obdobju 1983–2020 se groba incidenčna stopnja SMT statistično značilno večja za 1,9 % povprečno letno. Groba incidenčna stopnja GIST-ov se večja za 5,9 % povprečno letno v desetletnem obdobju 2011–2020, v istem obdobju se SMT večja 2,5 % letno (oba trenda sta statistično značilna) (Slika 1). Groba incidenčna stopnja sarkomov kosti in Kaposijevega sarkoma se s časom ne spreminja.



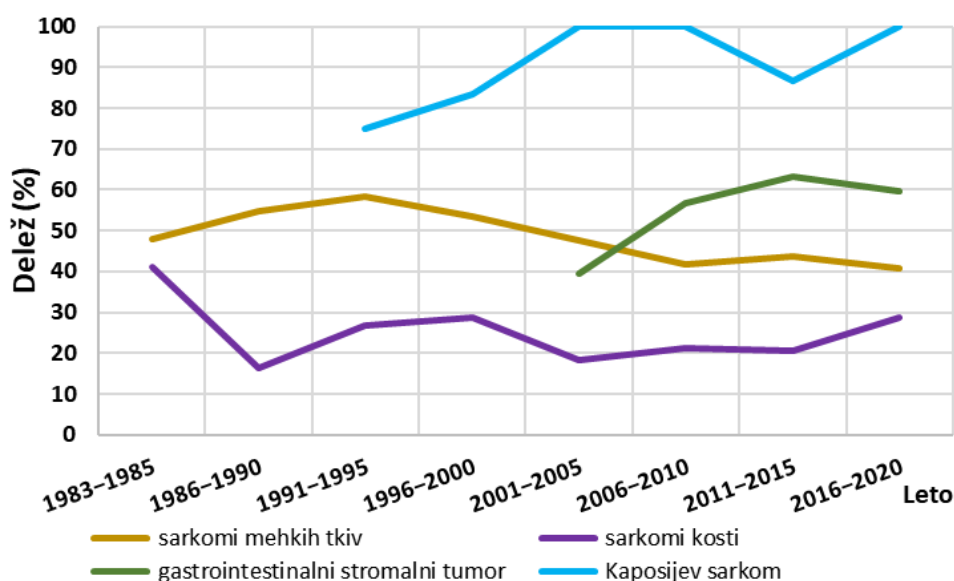
Slika 1. Groba incidenčna stopnja sarkomov mehkih tkiv, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev in sarkomov kosti, Slovenija 1983–2020.

Pojavljajo se v vseh starostnih skupinah, pogosteje po 50. letu; v desetletnem obdobju 2011–2020 je bilo 77 % bolnikov ob ugotovitvi bolezni (katerakoli vrsta sarkoma) starih 50 let ali več (75 % SMT in 91 % GIST-i) (Slika 2). Sarkomi pri otrocih imajo drugačne karakteristike in protokole zdravljenja (2). Sarkomi kosti so najpogostejši ravno v starosti do 19 let (41 % v letih 2011–2020), vendar se pojavljajo v vseh starostnih skupinah (30 % po 50. letu starosti). Primerov GIST-ov in Kaposijevega sarkoma pa v starostni skupini 0–19 let ni bilo. Ob postavitvi diagnoze SMT je bilo 4,1 % bolnikov starih do 19 let, kar pomeni, da je zbolel 1,1 na 100.000 otrok oz. mladostnikov (ter 0,8 za sarkome kosti) (Slika 2).



Slika 2. Starostno specifična incidenčna stopnja sarkomov mehkih tkiv, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, sarkomov kosti in Kaposijevega sarkoma, Slovenija 2011–2020.

Delež sarkomov odkritih v omejenem stadiju se s časom ne spreminja za sarkome kosti in Kaposijev sarkom; za prve je večinoma nekaj čez 20 %, med tem ko so Kaposijevi sarkomi skoraj v celoti odkriti v omejenem stadiju bolezni. Delež GIST-ov odkritih v omejenem stadiju je bil po letu 2006 okoli 60 % (po posameznih letih delež zelo niha), med tem ko je delež za SMT v obdobju 2001–2020 nižji (v povprečju 43 %), kot v obdobju 1983–2000 (54 %).



Slika 3. Delež sarkomov odkritih v omejenem stadiju glede na leto ugotovitve in vrsto sarkoma, Slovenija 1983–2020.

Kar 94 % bolnikov s tumorjem mehkih tkiv in 85 % s sarkomom kosti ugotovljenih v obdobju 2001–2020 je bilo zaradi svoje bolezni obravnavanih tudi ali izključno na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL). Vsi bolniki s Kaposijevim sarkomom so bili obravnavani na OIL. Delež bolnikov z GIST-i obravnavanih na OIL pa je bil 48 % in je bil za bolnike diagnosticirane v obdobju 2001–2010 nižji, kot v obdobju 2011–2020 (Tabela 3).

Tabela 3. Delež slovenskih bolnikov, ki so bili zaradi sarkoma obravnavani tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana, 1983–2020

Leto ugotovitve	1983–1990	1991–2000	2001–2010	2011–2020
Sarkomi mehkih tkiv	78,1 %	78,7 %	84,3 %	85,9 %
Gastrointestinalni stromalni tumorji	/	/	65,4 %	39,6 %
Sarkomi kosti	92,6 %	95,2 %	93,5 %	93,7 %
Kaposijev sarkom	100,0 %	90,0 %	100,0 %	100,0 %

Delež bolnikov operiranih zaradi sarkoma v okviru prvega zdravljenja se s časom ne spreminja bistveno (Tabela 4). V zadnjih 20-ih letih je bilo več bolnikov s SMT operiranih na OIL (več kot 40 %), med tem ko je bil delež bolnikov z GIST-i in sarkomi kosti operiranih na OIL v zadnjem desetletju nižji, kot desetletje prej (Tabela 4).

Tabela 4. Delež slovenskih bolnikov, ki so bili v okviru prvega zdravljenja operirani, v oklepaju pa je delež bolnikov, ki so bili v okviru prvega zdravljenja operirani na Onkološkem inštitutu Ljubljana, 1983–2020

Leto ugotovitve	1983–1990	1991–2000	2001–2010	2011–2020
Sarkomi mehkih tkiv	79,5 % (26,2 %)	85,5 % (35,3 %)	84,8 % (44,6 %)	79,7 % (44,3 %)
Gastrointestinalni stromalni tumorji	/	/	80,1 % (10,4 %)	80,4 % (3,3 %)
Sarkomi kosti	66,7 % (14,8 %)	57,8 % (16,9 %)	71,4 % (19,5 %)	60,8 % (6,3 %)
Kaposijev sarkom	100,0 % (50,0 %)	60,0 % (10,0 %)	70,0 % (20,0 %)	40,0 % (10,0 %)

Zaključek

Sarkomi spadajo med redke rake in je pomembno, da spremljamo populacijske kazalnike bremena raka na vseh nivojih obravnave bolnika. Pri spremljanju ključno vlogo igrajo registri raka, tako slovenski Register raka, kot združevanje podatkov več držav skupaj, saj za redke rake pogosto v posamezni državi ni zadosti primerov za podrobnejše analize. Želimo si tudi, da bi nekoč zaživel klinični register za sarkome, saj je bila potreba po njem zaznana že pred desetletjem.

Literatura

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493–2511.
2. 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.
3. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017;51(1):47–55.
4. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Onc*. 2009;7:61. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-61>

DELITEV TUMORJEV MEHKIH TKIV IN KOSTI

Andreja Klevišar Ivančič

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Tumorji mehkih tkiv in kosti so velika in raznolika skupina tumorjev tako glede biološkega potenciala kot glede najverjetnejšega tkivnega izvora in molekularnih značilnosti. Sistematsko so opredeljeni v zadnji - 5. izdaji klasifikacije WHO (World Health Organization) iz leta 2020. Glede na biološki potencial jih delimo v štiri skupine: benigni, intermediarni lokalno agresivni, intermediarni redko metastazirajoči in maligni.

Ključne besede: tumorji mehkih tkiv, tumorji kosti, biološki potencial tumorjev, sarkomi, gradiranje sarkomov

TUMORJI MEHKIH TKIV

Tumorji mehkih tkiv se razlikujejo tako glede biološkega potenciala, kot glede najverjetnejšega tkivnega izvora in molekularnih značilnosti (1).

Glede na biološki potencial jih delimo v štiri velike skupine: benigni, intermediarni lokalno agresivni, intermediarni redko metastazirajoči in maligni. Po pogostnosti so benigni tumorji mehkih tkiv 100-krat pogostejši, kot maligni. Tumorji mehkih tkiv, ki spadajo v skupino intermediarnih lokalno agresivnih tumorjev, se pogosto lokalno ponavljajo in večinoma infiltrativno vraščajo v okolne strukture, vendar le izjemoma metastazirajo. V to skupino spada npr. dezmoidna fibromatoza. Tumorji mehkih tkiv, ki spadajo v skupino intermediarnih redko metastazirajočih tumorjev, so pogosto lokalno agresivni, vendar tudi občasno metastazirajo – tveganje za pojav oddaljenih zasevkov je večinoma okoli 2 %, vendar na podlagi histoloških značilnosti tem tumorjem ne moremo napovedati morebitnega agresivnejšega poteka. Primer takega tumorja je angiomatoidni fibrozni histiocitom. Večina malignih tumorjev ima vsaj v delu imena besedo sarkom. Poleg večinoma lokalno destruktivne rasti imajo maligni tumorji mehkih tkiv tudi visok potencial metastaziranja, ki pa se razlikuje glede na gradus in histološki tip tumorja.

Za gradiranje uporabljamo svetovno najbolj razširjen FNCLCC (fra. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*) sistem gradiranja malignih tumorjev mehkih tkiv, s katerim določimo gradus na podlagi opredelitve treh neodvisnih prognostičnih faktorjev: tumorska diferenciacija, nekroza in mitotska aktivnost (2). Gradiranje malignih tumorjev mehkih tkiv je pomembno, saj pomaga napovedati verjetnost metastaziranja znotraj skupine tumorjev z isto diagnozo. Gradus tumorja za določitev lokalnega recidiva ni uporaben, najbolj pomemben podatek za to je oddaljenost tumorja od kirurških robov. Poleg tega je v zvezi z gradusom potrebno upoštevati določene omejitve: gradus tumorja nikakor ne sme biti nadomestilo za patohistološko diagnozo, potreben je dovolj velik vzorec tumorja za korektno opredelitev gradusa, ki naj bo odvzet pred neoadjuvantnim zdravljenjem. Pri določenih tipih malignih tumorjev mehkih tkiv gradiranje ni povedno, primeri takih tumorjev so npr. Ewingov sarkom, epitelioidni sarkom in svelocelični (ang. *clear cell*) sarkom. Pri nekaterih tumorjih pa je pomembnost določanja gradusa še vprašljiva, primera takih tumorjev sta maligni tumor ovojnice perifernega živca (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor – MPNST*) in angiosarkom, ki sta večinoma visoko maligna tumorja. Gradus tumorja sicer lahko določimo na igelni biopsiji, vendar je zaradi majhnega vzorca gradus zanesljiv le pri tumorjih visokega gradusa, pri tumorjih z

opredeljenim nizkim in srednjim gradusom pa obstaja možnost lažno nižjega gradusa zaradi problema mesta vzorčenja, kar se pri multidisciplinarni obravnavi bolnikov na konziliju za tumorje mehkih tkiv tudi upošteva – predvsem je pomembna korelacija z radiološkim izvidom.

Razdelitev tumorjev mehkih tkiv

Namen postavitve pravilne patohistološke diagnoze je zagotovitev ustrezne nadaljnje obravnave bolnikov, izbire zdravljenja in vsaj okvirne napovedi pričakovanega poteka bolezni.

Število entitet tumorjev mehkih tkiv se z napredkom raziskav, predvsem molekularnih, povečuje.

Pri opredelitvi tumorja oz. postavitvi diagnoze uporabljamo zadnjo - 5. izdajo klasifikacije WHO (ang. *World Health Organization*) iz leta 2020 (1). Ta razvršča tumorje mehkih tkiv v 11 večjih skupin, ločimo pa preko 100 entitet. Skupine tumorjev mehkih tkiv z nekaterimi pogostejšimi predstavniki so našteje v Tabeli 1, celoten pregled pa je v WHO klasifikaciji tumorjev mehkih tkiv in kosti (1).

Tabela 1. Razvrstitev tumorjev mehkih tkiv

Skupine tumorjev mehkih tkiv	Biološki potencial	Pogostejši predstavniki
Adipocitni tumorji	benigni	lipom, angioliipom, vretenastocelični/pleomorfni lipom
	intermediarni-lokalno agresivni	atipični lipomatozni tumor/dobro diferenciran liposarkom
	maligni	dediferenciran liposarkom, miksoidni liposarkom
Fibroblastni/miofibroblastni tumorji	benigni	nodularni fasciitis, osifikantni miozitis, fibromi
	intermediarni-lokalno agresivni	fibromatoza
	intermediarni-redko metastazirajoči	protuberantni dermatofibrosarkom, solitarni fibrozni tumor
	maligni	miksofibrosarkom
Fibrohistiocitni tumorji	benigni	benigni fibrozni histiocitom, tenosinovialni gigantomocelični tumor
	intermediarni-redko metastazirajoči	gigantomocelični tumor mehkih tkiv
Gladkomišični tumorji	benigni	leiomiom
	maligni	leiomiosarkom
Pericitni (perivaskularni) tumorji	benigni	glomus tumor, miofibrom
	maligni	maligni glomus tumor
Skeletnomišični tumorji	benigni	rabdomiom
		rabdomiosarkom

Žilni tumorji	benigni	hemangiom
	intermediarni-redko metastazirajoči	Kaposijev sarkom
	maligni	angiosarkom
Hrstančno-kostni tumorji	benigni	hondrom mehkih tkiv
		ekstraskeletni osteosarkom
Gastrointestinalni stromalni tumor	benigni/nejasnega malignega potenciala/maligni	
Tumorji živčnih ovojnic	benigni	schwannom, nevrofibrom, perinevriom, granularnocelični tumor
	maligni	maligni tumor ovojnice perifernega živca
Tumorji nejasne diferenciacije	benigni	miksom
	intermediarni-redko metastazirajoči	angiomatoidni fibrozni histiocitom
		sinovijski sarkom, epitelioidni sarkom, mioepitelijski karcinom, intimalni sarkom, nediferenciran pleomorfni sarkom

V posebno skupino so, glede na zadnjo klasifikacijo, uvrščeni drobnocelični okroglocelični sarkomi mehkih tkiv in kosti. Najbolj poznan in pogost predstavnik te skupine je Ewingov sarkom, sicer pa v to skupino sodijo še sarkomi, ki imajo specifične molekularno-genetske preureditve, predvsem v genih CIC, BCOR in EWSR1. Poleg specifičnih molekularno-genetskih sprememb je za vsako vrsto tumorja nekoliko specifična tudi klinična slika, potek bolezni in prognoza.

Molekularno-genetske preiskave so zato pri določenih vrstah tumorjev mehkih tkiv pomemben del patohistološkega izvida, vendar ne pomenijo nadomestila za patohistološki pregled. Znano je namreč, da se pri različnih vrstah tumorjev lahko pojavljajo iste molekularno-genetske alteracije, pri čemer je patohistološka slika in klinični potek povsem različen; primer take molekularno-genetske alteracije je fuzija genov EWSR1::CREB1, ki jo lahko dokažemo tako pri angiomatoidnem fibrozem histiocitomu (ki sodi v skupino intermediarnih redko metastazirajočih tumorjev – večinoma ima ugoden potek), kot tudi pri svetloceličnem (ang. *clear cell*) sarkomu (ki sodi v skupino malignih tumorjev – večinoma ima zelo agresiven potek).

Po drugi strani so molekularno-genetske značilnosti pri določenih vrstah tumorjev pomembne tudi za specifično onkološko zdravljenje. Najbolj znan primer je gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), pri katerem je po patohistološki opredelitvi in določitvi rizika za zdravljenje pomemben molekularno-genetski izvid določitve mutacij, saj le pri bolnikih, ki imajo specifične vrste mutacij, prihaja v poštev zdravljenje s tirozin kinaznim inhibitorjem (3).

GIST je sicer eden bolj pogostih tumorjev mehkih tkiv, vsekakor pa je najpogostejši mehko tkivni tumor prebavil.

Tumorji mehkih tkiv glede na lokacijo

Tumorji mehkih tkiv se lahko pojavijo na katerikoli lokaciji v telesu. Najpogosteje se sicer pojavljajo na ekstremitetah (75 %), manj na trupu in retroperitonealno (1), vendar so relativno pogosti tudi v ginekološkem traktu (4). Njihova razdelitev je opredeljena v zadnji - 5. izdaji WHO klasifikacije tumorjev ženskega genitalnega trakta iz leta 2020, še posebej za tumorje mehkih tkiv, ki se pojavljajo le v določenih organih (npr. jajčnik, maternica). Od benignih mezenhimskih tumorjev je najpogostejši leiomiom, ki se najpogosteje pojavlja v maternici. Maligni mezenhimski tumorji ginekološkega trakta so zelo redki, vendar sta ob postavljenem kliničnem sumu na tovrstni tumor ter ustrezni obravnavi na multidisciplinarnem konziliju za tumorje mehkih tkiv potek bolezni in prognoza bistveno boljša. Primeri nekaterih mezenhimskih tumorjev ženskega genitalnega trakta so naštetih v Tabeli 2 (5).

Tabela 2. Pogostejši predstavniki mezenhimskih tumorjev mehkih tkiv ženskega genitalnega trakta

Lokacija	Pogostejši predstavniki
Maternica	Leiomiom Leiomiosarkom Endometrijski stromalni nodul Endometrijski stromalni sarkom nizkega gradusa Endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa
Spodnji del genitalnega trakta	Lipom Fibroepitelijski stromalni polip Celularni angiofibrom Rabdomiom Granularnocelični tumor Epitelioidni sarkom

TUMORJI KOSTI

Klinično pomembni primarni tumorji kosti so razmeroma redki (1), vsi potrebujejo obravnavo na ustreznem multidisciplinarnem konziliju.

Za histopatološko opredelitev tumorjev kosti je potrebna ustrezna biopsija, ki jo opravi kirurg ortoped. Patolog za postavitve diagnoze nujno potrebuje radiološki izvid in slike, saj je pri opredeljevanju tumorjev kosti nujna korelacija z radiološkim mnenjem.

Glede na zadnjo - 5. izdajo WHO klasifikacije tumorjev mehkih tkiv in kosti iz leta 2020, tumorje kosti delimo v 8 velikih skupin, ki so naštetih v Tabeli 3, skupaj s pogostejšimi primeri.

Tabela 3. Razvrstitev kostih tumorjev

Skupine kostnih tumorjev	Biološki potencial	Pogostejši predstavniki
Hondrogeni tumorji	benigni	enhondrom osteohondrom
	intermediarni-lokalno agresivni	atipični hrustančni tumor/ hondrosarkom gradus 1
	maligni	hondrosarkom gradus 2 in 3
Osteogeni tumorji	benigni	osteoid osteom
	intermediarni-lokalno agresivni	osteoblastom
	maligni	osteosarkom parostalni osteosarkom periostalni osteosarkom
Fibrogeni tumorji	maligni	fibrosarkom kosti
Žilni tumorji	benigni	hemangiom
	intermediarni-lokalno agresivni	epitelioidni hemangiom kosti
	maligni	epitelioidni hemangioendotelium angiosarkom kosti
Tumorji bogati z osteoklastnimi velikankami	benigni	anevrizmalna kostna cista
	intermediarni-redko metastazirajoči	gigantocelični tumor kosti
Notohordalni tumorji	maligni	hordom
Drugi mehko tkivni tumorji kosti	benigni	enostavna kostna cista fibrozna displazija
	maligni	leiomiosarkom kosti
Hematopoetske neoplazme		plazmocitom histiocitoza Langerhansovih celic+

Glede na biološki potencial delimo tumorje kosti v štiri velike skupine (enako kot tumorje mehkih tkiv): benigni, intermediarni lokalno agresivni, intermediarni redko metastazirajoči in maligni. Namen take razdelitve je predvsem okvirna usmeritev glede najboljšega pristopa nadaljnje obravnave. Pri večini benignih tumorjev kosti je verjetnost lokalne ponovitve zelo majhna, če pride do ponovitve, pa ta ni lokalno destruktivna. Večinoma za odstranitev zadostuje lokalna ekscizija oz. kiretaža. Primer takega tumorja je anevrizmalna kostna cista. Intermediarni lokalno agresivni tumorji večinoma rastejo infiltrativno in lokalno destruktivno. Nimajo potenciala za zasevanje, vendar zahtevajo široko ekscizijo.

Primer takega tumorja je atipični hrustančni tumor. Intermediarni, redko metastazirajoči tumorji imajo poleg lokalno destruktivne rasti tudi potencial za zasevanje, ki pa je zelo majhen (večinoma manj kot 2 %). Primer takega tumorja je gigantocelični (ang. *giant cell*) tumor kosti. Maligni tumorji kosti rastejo lokalno destruktivno in imajo tudi velik potencial za lokalni recidiv in metastaziranje, ki pa je odvisno tudi od vrste tumorja in gradusa. Maligne tumorje kosti glede na gradus delimo v tri kategorije, ki temelji na podlagi histološkega tipa tumorja, nekaj primerov je naštetih v Tabeli 4. Pri nekaterih malignih tumorjih kosti, ki so ob primarni diagnozi opredeljeni kot nizkega gradusa, je po določenem trajanju bolezni oz. po recidivih možen prehod v višji gradus. Primer takega tumorja je paraostealni osteosarkom.

Tabela 4. Gradiranje sarkomov kosti

Gradus	Sarkom
Gradus 1	parostealni osteosarkom atipični hrustančni tumor / hondrosarkom gradus 1
Gradus 2	periostealni osteosarkom hondrosarkom gradus 2 hordom
Gradus 3	Osteosarkom (konvencionalni) hondrosarkom gradus 3 dediferencirani hondrosarkom maligni gigantocelični tumor kosti

Literatura

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3). <https://publications.iarc.fr/588>.
2. College of American pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Soft Tissue Tumors. [cited 2024 Aug 31]. Available from: (https://documents.cap.org/protocols/Soft.Tissue_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf).
3. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021 Apr;113(2):70-84. doi: 10.32074/1591-951X-213. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33179614; PMCID: PMC8167394.
4. Hayes AJ, Nixon IF, Strauss DC, Seddon BM, Desai A, Benson C, et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Br J Cancer*. 2024 May 11. doi: 10.1038/s41416-024-02674-y. Epub ahead of print. PMID: 38734790.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). <https://publications.iarc.fr/592>.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRI SARKOMIH

Tjaša Maslo

Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Sarkomi so redki, a zelo raznoliki maligni tumorji, ki zahtevajo celostno obravnavo s strani multidisciplinarnega tima v specializiranem referenčnem centru. Slikovne preiskave, vključno z rentgenskim slikanjem (RTG), ultrazvokom (UZ), računalniško tomografijo (CT) in magnetno resonanco (MR), imajo osrednjo vlogo pri zgodnjem odkrivanju, natančni diagnostiki ter spremljanju poteka in odziva na zdravljenje sarkomov. Pri povrhnjih sarkomih mehkih tkiv je prva preiskava UZ, ki ji sledi MR preiskava, pri globlje ležečih pa sta glede na lokacijo in morebitne kotraindikacije preiskavi izbora CT ali MR preiskava. Pri sarkomih kosti sta ob RTG slikanju potrebni tudi CT in MR preiskava. Za natančnejše opredeljevanje vidnih, simptomatskih ali naključno odkritih lezij mehkih tkiv ali kosti sledimo standardiziranim protokolom slikanja. Algoritmov za slikanje za gastrointestinalne stromalne tumorje in ginekološke sarkome sumljivih lezij prispevek ne obravnava. Pomembno je, da so bolniki s sumljivimi spremembami čim prej napoteni v ustrezen referenčni center, saj lahko napačna diagnoza vodi do neustreznega zdravljenja, kar ima lahko resne posledice za nadaljnje zdravljenje in prognozo bolnika. Za lezije mehkih tkiv je pri nas to Onkološki inštitut Ljubljana, za lezije kosti pa Ortopedska klinika UKC Ljubljana.

Ključne besede: sarkomi, slikovna diagnostika, RTG, UZ, CT, MR, referenčni center

Uvod

Sarkomi so redka in zelo heterogena skupina malignih tumorjev, ki zahtevajo multidisciplinarno obravnavo v referenčnem centru. Eden od temeljev pri odkrivanju, opredeljevanju, načrtovanju zdravljenja in spremljanju bolnikov s sarkomi so slikovne preiskave. Prav zaradi heterogenosti teh tumorjev, ki jih na splošno razvrščamo med sarkome mehkih tkiv in sarkome kosti, glede na lokacijo pa med periferne in centralne, je protokol slikanja različen.

Opredeljevanje lezij

Klinično vidne, simptomatske oz. naključno odkrite lezije mehkih tkiv in kosti je potrebno opredeliti. Sprva je treba izključiti netumorske spremembe, ostale pa poskušati razvrstiti med benigne oz. maligne. Specifične benigne spremembe je treba slediti po uveljavljenih protokolih, nejasne in za malignom sumljive spremembe pa je potrebno napotiti v ustrezen referenčni center. Za lezije mehkih tkiv je pri nas to Onkološki inštitut Ljubljana, za lezije kosti pa Ortopedska klinika UKC Ljubljana.

Poznavanje anamneze, kliničnih simptomov in znakov

Za pravilno vrednotenje prisotnosti mezenhimskega tumorja in ocenjevanje tveganja za benignost ali malignost slednjega, sta poleg slikovne diagnostike pomembna tudi anamneza in klinična slika. Podatki, kot so bolnikova starost, laboratorijski izvidi, čas prisotnosti in dinamika rasti tumorja, bolečina ali drugi simptomi, anamneza nedavne poškodbe, jemanja antikoagulantnih zdravil ali npr. morebitno zdravljenje zaradi malignoma v preteklosti, vplivajo na odločitev radiologa.

Vrste slikovnih preiskav

1. Rentgensko slikanje

Rentgensko slikanje (RTG) je običajno prva opravljena preiskava pri tumorjih kosti, neprecenljivo pa je tudi pri patognomoničnih najdbah lezij mehkih tkiv, kot je npr. miozitis osifikans. Pri opredeljevanju tumorjev mehkih tkiv je največja diagnostična vrednost RTG posnetkov ocenjevanje gostote tumorja, prepoznavanje vzorcev kalcifikatov in osifikatov, ki jih tumor morebiti vsebuje ter ocenjevanje zajetosti kosti. Na RTG slikah, običajno sta to dve ortogonalni projekciji, ocenjujemo lokacijo (tako v telesu, kot v sami kosti), zamejitev (širok ali ozek tranzicijski rob), gostoto (npr. vezivno, hrustančno ali kostno ogrodje) in zgradbo tumorja (obliko, ekspanzivnost in permeativnost), reakcijo pokostnice (neagresivna, agresivna), zajetost kostne skorje ter prisotnost morebitnega izvenkostnega dela tumorja.

Bone-RADS

V želji po standarizaciji izvidov kostnih lezij je Ameriško združenje za radiologijo (ang. *American College of Radiology*) leta 2023 izdalo novo Bone-RADS klasifikacijo (Slika 1). Potrebno jo bo potrditi z uporabo v klinični praksi. Osredotoča se predvsem na 6 kategorij vrednotenja lezij: 1. pri zamejitvi poleg tranzicijskega roba upošteva še zgradbo tumorja, 2. ocenjuje periostalno reakcijo, 3. zajetost kostne skorje, 4. morebitno patološko frakturo, 5. prisotnost morebitnega izvenkostnega dela tumorja in 6. podatek o morebitnem primarnem karcinomu.

Dodajte in seštejte vse točke, da določite Bone-RADS kategorijo in nadaljnje ukrepanje		Bone-RADS kategorija	ocena tveganja	opis
ZAMEJITEV	IA = 1 IB = 3 II = 5 IIIA-C = 7	0	ni moč opredeliti seštevek = ni znan	<ul style="list-style-type: none"> potrebna je dodatna slikovna diagnostika za oceno lezije
PERIOSTALNA REAKCIJA	brez = 0 neagresivna = 2 agresivna = 4	1	zelo nizko tveganje seštevek = 1-2	<ul style="list-style-type: none"> zelo verjetno benigne patognomonične kostne lezije
ENDOSTALNA EROZIJA	blaga = 0 zmerna = 1 globoka = 2	2	nizko tveganje seštevek = 3-4	<ul style="list-style-type: none"> verjetno benigne asimptomatske je potrebno spremljati simptomatske lahko zdravimo
PATOLOŠKA FRAKTURA	DA = 2	3	srednje tveganje seštevek = 5-6	<ul style="list-style-type: none"> lahko maligne potrebna je napotitev v referenčni center
MEHKOTKIVNA MASA	DA = 4	4	visoko tveganje seštevek ≤ 7	<ul style="list-style-type: none"> maligne, dokler ne dokažemo nasprotno potrebna je napotitev v referenčni center
ZNAN KARCINOM	DA = 2			
SKUPNI SEŠTEVEK				

Slika 1. Bone-RADS. Algoritem poročanja o kostnih lezijah Ameriškega združenja za radiologijo.

Na podlagi seštevka standardiziranih točk je možno kostne lezije uvrstiti v 4 skupine tveganja. V prvi skupini so lezije, kjer tveganja ni možno oceniti (0) in je potrebna nadaljnja slikovna diagnostika (dodatne RTG projekcije, CT, MR, scintigrafija skeleta itd.). Pri lezijah z zelo nizkim tveganjem (1) sledenje ali ukrepanje ni potrebno. Lezije z nizkim tveganjem (2) je potrebno slediti (kontrola čez 3 mesece, nato 2 leti na 3-6 mesecev), simptomatske lahko tudi zdravimo. Lezije s srednjim (3) in visokim tveganjem (4) pa je treba napotiti v referenčni center, v Sloveniji je to Ortopedska klinika UKC Ljubljana.

2. Ultrazvok

Ultrazvok (UZ) je zaradi dostopnosti običajno prva slikovna preiskava pri tipnih oz. površinskih mehkotkivnih spremembah (Slika 2). Cilj UZ preiskave je izključevanje netumorskih sprememb, kot so: preproste ciste, burze, sinovijalne/ganglijske ciste (anehogene, brez solidnih vključkov ali notranje prekrvitve), tujkovi granulomi (anamneza o tujku), mišične kile ali Mortonovi nevromi. Z UZ je mogoče diagnosticirati tudi anevrizme žil in raztrganine mišic, vendar jih je v primeru nejasnosti potrebno dodatno slikati z magnetno resonanco (MR). Maščobni tumorji, ki jih je možno z UZ preiskavo opredeliti kot benigne, so površni in manjši od 10 cm. Slediti jih je potrebno vsaj 6 mesecev in v kolikor ne kažejo sprememb, kontrolno slikanje z UZ ni več potrebno. Ultrazvočno so pregledne tudi površinske fibromatoze (npr. palmarna in plantarna fibromatoza, infantilna fibromatoza). Pri majhnih, površinskih mehkotkivnih lezijah, ki so verjetno benigne, vendar rastejo, je treba opraviti biopsijo. Pri lezijah manjših od 3 cm prihaja v poštev kirurška ekscizija.

3. Računalniška tomografija

Računalniška tomografija (CT) je nadgradnja RTG slikanja, z boljšo prostorsko resolucijo, natančnejšimi informacijami o zajetosti mehkotkivnih struktur ter sestavi in prekrvljenosti tumorske formacije. Kot prva metoda slikanja prihaja v poštev pri kompleksnejših lokacijah, kjer se kosti med seboj prekrivajo (npr. lobanjske kosti). Je tudi metoda izbora pri bolnikih, pri katerih je slikanje z MR kontraindicirano ali zaradi metalnih artefaktov slabo pregledno. CT se lahko uporablja kot končna slikovna preiskava pri tumorjih kosti v prsnem košu in lobanji, kjer je resolucija lahko boljša, kot pri MR slikanju. Velikokrat so globoko ležeči tumorji mehkih tkiv in asimptomatski tumorji kosti naključne najdbe pri CT preiskavah, opravljenih zaradi drugih indikacij.

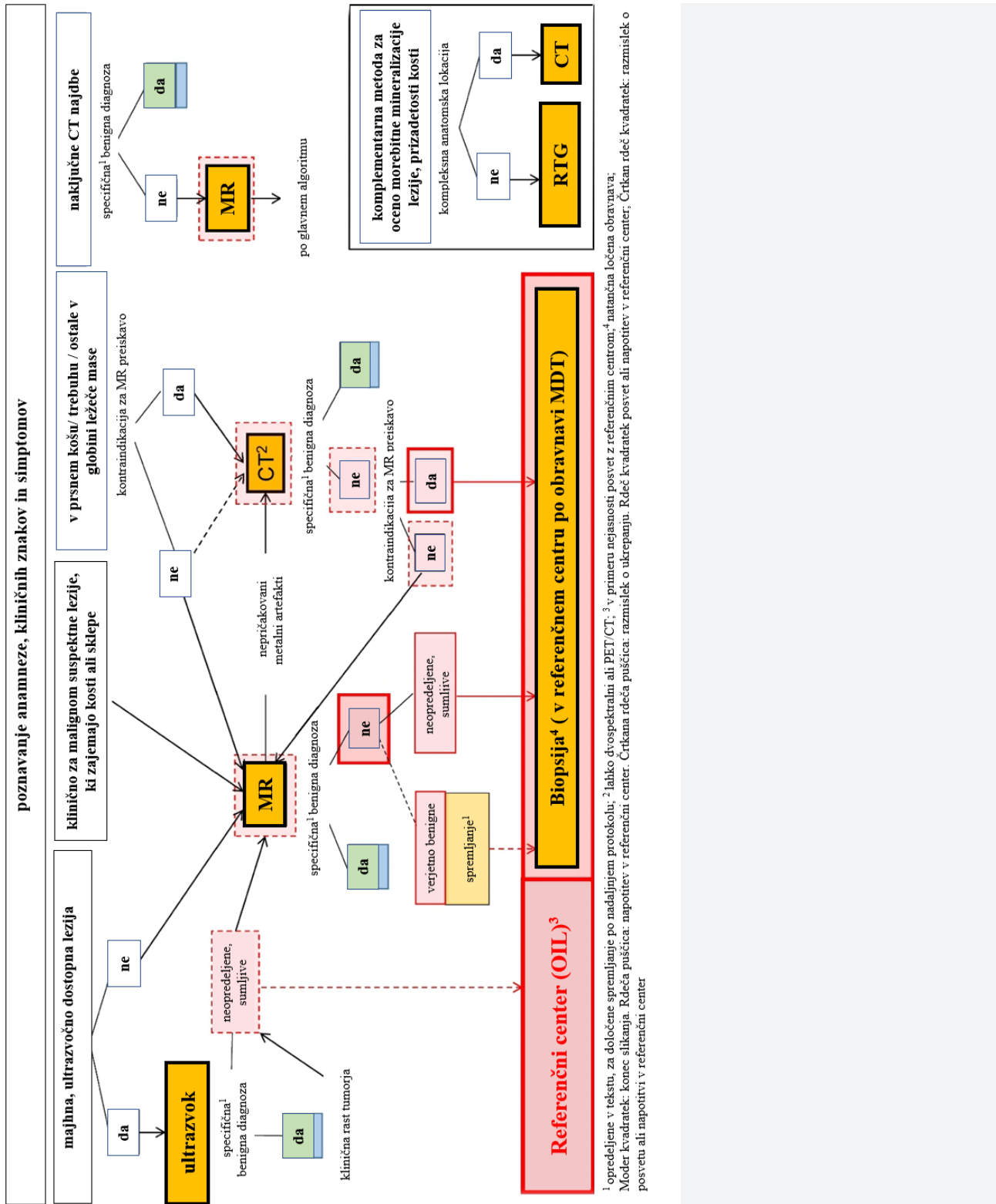
4. Magnetna resonanca

Magnetnoresonančno slikanje je prva metoda izbora pri vseh klinično sumljivih tumorjih mehkih tkiv, ki zajemajo kost ali sklep in tumorjih, ki ležijo globoko (Slika 2). Z MR preiskavo lahko dodatno ocenimo vse UZ neopredeljene in sumljive lezije mehkih tkiv ter neopredeljene in sumljive, naključno odkrite najdbe mehkih tkiv na CT preiskavi. MR preiskava sledi RTG slikanju pri oceni tumorjev hrbtenice, medenice in kosti na udih.

Z MR preiskavo lahko zanesljivo opredelimo razne anatomske posebnosti, žilne malformacije, sinovijalne/ganglijske ciste, hematome, miozitis osifikans, raztrganine mišic, lipome in tumorje perifernih živčnih ovojnic. Če tumorja z MR preiskavo ne moremo zanesljivo opredeliti ali je tumor radiološko sumljiv, je potrebno bolnika napotiti v referenčni center za zdravljenje sarkomov, brez morebitne biopsije in/ali kirurških posegov.

Izvid MR preiskave je v pomoč pri določanju stadija tumorja, načrtovanju biopsije in kirurškega posega. Natančno je treba opisati anatomsko lokacijo tumorja, njegovo razmerje do bližnjih struktur, kot so živci in krvne žile ter morebitno vraščanje v kosti ali sklepe. Prav tako je pomembno izmeriti dimenzije tumorja v treh ravninah ter določiti mišične kompartmente, ki jih tumor zajema. Identificirati je potrebno tudi morebitne satelitske lezije in oceniti sumljive področne bezgavke.

Preiskava mora biti opravljena na napravah z močjo magnetnega polja 1,5 ali 3 T. Mesto tumorja označimo na koži. Tumor mora biti prikazan v celoti in z delom sosednjih struktur. Protokol, ki ga običajno uporabljamo za opredeljevanje lezij mehkih tkiv in kosti vsebuje STIR serije slik v sagitalni ali koronarni ravnini, nadalje T1, T2 poudarjene serije slik in T1 poudarjene serije slik z izbrisom signala maščobe v aksialnih ravninah ter pokontrastno ojačane serije slik v vsaj dveh ravninah. V začetnem protokolu je običajno tudi difuzijsko slikanje (DWI), medtem ko se dinamične kontrastno ojačane sekvence uporablja po potrebi (za oceno perfuzije, oceno odziva na terapijo).



Slika 2. Algoritem lokoregionalnega diagnostičnega slikanja lezij mehkih tkiv po smernicah Evropskega združenja mišično-skeletnih radiologov iz leta 2023.

Biopsija

Biopsija sledi slikovnim preiskavam. Ultrazvočno ali CT-vodena biopsija tumorjev mehkih tkiv je varna metoda. Opravi jo radiolog, član multidisciplinarnega tima za sarkome, v lokalni anesteziji in v sodelovanju s patologom, specializiranim za diagnostiko sarkomov. Priporoča se debeloigelna biopsija z uvajalnimi iglami in samodejnim odvzemom tkiva. Pri biopsiji perifernih (na udih in trupu) lezij je treba paziti, da igla ne prečka (sosednjega) mišičnega kompartmenta, v katerem ni tumorja. Pri kirurški odstranitvi perifernega tumorja mora biti mesto biopsije zajeto v preparat. Če perkutana biopsija perifernega tumorja ni mogoča, je potrebna kirurška biopsija tumorja. Pristop za biopsijo retroperitonealnih tumorjev je običajno nekje v lumbalnem področju. Pri biopsiji teh tumorjev z debelo iglo naj pot igle v tumor, če je le mogoče, poteka izven peritonealne votline. Če to ni mogoče, se biopsija izvede skozi peritonealno votlino, vendar z uvajalno iglo. V večini primerov je možno te tumorje odstraniti skozi laparotomijo, zato se mesta biopsije retroperitonealnih tumorjev ne odstranjuje, ker punkcijskega kanala tehnično ni možno zajeti v preparat. Biopsija retroperitonealnih tumorjev s tanko iglo skozi peritonealno votlino je dovoljena, saj pri tem ne pride do kontaminacije trebušne votline s tumorskimi celicami. Biopsijo kostnih tumorjev opravlja ortoped (vrtalna ali odprta) ali interventni radiolog v UKC Ljubljana. Tankoigelna biopsija se pri tumorjih kosti zaradi nezanesljivosti odsvetuje.

Zamejitev bolezni

Za opredelitev primarnega tumorja je pri sarkomih mehkih tkiv na udih potrebna MR preiskava, pri sarkomih v prsnem košu in trebuhu pa CT preiskava. Pri sarkomih kosti sta ob RTG slikanju potrebni tudi CT in MR preiskava. Sarkomi večinoma zasevajo hematogeno, najpogosteje v pljuča, redko pa tudi v skelet in mehka tkiva ali druge organe. Pred pričetkom zdravljenja je zato potrebna opredelitev obsega bolezni oz. izključitev oddaljenih zasevkov. Glede na histološki tip in lokacijo sarkoma na mezenhimskem konziliju predlagamo potrebne slikovne preiskave. V poštev pride RTG slikanje pljuč, pri agresivnejših tipih sarkomov pa CT preiskava (opcijsko glave, vratu, prsnega koša, trebuha) in/ali PET (pozitronska emisijska tomografija) /CT preiskava, pri sarkomih kosti pa tudi scintigrafija skeleta.

Ocena odziva na zdravljenje

Odziv na zdravljenje ocenjujemo s primerjavo slik, opravljenih pred in po zdravljenju, po možnosti z enako slikovno preiskavo. Ocenjujemo spremembe v tumorju (npr. velikost, utekočinjenje, obarvanje, stopnjo difuzije), vendar je ta metoda pri dolečnih vrstah sarkomov nezanesljiva. Odziv na zdravljenje je možno oceniti tudi s PET/CT preiskavo. Za oceno odziva na radioterapijo s slikovnimi preiskavami je potrebno počakati vsaj 4-6 tednov.

Zaključek

Pri neopredeljenih tumorjih ali tumorjih sumljivih za sarkom oz. sumljivih najdbah na slikovnih preiskavah, je ključnega pomena postavitve ustrezne diferencialne diagnoze in napotitev v ustrezni referenčni center.

Literatura

1. Caracciolo JT, Ali S, Chang CY, Degnan AJ, Flemming DJ, Henderson ER, et al. Erratum to »Bone tumor risk stratification and management system: A consensus guideline from the ACR Bone Reporting and Data System Committee«. *J Am Coll Radiol.* 2024;21(5); p. 700.
2. Caracciolo JT, Ali S, Chang CY, Degnan AJ, Flemming DJ, Henderson ER, et al. Bone tumor risk stratification and management system: A consensus guideline from the ACR Bone Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol.* 2023 Oct;20(10):1044–58.
3. Noebauer-Huhmann IM, Vanhoenacker FM, Vilanova JC, Tagliafico AS, Weber MA, Lalam RK, et al. Soft tissue tumor imaging in adults: European Society of Musculoskeletal Radiology Guidelines 2023-overview, and primary local imaging: how and where? *Eur Radiol.* 2024;34(7):4427–37.
4. Igrc J, Fuchsjäger MH. Imaging of bone sarcomas and soft-tissue sarcomas. *Rofo.* 2021;193(10):1171–82.
5. Crombe A, Kind M, Fadli D, Miceli M, Linck PA, Bianchi G, et al. Soft-tissue sarcoma in adults: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithms. *Diagn Interv Imaging.* 2023;104(5):207–20.
6. Kropivnik M. Diagnostika sarkomov. 2. šola o sarkomih. 2018; Str. 9–11.
7. Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2018;117(1):25–32.
8. Levy AD, Manning MA, Al-Refaie WB, Miettinen MM. Soft-tissue sarcomas of the abdomen and pelvis: Radiologic-pathologic features, part 1-Common sarcomas: From the radiologic pathology archives. *Radiographics.* 2017;37(2):462–83.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PERIFERNIMI SARKOMI

Andraž Perhavec

Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Sarkomi so heterogena in redka skupina bolezni, zato je nujno, da diagnostika in zdravljenje potekata v referenčnem centru. Osnovna in najuspešnejša oblika zdravljenja bolnikov s sarkomi je kirurgija. Največkrat pride v poštev široka resekcija, s katero tumor odstranimo v enem kosu in skupaj s plaščem zdravega tkiva, ki tumor obdaja v vseh smereh. Negativne kirurške robove najlažje dosežemo pri prvi operaciji, ki je opravljena po onkoloških načelih. Pri obsežnih resekcijah poleg onkološkega kirurga po potrebi sodelujejo tudi kirurgi drugih strok, največkrat rekonstruktivni in žilni kirurg. Kirurško zdravljenje lahko kombiniramo z radioterapijo oz. kemoterapijo, lahko kot predoperativno ali dopolnilno. Načrt zdravljenja naredimo na mezenhimskem konziliju.

Ključne besede: periferni sarkomi, kirurško zdravljenje, široka resekcija, referenčni center

Uvod

Kirurgija ostaja osnovna in daleč najuspešnejša modaliteta zdravljenja bolnikov s perifernimi sarkomi. Vzniknejo lahko kjerkoli v telesu, vendar jih večina vznikne na udih (70 %), redkejši so na trupu (20 %) ter glavi in vratu (10 %). Pestrosti lokalizacije je pridružena tudi pestrost biologije sarkomov, saj poznamo več kot 100 različnih histoloških tipov. Zaradi redkosti in heterogenosti sarkomov je nujno, da sta invazivna diagnostika in zdravljenje skoncentrirani v referenčnem centru, saj je tako preživetje bolnikov dokazano boljše. V Sloveniji je referenčni center za zdravljenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv Onkološki inštitut Ljubljana. V nadaljevanju so opisani splošni principi kirurgije pri perifernih sarkomih.

Biološke značilnosti sarkomov, pomembne za kirurško zdravljenje

Sarkomi tvorijo solidno maso, ki raste centrifugalno, pri čemer je periferija tumorja najmanj diferencirana. V nasprotju s pravo kapsulo, ki obdaja benigne lezije in je sestavljena iz stisnjenih normalnih celic, so sarkomi navadno obdani z reaktivno cono ali psevdokapsulo. Ta je sestavljena iz stisnjenih tumorskih celic, neovaskularizacije in vnetnih celic, ki so v interakciji z okoliškim normalnim tkivom. Debelina reaktivne cone je odvisna od histološkega tipa sarkoma in gradusa. Sarkomi visokega gradusa imajo slabo omejeno reaktivno cono, v katero lahko tumor široko vrašča ali v okolici tumorja celo tvori t.i. »satelite« in »skip« metastaze, vendar v istem anatomskem kompartmentu, kot je primarni tumor.

Poleg tega lahko sarkomi tvorijo tudi implante. Ti nastanejo iz tumorskih celic, ki se jih z manipulacijo primarnega tumorja (npr. debeloigelnja biopsija, fragmentiranje ali ruptura tumorja, neradikalna operacija) zanese na drugo mesto oz. po operativnem polju.

Zaradi sposobnosti tvorbe »satelitov«, »skip« metastaz in implantov se sarkomi lahko lokalno ponovijo. Z dobro opravljeno prvo operacijo, pri kateri upoštevamo te lastnosti in jo opravimo po onkoloških načelih, pa kljub temu lahko dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni.

Potek diagnostike in načrtovanje kirurškega zdravljenja

Pred načrtovanjem operacije moramo poznati tip in gradus sarkoma, njegov odnos do sosednjih struktur, razširjenost bolezni ter stanje bolnika. Diagram 1 povzema korake, ki so potrebni za uspešno kirurško zdravljenje.



Diagram 1. Koraki, ki so potrebni za uspešno kirurško zdravljenje bolnikov s perifernimi sarkomi. MR–magnetna resonanca, CT–računalniška tomografija (ang. *computed tomography*), ILP–izolirana perfuzija okončine (ang. *isolated limb perfusion*).

Uspešnost kirurškega zdravljenja ni odvisna le od same resekcije, pač pa tudi od številnih korakov pred in po resekciji. Za dober prikaz odnosa tumorja do sosednjih struktur naj bo magnetnoresonanča (MR) preiskava opravljena po ustreznem protokolu. Debeloigelnna biopsija mora biti opravljena tako, da bo punkcijski kanal v celoti zajet v preparat. Glede na histološki tip sarkoma morajo biti opravljene ustrezne zamejitvene preiskave, da se izognemo obsežnim resekcijam v primeru razsejane bolezni. Kirurg mora prepoznati, kdaj tumorja ne bo mogel odstraniti v zdravo in bo zato potrebno predoperativno zdravljenje. Pred operacijo je potrebna tudi skrbna ocena bolnikovega stanja in morebitna prilagoditev kirurškega posega (npr. amputacija uda namesto dolgotrajne resekcije s kompleksno rekonstrukcijo). Po operaciji kirurg sodeluje z drugimi specialisti glede dopolnilnega zdravljenja in rehabilitacije.

Principi kirurškega zdravljenja

Glede na radikalnost kirurškega zdravljenja ločimo:

- Intralezijsko ekscizijo – tumorja ne izrežemo v celoti, gre za zmanjševalno (ang. *debulking*) operacijo. V poštev pride izjemoma (npr. pri simptomatskih bolnikih, ko želimo zmanjšati tumorsko maso, z namenom zmanjšanja bolnikovih težav).
- Marginalno resekcijo – tumor odstranimo v enem kosu v celoti, rez poteka ob psevdokapsuli.
- Široko resekcijo – tumor izrežemo v enem kosu v celoti, s širokim plaščem zdravega okolnega tkiva.
- Radikalno resekcijo – odstranimo celoten kompartment (celotno mišično ložo s krvnimi žilami in živci oz. vsemi strukturami v njem).

Glede na kirurške robove pa ločimo:

- R0 resekcijo – kirurški robovi tako makro- kot mikroskopsko potekajo v zdravo.
- R1 resekcijo – kirurški robovi potekajo makroskopsko v zdravo, mikroskopsko pa tumorske celice segajo v kirurški rob. Kot R1 resekcijo ocenjujemo tudi odstranitev tumorja po kosih ali če med operacijo tumor počni, čeprav smo makroskopsko odstranili vse tumorsko tkivo.
- R2 resekcijo – makroskopski ostanek tumorja v operativnem polju.

S kirurškim zdravljenjem skušamo tumor odstraniti v enem kosu in v celoti, skupaj s plaščem zdravega okolnega tkiva, ki tumor obdaja, tako da v resekcijskih robovih ni tumorskih celic. To še posebej velja za sarkome, saj je v primeru R1 resekcije verjetnost lokalne ponovitve bolezni veliko večja, kot pri R0 resekciji. Kako širok plašč zdravega tkiva moramo zajeti v preparat, da bomo opravili R0 resekcijo, je odvisno od histološkega tipa in gradusa sarkoma. Tako je npr. pri atipičnem lipomatoznem tumorju dovolj marginalna resekcija, saj je dobro omejen, lokalne ponovite pa so zelo redke. Nasprotno sta npr. dermatofibrosarkom protuberans in misko-fibrosarkom slabo omejena in mora potekati resekcija tudi več cm stran od tumorja. Sarkome višjega gradusa praviloma odresciramo s širšimi robovi kot sarkome nižjega gradusa. V preparat zajamemo tudi punkcijski kanal oz. brazgotino po debeloigelnici ali kirurški biopsiji, saj lahko vsebujeta tumorske celice.

Glede na velikost sarkomov in dejstvo, da lahko nastanejo kjerkoli v telesu, kirurški robovi po celotnem preparatu ne morejo biti enaki. Kadar široke kirurške robove onemogoča bližina funkcionalno pomembnih struktur, se pri sarkomski kirurgiji pojavi vprašanje kompromisa med lokalno kontrolo bolezni in/ali ohranitvijo funkcije. Fokalno pozitivni kirurški robovi (npr. na mestu funkcionalno pomembnega živca, ki je bil ohranjen) ne pomenijo vedno ponovitve bolezni, še posebej, če je bilo kirurško zdravljenje kombinirano z radioterapijo.

Pri lokalno napredovalih perifernih sarkomih, pri katerih bi bila potrebna mutilantna operacija, obsežna rekonstrukcija ali celo amputacija uda in pri sarkomih, kjer pričakujemo R1 resekcijo, imamo možnost predoperativnega zdravljenja z namenom zmanjšanja tumorja in manj mutilantne operacije, ohranitve okončine in večje možnosti R0 resekcije. Na voljo imamo radioterapijo, kemoterapijo in izolirano ekstremitetno perfuzijo oz. kombinacijo le-teh. Z multimodalnim zdravljenjem je amputacija uda potrebna v manj kot 5 % primerov. Pri obsežnih resekcijah je pogosto potrebno sodelovanje s kirurgi drugih strok (npr. rekonstruktivnim kirurgom zaradi zapolnitve vrzeli mehkih tkiv ali boljšega estetskega rezultata brazgotine ali potrebe po rekonstrukciji živcev, ali npr. žilnim kirurgom zaradi rekonstrukcije žil).

Po opravljeni resekciji na robove operativne votline namestimo klipe, z namenom lažjega načrtovanja morebitnega dopolnilnega obsevanja. Pozorni moramo biti tudi pri izpeljavi drena-ov, saj mora biti kanal in izstopno mesto drena na koži zajeto v obsevalno polje.

Naključno (nenamerno) odstranjen sarkom

Če je diagnoza sarkoma znana pred (prvo) operacijo, lahko pravilno načrtujemo kirurško zdravljenje in s tem omogočimo dobro lokalno kontrolo bolezni. Ker pa je razmerje med benignimi in malignimi tumorji mehkih tkiv približno 100:1, se dogaja, da kirurg odstrani tumor brez predhodne biopsije tumorja, kot da je benigni, v končnem histološkem izvidu pa je opredeljen kot sarkom. Govorimo o 'Whoops operaciji'. Po taki operaciji so kirurški robovi največkrat pozitivni, pogosto je v brazgotini tudi makroskopski ostanek tumorja. V teh primerih je potrebno najprej opraviti natančno diagnostiko (revizijo histologije, MR preiskavo področja tumorja/brazgotine in preiskave za zamejitev bolezni). V primeru pozitivnih ali nejasnih robov po prvi ('Whoops') operaciji oz. ostanka tumorja je potrebna reoperacija, če je tehnično možna. Če je le možno, operiramo vseskozi v nedotaknjemem področju, tako da ne pridemo v stik z resekcijskimi ploskvami operativne votline prejšnje operacije. Pri globokih tumorjih je to težko doseči in je povezano z veliko morbiditeto.

Kirurgija področnih bezgavk

Karcinomi pogosto zasevajo v področne bezgavke, zato operacija pri karcinomih praviloma zajema poseg v področju primarnega tumorja in tudi v loži regionalnih bezgavk. Nasprotno pa sarkomi v bezgavke zelo redko zasevajo. Histološki tipi sarkomov, pri katerih obstaja možnost zasevkov v regionalnih bezgavkah so angiosarkom, epitelioidni sarkom, »clear cell« sarkom in rabdomiosarkom. Pri teh histoloških tipih je zato pred kirurških zdravljenjem priporočljiv ultrazvočni pregled področnih bezgavk. Limfadenektomijo opravimo le v primeru dokazanih zasevkov v področnih bezgavkah, biopsijo varovalne bezgavke pa opravimo le izjemoma.

Zaključek

Zdravljenje bolnikov s perifernimi sarkomi je kompleksno in multimodalno, zato sodi v referenčni center. V Sloveniji je to Onkološki inštitut Ljubljana. Kirurško zdravljenje je glavna oblika zdravljenja.

Literatura

1. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348–65.
2. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2020.
3. Campbell SR, Wooley JR, Nystrom LM. Modern multidisciplinary management of soft tissue sarcoma of the extremity and trunk. *JCO Oncol Pract.* 2024;20:907–14.
4. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadravec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018.
5. Malawer MM, Sugarbaker PH. Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of Sarcomas and Allied Diseases. Washington Cancer Institute, 2001.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S CENTRALNIMI SARKOMI

Sonja Kramer

Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček

Centralni sarkomi so skupina redkih heterogenih bolezni. Kompleksno zdravljenje teh bolnikov se lahko izvaja le v referenčnem centru. Obravnava teh bolezni zahteva multidisciplinarni pristop. Najpogostejše visceralne mehkokivne neoplazme so gastrointestinalni stromalni tumorji, v retroperitoneju pa liposarkomi. Najbolj učinkovito zdravljenje centralnih sarkomov je popolna kirurška odstranitev.

Ključne besede: centralni sarkomi, kirurško zdravljenje, referenčni center

Uvod

Centralni sarkomi so omejeni na trup. Delimo jih na sarkome trebušne in prsne stene, ki jih obravnavamo kot periferne sarkome in tumorje/sarkome v telesnih votlinah. V prsnem košu so primarni sarkomi redki, običajno izvirajo iz organov. V trebušni votlini ločimo sarkome na visceralne (vzniknejo v organih npr. prebavilih, rodilih, sečilih), retroperitonealne in pelvične.

Zdravljenje pri centralnih sarkomih

Tumorje trebušne in prsne stene obravnavamo podobno kot periferne tumorje, ločeno obravnavamo tudi sarkome dojk. Od visceralnih sarkomov je najpogostejši gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) na prebavilih ter leiomiosarkom (LMS) maternice. V retroperitoneju so najpogostejši histološki tipi tumorjev liposarkom, LMS (retroperitoneja) in solitarni fibrozni tumor (SFT), ostali sarkomi pa so redkost.

Zdravljenje teh bolnikov je zaradi raznovrstnosti histoloških tipov sarkomov in različnih lokacij tumorjev v telesu multimodalno. Tako obravnavo lahko zagotovi le referenčni center z multidisciplinarnim timom (MDT) za sarkome, v katerem se letno obravnava zadostno število podobnih primerov, kjer so klinični primeri obravnavani na tedenskih sestankih MDT in ima uveljavljene klinične smernice ter sarkomom prilagojeno slikovno in histopatološko diagnostiko. V Sloveniji pogoje referenčnega centra za sarkome izpolnjuje le Onkološki Inštitut Ljubljani (OIL).

Pri sumu na sarkom je nujna napotitev bolnikov v referenčni center, kjer pred vsakim zdravljenjem bolnike obravnava MDT. To pomeni, da vsakega bolnika, ki ima ugotovljeno nepojasnjeno tumorsko maso v mehkih tkivih trupa napotimo na OIL, kjer se izvaja vsa nadaljnja diagnostika in zdravljenje. Načrt zdravljenja na podlagi histološkega izvida in stadija bolezni pripravi MDT. Pri odločanju o načinu zdravljenja obravnavamo sarkome glede na gradus kot visoko maligne (gradus 2, 3) in nizko maligne (gradus 1).

Visceralni sarkomi

V trebušnih organih lahko vznikajo različne histološke oblike neoplazm mehkih tkiv. Najpogostejši so GIST-i. To so solidni tumorji, ki lahko vzniknejo kjerkoli v poteku prebavne cevi, v manj kot 5 %

pa tudi izven nje. Najpogosteje zrastejo v želodcu. Histološko zajemajo cel spekter, od malo do zelo agresivnih oblik. Večina je sporadičnih, približno 10 % pa jih je povezanih z različnimi genetskimi sindromi, kjer se lahko pojavijo tudi multipli tumorji vzdolž prebavne cevi. Nanje posumimo pri bolnikih z intraabdominalno maso in bolečinskimi ali obstruktivnimi simptomi, največkrat pa so odkriti naključno pri slikovni/endoskopski diagnostiki zaradi drugih težav. Deset do dvajset odstotkov bolnikov z GIST ima ob odkritju bolezni že prisotne zasevke, ki so najpogosteje v jetrih in na peritoneju. Zelo redko zasevajo v bezgavke ali izven trebušne votline.

Zdravljenje bolnikov z GIST-i je odvisno od stadija bolezni ob odkritju. Pri omejeni bolezni je prvi izbor kirurška odstranitev, limfadadenektomija ni indicirana, saj v bezgavke praktično ne zaseva. Za varen kirurški rob zadostuje 1 mm zdravega tkiva oz. histološko negativni kirurški robovi. Pri tem se moramo izogibati rupturi tumorske ovojnice ali odstranitve tumorja v večih kosih. V primeru, da tumor zajema več organov oz. bi bila potrebna obsežnejša ali multivisceralna resekcija je pred operacijo smiselna uvedba systemskega zdravljenja, če histološki tip GIST-a to dopušča, z namenom zmanjševanja tumorja in doseganja resektabilnosti.

Sarkomi rodil

Najpogostejši sarkomi rodil so LMS, endometrijski stromalni sarkom, nediferencirani sarkom maternice in adenosarkom. Standardno zdravljenje omejene bolezni je totalna histerektomija. Izvajajo jo ginekologi usmerjeni v onkološko kirurgijo.

Retroperitonealni sarkomi

Retroperitonealni sarkomi (RPS) so redke bolezni, incidenca dosega 0,5–1 primer/100.000 prebivalcev letno. To pomeni, da letno v Sloveniji za to boleznijo zbolijo med 10 in 20 ljudi. Bolezen zajema heterogeno skupino histoloških tipov tumorjev mehkih tkiv, ki imajo različen naravni potek, odziv na zdravljenje in tveganje za ponovitev. Kar dve tretjini RPS je liposarkomov, prevladujeta dobrodiferenciran in dediferenciran liposarkom, po pogostosti pa sledijo LMS in SFT. Ostali histološki tipi sarkomov v retroperitoneju so redkost (npr. maligni tumor ovojnice perifernega živca – MPNST, po stari nomenklaturi imenovan maligni švanom ali npr. pleomorfni sarkom). Ob sumu na RPS ob slikovni diagnostiki, je nujno potrebna histološka potrditev, ki pa naj bo opravljena v centru, ki ima izkušnje na tem področju. Zaželjena je debeloigelna biopsija tumorja. Pri neustrezno izvedeni igelni biopsiji lahko pride do kontaminacije peritoneja oz. trebušne votline, kar pomeni razširitev bolezni, zato je pomembno, kakšen pristop izberemo. Kirurška biopsija (klasična ali laparoskopska) je kontraindicirana.

Največkrat gre ob prezentaciji že za zelo velike tumorje, saj je bolezen v zgodnji fazi prikrita zaradi lege tumorja v globini telesa. Kirurška odstranitev tako velikih tumorjev, ki je sicer tehnično zelo zahtevna, predstavlja edino dokazano učinkovito zdravljenje. Ob neustreznem kirurškem zdravljenju se bolezen v trebuhu pogosto ponovi, kar je za bolnika lahko usodno. To še posebej velja za liposarkome.

Kirurška odstranitev RPS, ki potencialno ponuja možnost ozdravitve, je najlažje izvedljiva pri prvi operaciji. Kirurško zdravljenje oz. tehnična izvedba operacije zaradi sarkoma je drugačna, kot v primeru karcinoma. Prvič, ker gre za velike tumorje (v povprečju merijo 20–25 cm), ki so težko odstranljivi in drugič, ker gre za drugačno naravo bolezni. Karcinomi v sosednje organe lahko vraščajo, sarkomi pa jih s svojo rastjo sprva odrivajo in se širijo v prostor med organi. Tako lahko popolnoma obdajo ali pa se na večji površini dotikajo sosednjih organov (npr. ledvice, nadledvičnice, kolona, mezenterija). V zadnjih desetletjih je več študij pokazalo, da je odstranitev tumorja v zdravo najboljše napovedni

dejavnik za odsotnost lokalne ponovitve in daljše preživetje bolnikov z RPS.

Cilj primarnega kirurškega zdravljenja je odstranitev RPS v bloku s sosednjimi organi, ki so v stiku z njim, s čimer dosežemo popolno makroskopsko odstranitev tumorja. Običajno s tumorjem odstranimo še del kolona, ki ga pokriva spredaj, ledvico in mišico psoas ali le njeno ovojnico, ki oddaja tumor zadaj in govorimo o kompartment resekciji. Po potrebi v bloku odstranimo še druge organe, če tumor vanje vrašča (npr. vranico, del trebušne slinavke, del diafragme...) in govorimo o multivisceralni resekciji. Te operacije prinašajo veliko tveganje za pooperativne zaplete. Obseg resekcije je prilagojen biologiji in razsežnosti tumorja in bolnikovemu splošnemu stanju. Uporabljajo se tudi posebni nomogrami in točkovniki, ki omogočajo napovedovanje verjetnosti za zaplete in se uporabljajo za vsakega bolnika individualno.

Operacije se izvajajo odprto, predvsem zaradi velikosti tumorja, ki pogosto izpolnjuje celotno trebušno votlino in obsežnosti resekcije. Kirurški pristop je običajno preko celotne mediane laparotomije, ki jo po potrebi lahko podaljšamo lateralno glede na lego in velikost tumorja. Resekcije organov potekajo v bloku okoli tumorske mase po principih sarkomske kirurgije. Gre za tehnično zelo zahtevne posege, ki lahko vključujejo resekcijo črevesa na večih mestih, nefrektomijo, resekcijo večji žil, včasih obsežne hepatobiliarne posege in po potrebi rekonstrukcijske postopke. Operacije običajno trajajo več ur. Poleg sarkomskih kirurgov po potrebi pri operaciji sodelujejo subspecialisti drugih kirurških strok.

Pred operativnim posegom je potrebno bolnike z RPS ustrezno pripraviti. Po temeljiti oceni splošnega stanja, anesteziološkem pregledu in oceni prehranskega statusa poskušamo bolnikovo stanje čim bolj optimizirati. V tem času naredimo na podlagi slikovne dokumentacije tudi natančen načrt operacije z obsegom resekcije.

Po večjih operacijah in rekonstrukcijah so bolniki v prvih dneh zdravljeni v enoti intenzivne terapije. Zapleti po operaciji so odvisni od obsega resekcije. Med resnimi zapleti se v prvih dneh pojavljajo pooperativna krvavitev, motnje peristaltike (vključno s parezo želodca), dehiscence anastomoze in okužba v trebuhu (peritonitis), kasne posledice pa so lahko predvsem nevropatska bolečina, pooperativna kila v brazgotini in adhezijski ileus.

Pelvični sarkomi

Sarkomi v medenici so bili do nedavnega obravnavani v sklopu RPS, vendar so svoja entiteta zaradi zahtevne anatomske lokacije. So izredno redki, stopnja pojavnosti je okoli 0,1 primera/100.000 prebivalcev. Pojavljajo se isti histološki tipi, kot pri RPS, vendar v drugačnem razmerju. Najpogostejši je LMS (25 %), pogosta pa sta tudi dediferenciran liposarkom in SFT. Polovica je odkritih naključno s slikovnimi preiskavami.

Znaki so odvisni od histološkega tipa tumorja, njegove lokalizacije in velikosti ter morebitnega vraščanja v okoliške organe. Kažejo se lahko kot tiščanje v medenici, bolečine, zaprtje ali tiščanje na blato, težave pri uriniranju, otekanje nog, mravljinčenje ali manjša moč na stegnu...

Od slikovnih preiskav je potrebna CT preiskava trebuha in običajno tudi MR preiskava medenice. Biospija tumorja je tehnično zahtevna, po možnosti naj bo histološka. Temelj zdravljenja je kirurška odstranitev. Operacije so lahko kompleksne, z veliko zapleti in funkcionalnimi posledicami. O pomenu morebitnega predoperativnega ali dopolnilnega zdravljenja z radioterapijo oz. kemoterapijo v literaturi ni jasnih podatkov. Načrt zdravljenja je individualen. Bolniki s pelvičnimi tumorji naj bodo napoteni v referenčni center za sarkome.

Zaključek

Centralni sarkomi so heterogena skupina bolezni, ki se pojavlja tako v telesnih organih, kot tudi v retroperitoneju in medenici. Edino dokazano učinkovito zdravljenje za možnost ozdravitve je kirurško. Operativne posege izvajamo po principih sarkomske kirurgije v referenčnem centru.

Literatura

1. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348–65.
2. Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S, Rutkowski P, Desai A, Gladdy RA, et al. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: An updated consensus approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):7873–88.
3. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadavec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018.
4. Sarre-Lazcano C, Dumitra S, Fiore M. Pelvic soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49:1102–10.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PRI SARKOMIH KOSTI

Blaž Mavčič, Aljaž Merčun, David Martinčič

Ortopedska klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 9, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček

Kirurško zdravljenje sarkomov kosti zahteva široko resekcijo prizadete kostnine in/ali sklepa ter ustrezno rekonstrukcijo, ki pacientu omogoča funkcionalno uporabo operiranega uda. Široke resekcije so povezane z večjo mutilacijo in funkcionalno okvaro, vendar je v večini primerov še vedno možna ohranitev prizadetega uda. Sodobne metode rekonstrukcij z osteosintezo, presadki kosti ali tumorskimi endoprotezami dobro nadomestijo velike sklepe (medenico, kolk, koleno, ramo). Za optimalno obravnavo pacientov z malignimi tumorji kosti je nujno sodelovanje številnih strok: družinskega zdravnika, skeletnega radiologa, ortopedskega kirurga, histopatologa, internista onkologa, radioterapevta ter specialista fizikalne medicine in rehabilitacije. Diagnostika sarkomov kosti na primarni ravni obsega natančno anamnezo, klinični pregled, nativno rentgensko slikanje, v sekundarni ali terciarni ustanovi pa MR s kontrastnim sredstvom, včasih tudi scintigrafijo skeleta, CT, SPECT/CT in PET/CT. Biopsijo je treba opraviti šele po vseh opravljenih neinvazivnih preiskavah in jo praviloma izvede ustanova, kjer bo potekalo dokončno kirurško zdravljenje pacienta. Pri osteolitičnih tumorjih spodnjih udov z grozečim zlomom je bistvenega pomena, da se pacientu takoj predpiše medicinsko-tehnični pripomoček 1 par bergel in razbremenjevanje prizadetega spodnjega uda. Pacienta s sumom na neopredeljen, radiološko agresiven ali očitno malignen tumor kosti je treba pod NUJNO ali ZELO HITRO napotiti v ortopedsko ambulanto k subspecialistu za tumorje kosti na Polikliniko (UKC Ljubljana), hodnik E, Njegoševa 4, 1000 Ljubljana.

Ključne besede: sarkomi kosti, široka resekcija, rekonstrukcija, referenčni center

Uvod

Tumorji kosti so zaradi specifičnih anatomskih razmer in redke pojavnosti običajno odkriti pozneje kot v drugih predelih telesa, zato je pomen zgodnje slikovne diagnostike zelo velik (1). V mišičnoskeletnem sistemu se pojavljajo primarni tumorji mezenhimskega izvora, primarni tumorji celic kostnega mozga, redkejši tumorji drugih vrst celic in zasevki tumorjev iz ostalih organskih sistemov. V anatomsko področje kostnega tumorja diferencialno diagnostično lahko sevajo prenešene bolečine iz hrbtenice, notranjih organov in sosednjih sklepov, kar še dodatno otežuje prepoznavanje klinične slike. V hrbtenici in na spodnjih udih je ob prisotnosti kostnega tumorja treba oceniti tveganje za patološki zlom, ki ga preprečimo le s takojšnjim razbremenjevanjem z dvema berglama ter s čim hitrejšo diagnostiko (2–4). Primarni maligni tumorji kosti so redki, njihova pojavnost se v zadnjih 30 letih ni spremenila in znaša približno 0,8 na 100.000 prebivalcev letno, pojavnost kostnih zasevkov pa je po 40. letu starosti vsaj 50-krat večja in se bo z izboljševanjem preživetja bolnikov z rakom v prihodnosti povečevala. Pojavnost primarnih malignih tumorjev kosti je odvisna od starosti pacienta. Tako se v starosti od rojstva do 5 let običajno pojavi rabdomiosarkom ali metastatski neuroblastom, v starostnem obdobju 10–25 let sta najpogostejša osteosarkom in Ewingov sarkom, po 40. letu pa hondrosarkom, sekundarni osteosarkom po obsevanju oz. ob Pagetovi bolezni kosti (4–6).

Diagnostični postopki in načela kirurškega zdravljenja

Diagnostični postopki ob sumu na sarkom kosti na primarni ravni zdravstvenega sistema naj bi obsegali natančno anamnezo, klinični pregled, nativno rentgensko slikanje in napotitev na MR s kontrastnim sredstvom (1). Že pri začetnih slikovnih preiskavah je ključnega pomena prikaz celotnega kostnega tumorja, saj njegove dimenzije pogosto presegajo standardizirane okvire prikaza v določenem sklepu, zato je treba neredko izbrati napotitev na »MR skeleta s KS-drugo« pod vrsto zdravstvene storitve (VZS) s šifro 1789 in v dodatnem opisu opredeliti, katero anatomsko področje naj preiskava zajame. V sekundarni ali terciarni ustanovi bo pacient v nadaljevanju opravil zamejitvene preiskave v skladu s smernicami za obravnavo bolnikov s sarkomi, ko bo znana specifična diagnoza malignega tumorja kosti (npr. scintigrafijo skeleta ali SPECT/CT, CT pljuč s KS in eventualno CT skeleta, MR celotne kosti za izključitev skip metastaz, PET/CT) (2, 3).

Biopsijo je treba opraviti šele po vseh opravljenih neinvazivnih preiskavah in se praviloma naredi v ustanovi, kjer bo kasneje tumor odstranjen. Več kot 90 % biopsij je pri odraslih pacientih mogoče izvesti minimalno invazivno v lokalni anesteziji, bodisi z UZ-vedeno debeloigelno biopsijo (če tumor prebija kostnino in se širi v mehka tkiva) ali z vrtalno biopsijo z ozkim votlim svedrom pod Rtg/CT (za tumorje v kosti). Pri interpretaciji histopatološkega izvida je nujno neposredno sodelovanje s histopatologom, ki mora imeti na razpolago podatke o vseh opravljenih kliničnih, laboratorijskih in radioloških preiskavah ter je usmerjen v kostno patologijo (4). Kirurško zdravljenje bolnikov s sarkomi kosti je odvisno od histopatološke diagnoze in razširjenosti bolezni. Shemo zdravljenja določijo na mezenhimskem konziliju na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Veliko večino sarkomov kosti je treba zdraviti s široko resekcijo, tj. odstraniti celoten tumor skupaj z varnostnim robom zdravega tkiva. Če je malignen tumor lokalno razširjen ali vrašča v žile/živce za ud, je včasih popolna odstranitev tumorja mogoča le z amputacijo. Kot perioperativno zdravljenje prihajata v poštev kemoterapija in radioterapija (obsevanje) (1, 5, 6).

V večini primerov malignih tumorjev kosti na spodnjih udih je danes mogoče izvesti široko resekcijo tumorja z ohranitvijo uda (9). Funkcionalna zmogljivost operiranega spodnjega uda je odvisna od načina rekonstrukcije (cementne ali brez cementne endoproteze, presadki kosti) in od moči ohranjenih mišičnih skupin ob sklepu, ki zagotavljajo stabilnost sklepa. Zaradi boljših možnosti slikovne diagnostike (MR), zgodnejšega odkrivanja kostnih tumorjev in učinkovitejšega onkološkega zdravljenja (kemoterapija, radioterapija) je postalo preživetje pacientov po širokih resekcijah malignih tumorjev kosti z ohranitvijo spodnjih udov v 1990-ih letih enako uspešno, kot po amputacijah (10), bistvenega izboljšanja rezultatov zdravljenja pri sarkomih pa v zadnjih dveh desetletjih ni bilo (11). Še vedno je treba pri vsakem pacientu pretehtati koristi in tveganja glede odločitve za eno ali drugo obliko kirurškega zdravljenja. Prednosti resekcije z ohranitvijo spodnjega uda so neokrnjena telesna shema, boljše psihološka samopodoba in manjša poraba energije pri hoji (9). Slabosti ohranitvene resekcije v primerjavi z amputacijo obsegajo daljše trajanje operativnega posega, več pooperativnih bolečin, večje tveganje za okužbo ali mehanske zaplete in potrebo po kasnejših revizijskih operacijah.

Odstranjen del kosti ali sklepa zahteva rekonstrukcijo: z vstavitvijo endoproteze, z metodami osteosinteze (intramedularni žebli, plošče, vijaki), s polnitvijo s kostnim cementom ali s presaditvijo avtolognega/homolognega presadka kosti. Ker sta pri vsakem pacientu lokacija in obseg resekcije specifična, se tudi metode rekonstrukcije in posledično rehabilitacija med pacienti razlikujejo (10). Rekonstrukcija odstranjenih delov kosti ali sklepov ni potrebna, ko kosti oz. sklepi ne nosijo teže ali biomehanskih obremenitev. V takšnih primerih se defekt tkiva prekrije s sosednjimi mehкими tkivi (npr. po resekciji krila črevnice, krila lopatice, ključnice, mečnice). Če malignen tumor vrašča v živčno-žilni snop, je treba med operacijo skupaj s tumorjem odstraniti tudi prizadet del živca ali

krvne žile. Odstranjeno žilo je mogoče dobro premostiti z umetnimi ali venskimi presadki, medtem ko je rekonstrukcija s presadki živca manj uspešna. Do okvare žil in živcev lahko pride tudi zaradi mobilizacije živčno-žilnega snopa med operacijo, lokalnega pritiska ali zaradi brazgotinjenja po radioterapiji (9).

Zdravljenje najpogostejših vrst sarkomov kosti

Hondrosarkom je malignen tumor, ki nastane v kosti in tvori hrustančno tkivo. Pri otrocih je zelo redek, pojavlja se po 40. letu starosti (12). V medenici se še posebej pogosto pojavlja hondrosarkom gradusa 2 ali 3, zato je treba vse hrustančne tumorje medenice večje od 5 cm obravnavati kot maligne. V dolgih kosteh je hondrosarkom visokega gradusa redkost, a je tudi histološko včasih nemogoče razlikovati med enhondromom in nizkomalignim hondrosarkomom. Hondrosarkom je neobčutljiv na radioterapijo in kemoterapijo, zato se praviloma zdravi s široko resekcijo, kar pomeni veliko mutilacijo. Le pri nizkomalignem hondrosarkomu (atipični hrustančni tumor ali gradus I) v dolgih kosteh izjemoma prideta v poštev intralezija izpraznitev in polnitev s kostnim cementom (1, 7, 8, 12).

Osteosarkom se najpogosteje pojavi v okolici kolena pri mladostnikih v starosti 10–14 let ali pri pacientih po 65. letu. Tvori osteoid s sočasno asimetrično destrukcijo kostnine in neostro omejenim robom (na nativnem rentgenskem posnetku je vidna periostalna reakcija, videz sončnega žarka, Codmanov trikotnik). Zdravljenje poteka s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo, sledita odstranitev tumorja s široko resekcijo, po zacelitvi rane pa pooperativna kemoterapija. V redkih primerih tumorjev visokega gradusa ali neradikalni odstranitvi se izvaja tudi radioterapija. Če je ob odkritju bolezen lokalizirana, je 5-letno preživetje 70 % (2–4, 7, 8).

Ewingov sarkom je relativno pogost v predelu kolena in v proksimalni stegenici. Pacienti so v povprečju stari 15 let, pri odraslih je ta vrsta tumorja redka. Radiološko se zdi podoben osteosarkomu, a ima bolj izraženo koncentrično reaktivno sklerozo (videz čebule) in bolj agresivno prehaja v sosednje kompartmente. V diagnostiki nas lahko zavede povišana vrednost sedimentacije in CRP. Diagnostika vključuje MR, scintigrafijo skeleta, CT pljuč in biopsijo. Zdravljenje obsega kemoterapijo, odstranitev tumorja s široko resekcijo, radioterapijo pred in/ali po operaciji. Petletno preživetje je 50–70 % (6–8).

Kirurško zdravljenje pri kostnih sarkomih glede na lokalizacijo tumorja

Sarkomi medeničnega obroča so pokriti z debelo plastjo mišic, kar tumorjem preprečuje širjenje proti trebušnim organom, žilam in živcem, zato te strukture pri operaciji ostanejo nepoškodovani (2). Pri manj obsežni resekciji je mogoče rekonstruirati acetabularni del medenice in ga povezati s femoralnim delom v obliki endoproteze. Acetabularna komponenta endoproteze je navadno postavljena višje od primarnega acetabuluma, femoralna komponenta endoproteze pa je podobna kolčni endoprotezi, z večjim polmerom kolčne glavice zaradi preprečevanja izpahov. V primeru obsežne resekcije včasih rekonstrukcija medenice ni mogoča in stegenica ostane »prosto viseča« (se zabrazgotini v mehkih tkivih obmedeničnih mišic), brez čvrste opore ali se pričvrsti na preostalo kostnino s sidrnimi šivi, mrežico iz polietilen tereftalata ali negibljivo osteosintezo (artrodezo). Pogosta je pooperativna razlika v dolžini spodnjih udov (9, 10).

Sarkomi proksimalne stegenice so obilno prekriti z mehкими tkivi, glavne žile (a. femoralis) in živca (n. femoralis, n. ischiadicus) potekajo odmaknjeno od kosti in jih je pri večini kostnih tumorjev mogoče ohraniti nepoškodovane. V predelu kolka je treba pogosto odstraniti veliki trohanter z narastišči abduktorjev (m. gluteus medius, m. gluteus minimus) in mali trohanter z narastiščem

tetive m. iliopsoas (9). Rekonstrukcijo odstranjene proksimalne stegenice omogoča tumorska kolčna endoproteza, ki se distalno učvrsti v preostanek stegenice, proksimalno pa se v acetabulum dodatno vstavi umetna ponvica z velikim premerom, zaradi zmanjšanja tveganja za izpah endoproteze.

Distalna stegenica je najpogostejša lokalizacija primarnih malignih tumorjev kosti (2). Skoraj vedno je treba resekirati m. vastus intermedius in narastišče obeh glav m. gastrocnemius, deloma so prizadete tudi m. vastus lateralis in medialis, m. rectus femoris in mišice zadnje stegenke lože. Navadno pri resekciji distalne stegenice narastišče ligamenta pogačice in celoten ekstenzorski aparat ostaneta nepoškodovana. Živci v okolici kolena navadno niso prizadeti in kritje defekta mehkih tkiv z vezanimi režnji ni potrebno. Le v redkih primerih, ko tumor prodre v kolenski sklep in ga »kontaminira«, je potrebna ekstraartikularna resekcija tumorja s celotno sinovialno membrano in sklepno površino pogačice (4,9). Resecirana distalna stegenica se rekonstruira s tumorsko endoprotezo kolena, pri kateri je treba nadomestiti nosilno ploskev golenice, občasno pa tudi sklepno površino pogačice. Tumorska endoproteza kolena je navadno »delno vpeta« (ang. semi-constrained), kar pomeni, da sta femoralna in tibialna komponenta endoproteze povezani z rotacijskim mehanizmom, ki zagotavlja stabilnost v anteroposteriorni smeri in pri navoru varus–valgus (10).

Proksimalna golenica je druga najpogostejša lokacija primarnih malignih tumorjev v kosti (1, 2). Za ta anatomski predel so značilne težave z rekonstrukcijo ekstenzorskega aparata in slaba pokritost z mehкими tkivi. Delež okužb po rekonstrukciji z endoprotezo proksimalne golenice znaša do 18 %. Po večkratnih revizijskih operacijah in menjavah vsadkov se še dodatno poslabša razpoložljivost mehkih tkiv. Skoraj vedno je treba pri resekciji proksimalne golenice žrtvovati narastišče ligamenta pogačice na golenici in ostanek ligamenta pritrditi na umetno snov, bodisi na mrežico iz polietilen tereftalata ali neposredno na tibialno komponento endoproteze (10). Vedno je treba resekirati narastišča mišic biceps femoris, popliteus in pes anserinus, delno so prizadeta tudi narastišča mišic sprednje in zadnje golenske lože (m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor hallucis, m. flexor digitorum longus in m. flexor hallucis). Običajno je potrebno kritje z vezanim režnjem medialne oz. lateralne glave m. gastrocnemius, ki prekrije endoprotezo in služi tudi kot dodatno narastišče za preostanek ligamenta pogačice (4).

Sarkomi proksimalnega humerusa so glede rekonstrukcije manj zahtevni, saj na zgornjem udu med hojo ne pride do obremenjevanja s celotno telesno težo (9). Dejavnik tveganja pri široki resekciji tumorja nadlahtnice je prehodna ali trajna okvara n. radialis (ki se neposredno ovija okoli humerusa) in pogosta potreba po resekciji mišic rotatorne manšete ter glenoida, kar ima za posledico visečo ramo, brez zmožnosti aktivnega gibanja (10).

Sarkomi pri otrocih v primeru odstranjenih rastišnih plošč stegenice/golenice po resekciji tumorja zahtevajo nadomestitev izgubljene rasti v primerjavi z zdravim nogo (9). To se lahko doseže z vstavitvijo rastoče endoproteze z vgrajenim elektromotorjem na baterijo, ki ga je mogoče krmiliti skozi kožo in podkožje z daljinskim brezžičnim upravljalnikom (10). Po končani skeletni zrelosti se rastoča endoproteza odstrani in se vstavi trajna endoproteza, ki po dimenzijah ustreza odraslemu skeletu, je bolj robustna in odporna na dolgotrajne mehanske obremenitve. V primeru biološke rekonstrukcije defektov kosti (npr. s presadkom mečnice na žilnem peclju) se dolžina podaljšuje z večkratnimi posegi ali skrajšavo zdravega uda. Pri otrocih so zapleti po rekonstrukcijah pogostejši, kot pri odraslih, zaradi slabše fiksacije endoprotez (medularni kanal se z rastjo povečuje), večjih težav s pokritostjo z mehкими tkivi in fibrozacije kože, tetiv ali mišic po večkratnih posegih (4).

Literatura

1. Mavčič B, Martinčič D. Kostni tumorji v ambulantni družinskega zdravnika. V: Hussein M, ur. Pogosta stanja v ortopediji. 1. izd. Ljubljana: Artros, center za ortopedijo in športne poškodbe; 2018. p. 17–22.
2. Mavčič B, Špiler M. Tumorji medenice in kolka. V: Zupanc O, ur. Kolk in medenica - XXIX. ortopedski dnevi, Ljubljana: Ortopedska klinika, UKCL; 2016. p. 19_1–10.
3. Reidsma II. Bone and soft tissue tumors of hip and pelvis. *Eur J Radiol.* 2012;81:3793–801.
4. Malawer MM, Wittig JC, Bickels J. Operative techniques in orthopaedic surgical oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
5. Baebler B. Tumorji v predelu kolka. V: Ortopedska problematika otroškega kolka od rojstva do zaključka rasti. Ortopedska klinika, Katedra za ortopedijo MF. Ljubljana; 2014. p. 61–4.
6. Antolič V, Herman S, Pavlovčič V. Srakarjeva Ortopedija (II. izdaja). Ljubljana; 2006.
7. Shidham VB. Benign and malignant soft tissue tumors. *Emedicine*; 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1253816-overview>
8. Bračko M, Dremelj M, Eržen D, Jagodic M, Jereb S, Možina E, et al. Sarkomi. Doktrinarna načela zdravljenja in klinične poti. *Onkologija.* 2011;15:30–5.
9. Mavčič B. Rehabilitacija po široki resekciji malignih kostnih tumorjev z ohranitvijo spodnjih udov. *Rehabilitacija.* 2014;13:58–63.
10. Toy PC, Heck RK. General principles of tumors. V: Canale ST, Beaty JH, ur. *Campbell's Operative Orthopaedics.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2017. p. 830–87.
11. Merčun A, Martinčič D, Špiler M, Mavčič B. Patient survival after surgical resection of pelvic bone sarcomas: A nationwide cohort study. *Slovenian Medical Journal (Zdravniški vestnik, Ljubljana, Slovenia : 1992),* 12/2022, Letnik: 91, Številka: 11-12, Str. 474–82.
12. Vojković R, Martinčič D, Mavčič B. Diagnostics and treatment of enchondromas. *Slovenian Medical Journal (Zdravniški vestnik, Ljubljana, Slovenia : 1992),* 08/2022, Letnik: 91, Številka: 7-8, Str. 345–52.

RADIOTERAPIJA PRI SARKOMIH

Marija Skoblar Vidmar

Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček

Radioterapija se pri sarkomih uporablja kot del lokalnega zdravljenja v kombinaciji z operacijo, z namenom izboljšanja lokalne kontrole bolezni in ohranitve funkcije uda oz. organa. Predoperativna radioterapija je v ta namen primernejša od pooperativne. Napredne obsevalne tehnike in slikovno vodena radioterapija omogočajo natančnejšo izvedbo obsevanja z nižjo obsevalno dozo na rizične organe, posledično z manj izraženimi neželenimi stranskimi učinki. Večinoma se uporabljajo konvencionalne sheme frakcionacije (1,8–2 Gy/fr), veliko pa se raziskuje hipofrakcionacijo (>2 Gy/fr). Trenutno potekajo raziskave o morebitnem znižanju obsevalne doze. Definitivna radioterapija pomeni edino obliko lokalnega zdravljenja in se uporablja pri neresektabilnih tumorjih ali oligometastatski bolezni. Radioterapija se pogosto uporablja kot paliativna metoda pri lajšanju simptomov ali pri preprečevanju hitre rasti tumorja.

Ključne besede: radioterapija, sarkomi, multidisciplinarna obravnava

Uvod

Začetki radioterapije (RT) pri sarkomih mehkih tkiv segajo v osemdeseta leta prejšnjega stoletja, ko je prospektivna, randomizirana raziskava National Cancer Institute (NCI) I dokazala enako celokupno preživetje in preživetje brez bolezni med bolniki, ki so bili zdravljeni z amputacijo uda in bolniki, ki so bili zdravljeni z ohranitveno operacijo na udu ter pooperativno RT (1).

V poznih devetdesetih letih prejšnjega stoletja je National Cancer Institute (NCI) II randomizirana raziskava ovrednotila vlogo pooperativne RT po ohranitveni operaciji na udu. Yang in sodelavci so 141 bolnikov po operaciji razdelili na bolnike z nizko malignimi in bolnike z visoko malignimi sarkomi. V obeh skupinah pri bolnikih s pooperativnim obsevanjem lokalnih recidivov ni bilo (0 %). V skupinah, ki nista prejeli obsevanja, pa je bila pri nizko malignih sarkomih stopnja lokalnih recidivov 33 %, v skupini visoko malignih sarkomov pa 24 %. Srednji čas sledenja je bil več kot devet let (2).

Dobrobit pooperativne RT je bila dodatno dokazana v raziskavi, v kateri je bila uporabljena brahiterapija z iridijem (Ir 92). Po petletnem sledenju je bila lokalna kontrola v skupini obsevanih bolnikov 82 %, v skupini neobsevanih pa 69 % (3).

Naštete raziskave so uveljavile vlogo RT v kombinaciji z ohranitveno operacijo na udu oz. operacijo na trupu. Kombinirano zdravljenje je nadomestilo amputacijo uda in postalo standardno zdravljenje.

Indikacije za radioterapijo

Odločitev o tem, kateri bolniki potrebujejo dodatno RT je kompleksna. Glede na zadnje ASTRO (ang. *American Society for Radiation Therapy*) smernice je potrebno upoštevati značilnosti bolnika in značilnosti tumorja (4). Značilnosti bolnika, ki vplivajo na odločitev so starost, kadilski status, anesteziološki status in pridružene bolezni, npr. debelost in diabetes. Značilnosti tumorja vključujejo

kirurške robove, gradus, velikost in anatomsko lokacijo tumorja, histopatološke in molekularne kazalnike. Potrebno je pretehtati vpliv morebitnega lokalnega recidiva tumorja na funkcijo uda oz. organa ter možnost ponovne operacije.

Status kirurških robov je najpomembnejši prediktivni dejavnik morebitnega lokalnega recidiva. Mikroskopsko pozitiven rob (R1 resekcija) in marginalna resekcija (varnostni rob $\leq 1\text{mm}$) sta indikaciji za RT.

Višji gradus tumorja je povezan s tveganjem nastanka oddaljenih zasevkov in lokalnega recidiva, vendar nižji gradus samodejno ne izključuje indikacije za RT v primeru nezadostnih kirurških robov. Dosedanje raziskave so potrdile vlogo RT tako pri višjem kot pri nižjem gradusu (5).

Velikost tumorja in anatomska lokacija le-tega vplivata na možnost zadostne resekcije in je v tem primeru dobrobit RT jasna.

Histopatološke in molekularne značilnosti tumorja so pomemben prediktivni pokazatelj lokalnega recidiva, metastatskega potenciala in odgovora na RT. Miksoidni liposarkom je primer dokaj radiosenzitivnega sarkoma, ki ima visoko tveganje za ponovitev, zaradi infiltrativne rasti pa je težko doseči negativne kirurške robove. Tako je pri tem histološkem tipu sarkoma RT pomembna pri doseganju lokalne kontrole bolezni. Rezultati DOREMY (The Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcomas) raziskave faze 2 napovedujejo možnost znižanja doze na 36 Gy.

Glede na ASTRO smernice RT ni indicirana pri majhnih in povrhnih tumorjih, pri katerih bi bila v primeru lokalnega recidiva možna ponovna resekcija. Prav tako RT ni indicirana, če tumor raste hitro in so ob tem prisotne bolečine, ali denimo krvavitev.

Predoperativna ali pooperativna radioterapija

Kljub temu, da se je RT sprva uveljavila v pooperativnem zdravljenju je danes vse več dokazov, da je predoperativna RT primernejša oblika obsevalnega zdravljenja. Obsevanje je učinkovitejše v dobro ožiljenem in oksigeniranem tkivu, torej v tkivu, ki ni bilo podvrženo operativnemu posegu. Tako tkivo teoretično dovoljuje nižje obsevalne doze in manjša obsevalna polja. Navedeno je potrdila Nielsenova raziskava, ki je hkrati dokazala, da manjša obsevalna polja in nižja tumorska doza pripomorejo k boljšemu funkcionalnemu izhodu (6). Druge raziskave nakazujejo, da je po predoperativni RT zaradi nastanka periferne fibroze in formacije peritumorske kapsule lažja kirurška odstranitev primarnega tumorja (6, 7). Predoperativna RT zmanjšuje pogostost lokalnih recidivov in je statistično primerljiva s pooperativno RT, pri velikih tumorjih je lokalna kontrola celo boljša. Po drugi strani pa je večkrat povezana s pomembnimi zapleti pri celjenju operativnih ran, kar vodi v sekundarno celjenje, potrebo po ponovnih kirurških ukrepih in/ali podaljšano hospitalizacijo. To so potrdili rezultati randomizirane kanadske raziskave, ki je dokazala, da je po predoperativni RT dvakrat več zapletov pri celjenju kirurških ran kot po pooperativni RT (8).

Pooperativna RT ima glede na predoperativno RT nižjo stopnjo zapletov celjenja ran, vendar je več poznih zapletov, najverjetneje zaradi višjih obsevalnih doz in večjih obsevalnih volumnov. Bolniki imajo več poobsevalnih fibroz, več edema in večjo togost sklepov. Zapleti lahko privedejo do funkcionalne okvare in poslabšanja kakovosti življenja. Prednost pooperativne RT je popolna patološka ocena resekcijskega vzorca, vključno s stanjem kirurškega roba. Te informacije lahko v izbranih primerih odpravijo potrebo po pooperativni RT. Po drugi strani obstaja možno, da je pooperativna RT indicirana, vendar je zaradi podaljšanega celjenja rane po resekciji ni možno izvesti.

Če je na podlagi pričakovanega tveganja za lokalno ponovitev bolezni indicirana RT, je zaradi ohranitve funkcije in zmanjšanja pozne toksičnosti primernejša predoperativna RT. Kombinacija/zaporedje obsevanja in resekcije se za vsakega bolnika določi na multidisciplinarnem konziliju, pri čemer je treba pretehtati tveganja za kratkoročne akutne zaplete pri celjenju rane in dolgoročne funkcionalne rezultate.

Glede na slovenske smernice iz leta 2018 je pooperativna RT potrebna pri: vseh visoko malignih, globoko ležečih sarkomih, > 5 cm po široki resekciji; večini visoko malignih, globoko ležečih sarkomov, ki so < 5 cm (morda lahko opustimo RT, če je varnostni rob > 1 cm in fascija intaktna) ter nekaterih obsežnih nizko malignih sarkomih po marginalni resekciji, še posebno, če operacija v primeru recidiva ne bi bila izvedljiva.

Predoperativna RT prihaja v poštev pri lokalno napredovalem ali neresektabilnem tumorju, če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo) oz. če pričakujemo R1 resekcijo ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija (9).

Definitivna radioterapija

Radioterapija kot samostojna oblika lokalnega zdravljenja je indicirana v izbranih primerih, npr. pri bolnikih, ki za operacijo niso sposobni. Rezultati Tepperove raziskave iz leta 2005, v katero je bilo vključenih 112 bolnikov s sarkomi mehkih tkiv udov, kažejo na 45 % 5-letno lokalno kontrolo (11). V primeru oligometastatske bolezni se uporabljajo ablativne tehnike, kot sta npr. SBRT (ang. *Stereotactic Body Radiotherapy*) in SRS (ang. *Stereotactic Radiosurgery*).

Paliativna radioterapija

Paliativna RT ima pomembno vlogo pri lajšanju simptomov ali pri preprečevanju hitre rasti tumorja.

Pogoste so hipofrakcionirane sheme 12- do 15-krat 3 Gy ali tipično 10-krat 3 Gy. Če potrebujemo hiter odgovor na obsevanje in je bolnik v slabem splošnem stanju je smiselna shema 5-krat 4 Gy ali 1-krat 8 Gy.

Priprava na obsevanje

V pripravi bolnika na obsevanje sta zelo pomembni imobilizacija bolnika in prizadetega dela telesa ter ponovljivost vsakodnevnega položaja med obsevanjem. Na voljo so različni imobilizacijski pripomočki, ki to omogočajo.

Priprava na obsevanje se opravi na CT simulatorju. Glede na lokacijo tumorja občasno opravimo tudi 4D-CT, ki je posnet v različnih fazah dihanja in nam pomaga ugotoviti razpon gibanja tumorja med dihanjem. Poleg CT priprave je priporočljivo opraviti tudi MR pripravo in nato fuzijo slik. Zaželjena je aplikacija i.v. kontrastnega sredstva. Potreben je dober prikaz tumorja, ki v primeru predoperativnega ali definitivnega obsevanja predstavlja GTV (ang. *Gross Tumor Volume*). Za sarkome v področju udov je najboljša preiskava za prikaz tumorja MR s kontrastnim sredstvom, tumor pa se vrisuje na T1 poudarjenih sekvencah.

Glede na RTOG in ASTRO smernice, CTV (ang. *Clinical Target Volume*), kjer pričakujemo mikroskopsko bolezen, v predoperativni RT zajema področje GTV s 3 cm robom v longitudinalni smeri in 1,5 cm robom v radialni (transverzalni) smeri (4, 12).

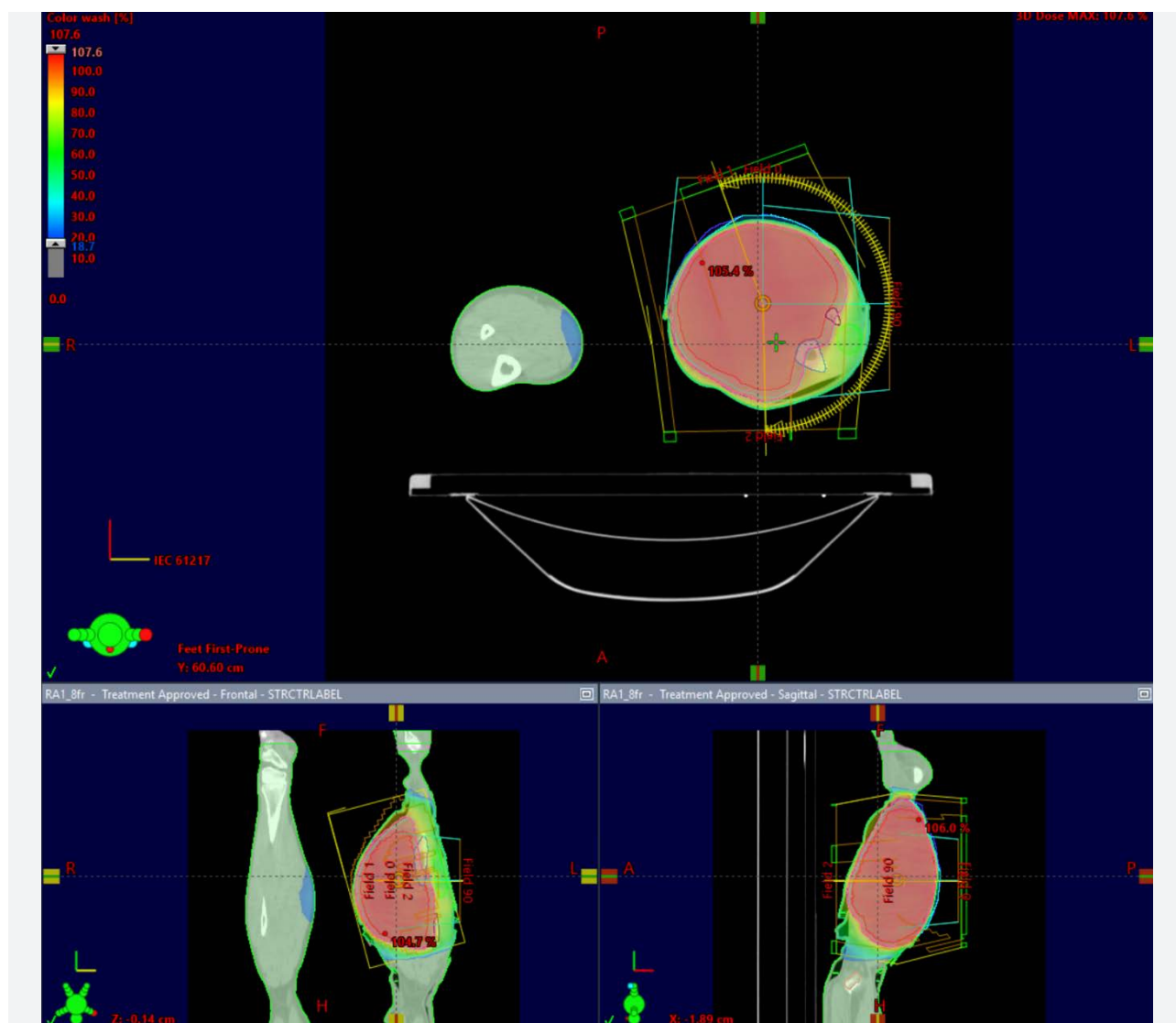
Pri pooperativnem obsevanju je potrebna fuzija slik s predoperativnimi radiološkimi preiskavami (MR, PET/CT ali CT pred operacijo) in rekonstrukcija resecirane področja. Med vrisovanjem ciljnih volumnov je pogosto potrebno sodelovanje s kirurgom operaterjem. Priporočljivo je, da operater ob operaciji vstavi klipe na vse meje operativnega polja, na meje ležišča tumorja in na področje možnega ostanka bolezni. To nam pomaga pri določitvi CTV.

PTV (ang. *Planning Target Volume*) predstavlja geometrično velikost oz. varnostni rob zaradi napak v namestitvi bolnika in premikanja CTV.

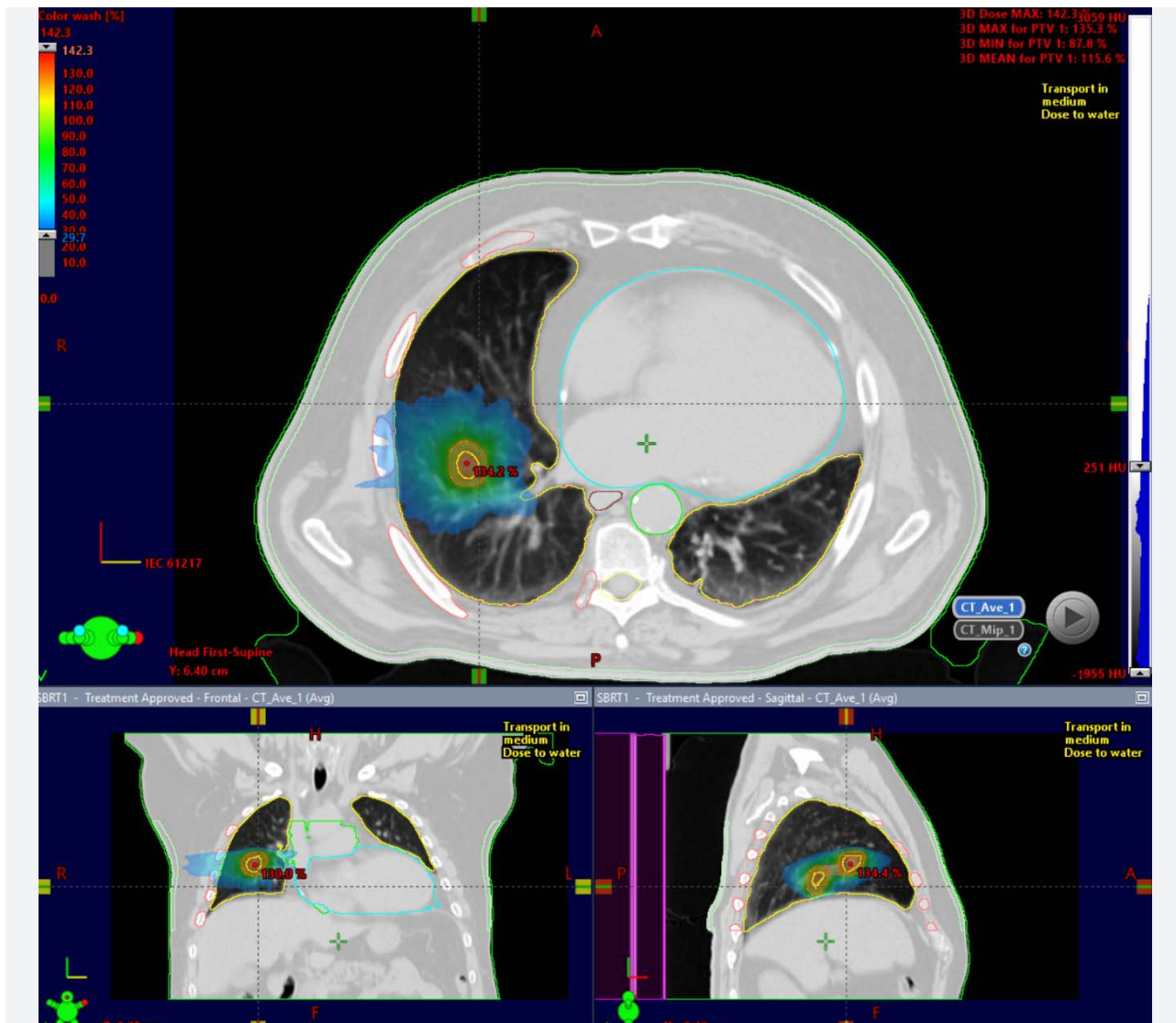
OAR (ang. *Organs at risk*) so organi, ki jih je potrebno ščititi med obsevanjem in ne smejo biti zajeti v obsevalno polje. Med obsevanjem sarkomov na udih so to sklepni prostori, skelet in pas mehkega tkiva, ki ga je potrebno ohraniti, da je možna drenaža limfe proti trupu.

Prospektivna, multicentrična, randomizirana raziskava (VORTEX) je ocenila vpliv zmanjševanja obsevalnih polj v času pooperativne RT glede na konvencionalna obsevalna polja. Rezultati so po dveh letih sledenja dokazali, da ni razlike v funkciji, zato se zmanjševanja volumnov ne priporoča (11).

Danes so na voljo sodobnejše tehnike obsevanja, kot so IMRT (ang. *Intensity Modulated Radiation Therapy*), VMAT (ang. *Volumetric Modulated Arc Therapy*), SBRT, SRS in IGRT (ang. *Image Guided Radiation Therapy*), ki omogočajo boljšo konformnost in natančnost obsevanja, obenem pa manjšo toksičnost na okolne rizične organe.



Slika1. Predoperativna radioterapija z VMAT tehniko, trebušni položaj bolnika.



Slika 2. Oligometastatska bolezen. Obsevanje dveh pljučnih zasevkov s SBRT tehniko.

Frakcioniranje in tumorska doza

Frakcioniranje je večinoma konvencionalno (standardno), od 1,8 Gy do 2 Gy na dan, od ponedeljka do petka. Občasno se uporabljajo hipofrakcionirani režimi, z višjo dozo na frakcijo.

Dokazi, ki podpirajo hipofrakcionirane predoperativne režime RT naraščajo, vendar ni randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi primerjale hipofrakcionirane režime s konvencionalnim frakcioniranjem.

Predoperativna totalna doza na področje tumorja je 50 Gy. Operativni poseg je predviden 4–6 tednov po obsevanju. Po opravljeni operaciji se glede na tip resekcije lahko še dodatno obseva z 10–16 Gy ali celo več, če gre za večji ostanek bolezni. Določene raziskave niso potrdile dobrobiti dodatnega obsevanja (boosta) in ga odsvetujejo tudi v luči preteklega časa od predoperativnega obsevanja.

Pri pooperativnem obsevanju je predvidena tumorska doza (TD) 50 Gy na operativno področje in boost doza na ležišče tumorja, do skupne TD 56 Gy. Če je kirurški rob pozitiven se lahko dodatno obseva do 66 ali celo 70 Gy. Pooperativno RT je priporočljivo začeti 4–6 tednov po operaciji. Pogoj je, da so rane zaceljene.

V primeru definitivne RT je TD od 64 do 70 Gy.

Retroperitonealni sarkomi

Pooperativne RT se pri retroperitonealnih sarkomih rutinsko ne priporoča, saj so klinični dokazi pomanjkljivi. Randomizirane raziskave ni, rezultati retrospektivnih raziskav pa so si nasprotujoči (13). Retrospektivni podatki dveh skandinavskih centrov so dokazali izboljšanje 5-letnega preživetja brez bolezni in celokupnega preživetja ob kombiniranju kirurške resekcije in pooperativne RT, v primerjavi le s kirurško resekcijo (14, 15). Radioterapija po odstranitvi retroperitonealnih tumorjev je pogosto težko izvedljiva, zaradi preseženega tolerančnega odmerka na rizične organe.

Predoperativna RT je tehnično lažje izvedljiva, ker je tarča dobro definirana, tumor odmika črevo in druge rizične strukture iz obsevalnega polja, pa tudi doza je nižja. Edina prospektivna, randomizirana klinična raziskava STRASS je bila izvedena na 266 bolnikih in je primerjala predoperativno RT (28-krat 1,8 Gy) v kombinaciji z resekcijo, proti resekciji, kot edini obliki zdravljenja bolnikov z resektabilnim retroperitonealnim sarkomom (16). Srednji čas sledenja je bil 43,1 meseca. Raziskava ni pokazala statistično značilne dobiti predoperativne RT, dodatna subanaliza pa je pokazala potencialno korist pri liposarkomih nizkega gradusa.

Sarkomi kosti

Najbolj pogosti sarkomi kosti so osteosarkom, hondrosarkom in Ewingov sarkom.

Pri *osteosarkomu* je TD v območju od 56–62 Gy, če so robovi mikroskopsko kontaminirani in od 64–70 Gy, če je prisoten makroskopski ostanek. Če je tumor neresektabilen se priporoča definitivna radioterapija do TD \geq 70 Gy.

Pri *hondrosarkomu* je pooperativna RT priporočljiva za gradus 2–3: doza 60 Gy po R0, 70 Gy po R1 in >70 Gy po R2 resekciji. Pri hondrosarkomu gradusa 1 je pooperativna RT priporočljiva le po neradikalni operaciji (R1, R2 resekciji).

Če že pri načrtovanju operacije pričakujemo R1 resekcijo je priporočljiva predoperativna RT do 50,4 Gy, s pooperativnim boostom 20 Gy po R1 oz. 22–28 Gy po R2 resekciji.

Definitivna RT pride v poštev ob neresektabilnem tumorju, pri gradusu 1 s TD do 70 Gy. Pri višjih gradusih je priporočljiva doza več kot 70 Gy.

Pri *Ewingovem* sarkomu zdravimo z RT z naslednjimi odmerki:

Pri neresektabilnem tumorju: predoperativna (44 Gy) ali definitivna RT (54–60 Gy), s tehniko zmanjševanja polj.

Pooperativna RT, resekcija:

- R0, dober učinek kemoterapije: ni radioterapije;
- R0, slab učinek kemoterapije: radioterapija 44 Gy;
- R1, dober učinek kemoterapije: radioterapija 44 Gy;
- R1, slab učinek kemoterapije: radioterapija 54 Gy;
- R2: radioterapija 56 Gy.

Pri metastatski bolezni z razsojem v pljuča: obsevanje celotnih pljuč s TD 15–18 Gy, z dnevnimi frakcijami 1,5 Gy (10).

Zaključek:

Radioterapija je nenadomestljiv del multidisciplinarne obravnave bolnikov s sarkomi. Uporablja se z namenom izboljšanja lokalne kontrole v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem, kot samostojna oblika zdravljenja pri neresektabilnih tumorjih ali oligometastastki bolezni in kot paliativna metoda z namenom zmanjševanja bolnikovih težav.

Literatura

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305–15.
2. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197–203.
3. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachy therapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):859–68.
4. Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, Bedi M, Bishop AJ, Bradfield L, et al. Radiation therapy for treatment of soft tissue sarcoma in adults: Executive summary of an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021 Sep-Oct;11(5):339–51.
5. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschnock M, et al. External beam radiation therapy for resectable soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2018 Mar;25(3):754–67. doi: 10.1245/s10434-017-6081-2. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28895107.
6. Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HCF, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: A scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1196–203.
7. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B, Catton C, Bell RS, Fornasier VL. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect on radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(6):1595–9.
8. Virkus WW, Mollabashy A, Reith JD, Zlotecki RA, Berrey BH, Scarborough MT. Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:177–89.
9. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235–41.
10. 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.
11. Robinson MH, Gaunt T, Grimer R, Seddon B, Wylie J, Davis A, et al. Wortex trial: A randomized controlled multicenter phase 3 trial of volume of postoperative radiation therapy given to adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(2), p. S1.
12. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for the sarcoma of soft tissue. *Cancer.* 1985;56(3):475–9.
13. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):525–8.
14. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol.* 2010;101(5):345–50.
15. Trovik LH, Ovrebo K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1165–72.
16. Bonvalot S, Gronchi A, Le Pêchoux C, Swallow SJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1366–77.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOMI MEHKIH TKIV

SYSTEMIC TREATMENT OF PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMA

Nina Turnšek

Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Pri bolnikih z razsejanim sarkomom mehkih tkiv (SMT), pri katerih kirurško zdravljenje ni indicirano, sistemsko zdravljenje s kemoterapijo kot tudi novejšimi protirakavimi zdravili igra najpomembnejšo vlogo pri obvladovanju bolezni. Vloga sistema zdravljenja pri lokalno omejeni bolezni še vedno ni povsem dorečena in se rutinsko ne priporoča. Antraciklini in alkilirajoči citostatiki tvorijo steber sistema zdravljenja pri večini razsejanih SMT v prvem redu. Izbira sistema zdravljenja v kasnejših redih je odvisna predvsem od histološkega tipa SMT in splošnega stanja zmogljivosti bolnika. Uporaba zaviralcev tirozinske kinaze (TKI) je prinesla nove možnosti zdravljenja pri predhodno zdravljenih bolnikih, zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) pa doslej niso izpolnili pričakovanj in so izkazali le zmerno učinkovitost pri posameznih tipih SMT. Razširjena uporaba večgenskega testiranja naslednje generacije z identifikacijo molekularnih podtipov SMT, na molekularni podtip vezane klinične raziskave in novi načini zdravljenja bi lahko vodila v izboljšanje izhodov zdravljenja za bolnike s temi redkimi boleznimi.

Abstract

Patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS) who are ineligible for surgery benefit most from systemic therapy, including chemotherapy and newer anticancer drugs. The role of systemic therapy in the management of local disease is still not fully defined and is not routinely recommended. Combination of an anthracycline and alkylating agent is the cornerstone of first-line chemotherapy in the majority of STS. Beyond the first line, the decision on the type of systemic treatment is driven by histology and performance status of the patient. The introduction of tyrosine kinase inhibitors has provided new therapeutic options in previously treated patients, while immune check-point inhibitors have not fulfilled the expectations and have shown only modest activity in some STS subtypes. The use of the next-generation sequencing to guide therapy, subtype-specific trials, and novel treatment strategies may play an important role in improving outcomes in patients with advanced STS.

Ključne besede: sarkomi mehkih tkiv, sistemsko zdravljenje, kemoterapija, tirozin kinazni zaviralci, zaviralci imunskih kontrolnih točk

Key words: soft tissue sarcomas, systemic treatment, chemotherapy, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors

Uvod

Sarkomi mehkih tkiv (SMT) so zelo heterogena skupina redkih neoplazem z mezenhimskim izvorom, ki združujejo približno 80 različnih histoloških tipov, z odkrivanjem novih pa se število le-teh povečuje. Naravni potek bolezni in odzivnost na sistemsko zdravljenje se med posameznimi tipi zelo razlikuje. Precejšen delež bolnikov (15–27 %) ima ob postavljeni diagnozi SMT razsejano bolezen, poleg teh pa 40–50 % bolnikov s primarno lokalno omejeno boleznijo razvije oddaljene zasevke po primarnem zdravljenju. Nizka incidenca SMT in še večja redkost posameznih histoloških tipov SMT, omejuje izvajanje velikih prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav vezanih na posamezne histološke tipe, zato večina podatkov o učinkovitosti in varnosti sistema zdravljenja pri bolnikih s SMT temelji na podatkih iz različnih, večinoma manjših študij, ki vključujejo raziskave faze 2, retrospektivne serije primerov, podanalize raziskav z različnimi histološki tipi oz. le poročila posameznih primerov, kadar gre za ekstremno redke tipe SMT. Odločitev o optimalnem prvem zdravljenju je vedno sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Antraciklini ostajajo temelj standardnega sistema zdravljenja pri večini razsejanih SMT, medtem ko vloga sistema zdravljenja v perioperativnem zdravljenju še vedno ni povsem dorečena. Poleg antraciklinov se pri zdravljenju bolnikov z razsejanim SMT v kasnejših redih poleg različnih citostatikov uporabljajo tudi zaviralce tirozinskih kinaz (TKI) in redkeje imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Razširjena uporaba obsežnega večgenskega testiranja, ki omogoča natančnejše opredeljevanje molekularnih podtipov posameznih SMT v zadnjih letih vpliva novo upanje za nove možnosti bolj personaliziranega zdravljenja pri posameznih redkih histoloških tipih ter s tem boljša preživetja za te bolnike.

Sistemsko zdravljenje bolnikov z omejeno boleznijo

Vloga neoadjuvantne in adjuvantne kemoterapije (KT) pri resektabilnih SMT še vedno ni povsem dorečena. Kljub večanju števila dokazov v prid perioperativne KT v zadnjih letih, le-ta še vedno ne predstavlja standardnega zdravljenja pri večini SMT in se rutinsko ne priporoča. Podatki kontroliranih kliničnih raziskav so si namreč nasprotujoči. Medtem ko nekatere večje kontrolirane klinične raziskave niso pokazale nobene dobrobiti adjuvantne in neoadjuvantne KT z antraciklini in ifosfamidom, pa podatki manjših kontroliranih raziskav in analiz podskupin iz posameznih raziskav kažejo, da pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in smrt tako neoadjuvantna kot tudi adjuvantna KT z antraciklini in ifosfamidom izboljša čas do ponovitve bolezni (PFS) in podaljša celokupno preživetje (OS).

Največja raziskava, ki je preučevala vlogo adjuvantne KT pri SMT (EORTC 62931), ni pokazala nobene dobrobiti adjuvantne KT pri lokalni kontroli bolezni, niti pri preživetju brez ponovitve bolezni ali OS. Pomembne kritike te raziskave so se nanašale na vključitev velikega deleža (60 %) bolnikov z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni in uporabo nizkih odmerkov ifosfamida. Ponovna analiza podatkov iz te raziskave s pomočjo stratifikacije bolnikov glede na tveganje za ponovitev bolezni z uporabo aplikacije Sarculator, ki z uporabo nomogramov izračuna predvideno tveganje za ponovitev bolezni, pa je pokazala jasno dobrobit adjuvantne KT pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. V to skupino sodijo bolniki s SMT udov ali trupa in predvidenim 10-letnim OS manjšim od 51 %. Ti bolniki so imeli jasno korist od adjuvantne KT, saj se je tveganje za ponovitev bolezni ali smrt prepolovilo (HR 0,46). Ti dokazi podpirajo uporabo adjuvantne KT pri izbranih bolnikih z SMT udov ali trupa, torej tistih, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni ali smrt, s SMT občutljivim na KT. Priporočajo se trije ciklusi z doksorubicinom in ifosfamidom. Kadar je le možno, se pri bolnikih, za katere ocenimo, da bi glede na predvideno tveganje za ponovitev bolezni imeli dobrobit od sistema terapije, le-to apliciramo predoperativno kot neoadjuvantno KT.

Sistemsko zdravljenje pri bolnikih z razsejano boleznijo

Obravnava bolnikov z razsejanim SMT je kompleksna, predvsem na račun različnih prezentacij posameznih boleznin in številnih histoloških tipov, zato je potrebno, da je odločitev o najustreznejšem načinu zdravljenja vedno multidisciplinarna. Pri veliki večini bolnikov z razsejanim SMT je cilj zdravljenja paliacija simptomov. Zdravljenje napreduje boleznin lahko vključuje tudi različne modalitete lokalnega zdravljenja, kot so kirurgija, stereotaktična radioterapija, radiofrekvenčna ablacija, s pomočjo katerih ob sočasnem sistemskega zdravljenju dosežemo daljše preživetje.

Vrsta sistemskega zdravljenja je odvisna od histološkega tipa boleznin, razširjenosti boleznin, lokacije zasevkov in občutljivosti SMT na sistemskega zdravljenje. Sistemskega zdravljenje vključuje KT, TKI in ZIKT. V prispevku so povzeti podatki o sistemskega zdravljenju pri najpogostejših SMT, medtem ko sistemskega zdravljenje zelo redkih entitet ni zajeto.

Prvi red zdravljenja

Kemoterapija na osnovi antraciklinov predstavlja standardno sistemskega zdravljenje prvega reda pri razsejanih SMT. Največkrat se odloča med monokemoterapijo z doksorubicinom ali kombinacijo doksorubicina z ifosfamidom. Zaenkrat še ni jasnih dokazov, da je kombinacija bolj učinkovita kot le monoterapija v smislu podaljšanja OS, vendar pa kombinacija doksorubicina z visokodoznim ifosfamidom nudi večji delež odgovorov in podaljša čas brez napredovanja boleznin pri več na KT občutljivih histoloških tipih, čeprav na račun slabšega varnostnega profila. Kombinacija je tako potencialno boljša izbira v primerih, ko imamo tip SMT občutljiv na ifosfamid, pri bolniku v dobrem splošnem stanju zmogljivosti in prisotnimi simptomi na račun velikosti tumorja, ali pa z omejeno razsejano boleznijo, pri kateri bi lahko dober odgovor na sistemskega zdravljenje vodil v lokalne možnosti zdravljenja. Pri lokalno napreduvalnem/razsejanem leiomiosarkomu maternice, kjer je zaželen večji odgovor na zdravljenje, je kombinacija doksorubicina in dakarbazina možnost kombiniranega zdravljenja v prvem redu, saj se je izkazala za bolj učinkovito v primerjavi s samo doksorubicinom ali s kombinacijo doksorubicina z ifosfamidom. Kombinacija doksorubicina s trabektidinom je prva kombinacija, ki pokaže tudi dobrobit v OS napram samo doksorubicinu pri leiomiosarkomu in bo verjetno predstavljala nov standard za izbrane bolnike.

Kombinacija gemcitabina in docetaksela v primerjavi s samo doksorubicinom v prvem redu zdravljenja pri razsejanih SMT več tipov se v klinični raziskavi faze 3 (GeDDiS) ni izkazala za bolj učinkovito, niti v smislu podaljšanja PFS, niti objektivnega odgovora, zato se v prvem redu ne priporoča.

Angiosarkom je visko občutljiv na taksane, zato se paklitaksel priporoča v prvem redu sistemskega zdravljenja.

Imatinib predstavlja standardno zdravljenje prvega reda pri bolnikih z dermatofibrosarkomom protruberans (DFSP). Prav tako je učinkovit pri tenosinoviálnem gigantocelularnem tumorju.

Zaviralci NTRK, larotrektinib in entrektinib, so odobreni kot tumor-agnostično zdravljenje malignomov, ki jih povzročata preureditev NTRK, z visokim deležem odgovorov na zdravljenje in dolgim PFS. Pri sarkomih so preureditve NTRK zelo redke. Pojavljajo se v manj kot 1 %, čeprav so skoraj patognomonične pri nekaterih otroških tumorjih, kot je infantilni fibrosarkom.

Drugi red zdravljenja

Namen sistemskega zdravljenja drugega in kasnejših redov je doseči čim daljšo kontrolo bolezni ter ob tem ohraniti kvaliteto življenja. Zato odločitve glede nadaljnega zdravljenja temeljijo na stanju zmogljivosti bolnika ter na ravnotežju med verjetnimi dobrobitmi in tveganjem za zaplete.

Standardno zdravljenje drugega reda predstavlja ifosfamid, ki se lahko uporablja tudi v prvem redu, kadar so antraciklini kontraindicirani, npr. pri bolnikih z velikim tveganjem za srčne zaplete ali pri bolnikih, ki so že bili predhodno zdravljeni z antraciklini. Rezultati kliničnih raziskav kažejo na povezavo med odmerkom in odgovorom na zdravljenje; priporočen odmerek je 9–10 g/m² na cikel. Odgovor na zdravljenje je, ne glede na tip SMT, okoli 8 %, večji delež odgovorov dosežemo pri višjih odmerkih (> 12 g/m²) in s kontinuirano infuzijo ifosfamida.

Kombinacija gemcitabina in docetaksela prav tako predstavlja možnost sistemskega zdravljenja v drugem redu. V klinični raziskavi faze 2 je kombinacija napram monoterapiji z gemcitabinom vodila v višji delež odgovorov, kot tudi daljši PFS in OS, vendar na račun večje toksičnosti. Kombinacija je dokazano aktivna pri leiomiosarkomu mehkih tkiv, nediferenciranem pleomorfem sarkomu in ostalih tipih SMT.

Trabektidin predstavlja možnost sistemskega zdravljenja drugega reda in tudi možnost kasnejših redov pri vseh SMT. Zdravilo je bilo odobreno na osnovi podatkov klinične raziskave faze 3, ki je primerjala dve različni shemi aplikacije trabektidina predvsem pri leiomiosarkomu in liposarkomu. Dodatno je klinična raziskava faze 3, ki je primerjala trabektidin proti dakarbazinu pri bolnikih z leiomiosarkomom in liposarkomom pokazala, da ima trabectedin superioren PFS (HR 0,55), brez razlike v OS (HR 0,87) v primerjavi z dakarbazinom. Na zdravljenje odgovorijo tudi bolniki z drugimi tipi SMT (npr. sinovijski sarkom, miksoidni liposarkom). Učinkovitost trabektidina je večja, če ga uporabimo kot drugi red zdravljenja v primerjavi s kasnejšimi redi in če z njim nadaljujemo vse do napredovanja bolezni.

Kasnejši redi zdravljenja

Eribulin predstavlja učinkovito možnost zdravljenja pri predhodno zdravljenih bolnikih z liposarkomom in leiomiosarkomom. V klinični raziskavi faze 3 je eribulin v primerjavi z dakarbazinom pokazal statistično boljše OS v celi skupini bolnikov (HR 0,77), podanaliza skupine bolnikov z liposarkomi pa je pokazala izrazito dobrobit eribulina s skoraj dvakratnim podaljšanjem OS (HR 0,51).

Pazopanib je v klinični raziskavi faze 3 (PALETTE), ki je vključevala SMT brez liposarkomov, pokazal 3-mesečno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri SMT, ne glede na posamezen tip in se priporoča po standardnem zdravljenju s KT. Aktivnost pazopaniba je bila dokazana v prospektivnih raziskavah faze 2 tudi pri nekaterih drugih vrstah SMT, kot so dezmozoplastični drobnocelični okroglocelični tumor, maligni solitarni fibrozni tumor in ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom, po predhodnem zdravljenju.

Rezultati kliničnih raziskav z ZIKT pri sarkomih so v primerjavi z drugimi vrstami rakov (predvsem karcinomi) porazni. Doslej so na voljo podatki o zmerni učinkovitosti ZIKT pri alveolarnem sarkomu mehkih tkiv (ASPS), angiosarkomu, nediferenciranem pleomorfem sarkomu in razsejanem pleomorfem dermalnem sarkomu. V teku so številne klinične raziskave, ki preučujejo različne kombinacije ZIKT in drugih vrst sistemskega zdravljenja pri razsejanih SMT.

Zaključek

Sistemsko zdravljenje pri večini razsejanih SMT kljub številnim kliničnim raziskavam in naraščajočemu številu podatkov, kot tudi možnostmi zdravljenja z novimi zdravili v zadnjih letih, še vedno temelji na KT z doksorubicinom. Vloga sistemskega zdravljenja v perioperativnem obdobju še vedno ostaja nedorečena, odločitev zanjo je vedno individualna in predstavlja soglasje multidisciplinarnega konzilija. Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z doksorubicinom v prvem redu zdravljenja se v zadnjih letih sicer postopoma podaljšuje, vendar izbira najbolj optimalne sistemske terapije po zdravljenju z antraciklini še vedno ostaja izziv. Izbira sistemskega zdravljenja v kasnejših redih je odvisna predvsem od histološkega tipa SMT ter od splošnega stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih obolenj. Številne klinične raziskave z ZIKT, novimi kombinacijami citostatikov, tarčnih zdravil, predvsem pa razširjenost molekularne diagnostike vlivajo upanje na nadaljnje izboljšanje izhodov za te redke bolezni.

Literatura

1. Network NCC: NCCN guidelines. In: NCCN guidelines Soft Tissue Sarcoma v2.2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., <https://www.nccn.org>, 2024.
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EU-RACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32:1348–65.
3. Smrke A, Wang Y, Simmons C. Update on systemic therapy for advanced soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol.* 2020;27(Suppl 1):25–33.
4. Frezza AM, Stacchiotti S, Gronchi A. Systemic treatment in advanced soft tissue sarcoma: what is standard, what is new. *BMC Med.* 2017;15(1):109.
5. Le Cesne A, Martín-Broto J, Grignani G. A review of the efficacy of trabectedin as second-line treatment of advanced soft tissue sarcoma. *Future Oncol.* 2022;18(30s):5–11.
6. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litiere S, Marreaud S, Kasper B, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;109:51–60.
7. Baldini EH, Le Cesne A, Trent JC. Neoadjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiation, and adjuvant chemotherapy for high-risk extremity soft tissue sarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:910–5.
8. Saerens M, Brusselaers N, Rottey S, Decruyenaere A, Creytens D, Lapeire L. Immune checkpoint inhibitors in treatment of soft-tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2021;152:165–82.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z GASTROINTESTINALNIMI STROMALNIMI TUMORJI

SYSTEMIC TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Mojca Unk

Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izveček

Sistemsko zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST) je odvisno od obsega bolezni in od molekularnega mehanizma onkogeneze. Daleč najbolj pogosta onkogeno sprememba, ki vodi v nastanek GIST je mutacija v genu *KIT* (oz. v njegovem analogu genu *PDGFRA*), kar vodi v konstitutivno aktivacijo receptorske proteinske kinaze (RTK) KIT/PDGFR. Odkritje imatiniba, tirozin kinaznega zaviralca (TKI), ki je potentni zaviralec receptorja KIT/PDGFR, je spremenilo obravnavo bolnikov z GIST, tako z razsejano kot z omejeno boleznijo in pomembno podaljšalo preživetja teh bolnikov. Kljub izredni učinkovitosti zdravila, se pri večini razsejanih bolnikih razvije odpornost na zdravilo. Prav tako imatinib ni učinkovit pri bolnikih brez mutacije *KIT/PDGFR*. Bolnike z odpornostjo na imatinib zdravimo z multitarčnimi TKI, ki pa imajo slabšo učinkovitost in slabši varnostni profil.

Abstract

Systemic treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) depends on the extent of disease and the molecular mechanism of oncogenesis. By far the most common oncogenic alteration leading to GIST is a mutation in the *KIT* gene (or its analogue *PDGFRA*), resulting in constitutive activation of the KIT/PDGFR receptor protein kinase (RTK). The discovery of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI) that is a potent inhibitor of the KIT/PDGFR receptor, has revolutionised the management of patients with GIST, both disseminated and limited disease, and has significantly prolonged the survival of these patients. Despite its remarkable efficacy, patients with disseminated disease develop resistance to the drug. Imatinib is also ineffective in patients without *KIT/PDGFR* mutations. Patients are then treated with multi-targeted TKIs, which have a poorer safety profile and efficacy.

Ključne besede: gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), sistemsko zdravljenje, imatinib, tirozin kinazni zaviralci (TKI)

Keywords: gastrointestinal stromal tumors (GIST), systemic treatment, imatinib, tyrosine kinase inhibitors (TKI)

Uvod

Molekularna analiza pomembno vpliva na odločitev glede sistemskega zdravljenja tako omejene kot razsejane bolezni gastrointestinalnega stromalnega tumorja (GIST). Molekularni označevalci imajo tako prognostično kot prediktivno vrednost. Metodi, ki sta bili dosedaj večinoma v uporabi za

opredelitev molekularnih označevalcev, sta kvantitativna reverzna transkripcija s polimerazno verižno reakcijo (RT-qPCR) in neposredno sekvenciranje deoksiribonukleinske kisline (DNK) po Sangerju. Priporočila Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) za obravnavo bolnikov z GIST priporočajo centralizacijo molekularnega testiranja, vendar dopuščajo uporabo ali sekvenciranja DNK po Sangerju ali večgenskega sekvenciranja naslednje generacije (NGS). V kolikor se ne dokaže gonilna mutacija v genih *KIT/PDGFR*A (GIST divjega tipa, ang. *wild type GIST* – WT GIST), svetujejo imunohistokemično (IHK) določitev izraženosti antigena sukcinatne dehidrogenaze B (SDHB). Pri GIST, kjer ne dokažemo gonilnih sprememb v genih *KIT/PDGFR*A/*BRAF* in je izraženost antigena SDHB ohranjena, priporočajo še izključitev gonilnih sprememb v *NF1*. Glede na dokončni molekularni profil in obseg bolezni se nato odločamo glede sistemskega zdravljenja.

Sistemsko zdravljenje

1. Tarčno zdravljenje GIST z mutacijami *KIT* ali *PDGFR*A

1.1. Omejena bolezen

Triletno dopolnilno zdravljenje z imatinibom 400 mg/dan (d) ter prisotno *KIT/PDGFR*A mutacijo (razen *PDGFR*A D842V) pri visoko tveganih GIST za ponovitev bolezni (več kot 50 % tveganje za ponovitev) podaljša preživetje brez ponovitve bolezni (ang. *recurrence-free survival* – RFS) (10-letno RFS 52,5 % proti 41,8 %) in celokupno preživetje (ang. *overall survival* – OS) (10-letno OS 79,0 % proti 65,3 %) v primerjavi z enim letom dopolnilnega zdravljenja. Kriteriji, ki so bili uporabljeni za oceno tveganja ponovitve bolezni, so bili prilagojeni soglasnim kriterijem nacionalnega inštituta za zdravje (ang. *National Institutes of Health (NIH) consensus criteria*). Učinkovitost dopolnilnega zdravljenja z imatinibom je odvisna od vrste mutacije *KIT/PDGFR*A, trajanja dopolnilnega zdravljenja, mesta primarnega tumorja, velikosti primarnega tumorja, stopnje mitoz (visoka stopnja mitoz vodi v krajši preživetje brez bolezni (ang. *disease free survival* – DFS)) in spola (ženski spol je pozitiven neodvisni prognostični dejavnik daljšega preživetja brez napredovanja bolezni (ang. *progression free survival* – PFS)) in celokupnega preživetja (OS).

Glede na že znane podatke, da daljši čas dopolnilnega zdravljenja z imatinibom vodi v daljša preživetja, se postavlja vprašanje še daljšega dopolnilnega zdravljenja z imatinibom. Trenutno potekata dve klinični raziskavi faze III, ki primerjata tri leta proti petim letom dopolnilnega zdravljenja z imatinibom in tri leta proti šestim letom dopolnilnega zdravljenja z imatinibom pri GIST z visokim tveganjem za ponovitev bolezni in z na imatinib občutljivimi mutacijami *KIT/PDGFR*A (NCT02413736 in NCT02260505). Objavljeni so bili že vmesni rezultati klinične raziskave IMADGIST (tri leta proti šestim letom dopolnilnega zdravljenja z imatinibom pri GIST z visokim tveganjem za ponovitev bolezni), ki so pokazali dobrobit DFS, v skupini zdravljeni z imatinibom šest let, vendar tudi z več sopojavi.

Priporočeno trajanje standardnega dopolnilnega zdravljenja visokorizičnega GIST zaenkrat ostaja tri leta.

1.2. Razsejana bolezen

Namen sistemskega zdravljenja razsejanega GIST s *KIT/PDGFR*A mutacijo z imatinibom je podaljšanje preživetja ob dobri kvaliteti življenja. Začetni odmerek imatiniba je 400 mg/d, razen pri bolnikih, za katere že vemo, da je osnovna gonilna sprememba bolezni mutacija *KIT* ekson 9. Pri teh bolnikih zdravljenje pričnemo z višjim odmerkom, 800 mg/d. Večinoma bomo z odmerkom 400 mg/d dosegli do 5 % popolnih odgovorov, od 40–68 % delnih odgovorov in 14–32 % stabilne bolezni ter PFS okoli 40 mesecev.

Obstajajo izjeme, ki tako dobrih odgovorov na zdravljenje z imatinibom ne dosegajo – nekateri bolniki s *KIT* ekson 11 mutacijo in polimorfizmom genov za presnovo imatiniba (s čimer se zmanjša metabolna kapaciteta), bolniki s *KIT* ekson 9 mutacijo, bolniki brez mutacij *KIT/PDGFR*A (WT GIST) in bolniki s primarno odpornostjo na imatinib, še posebej z mutacijo *PDGFR*A D842V in mutacijo *KIT* D816V. Pri bolnikih s *KIT* ekson 9 mutacijo na imatinibu v odmerku 400 mg/d je PFS le 12,6 do 16,7 meseca. Zvišan odmerek imatiniba (800 mg/d) je pri teh bolnikih dokazano bolj učinkovit z objektivnim odgovorom (ang. *objective response rate* – ORR) 47 proti 21 % in PFS razmerjem tveganj (HR) 0,57 ($p = 0,017$), vendar brez podaljšanja OS.

Bolniki s *KIT/PDGFR*A WT GIST ne odgovorijo na zdravljenje z imatinibom, saj ni tarče, na katero bi se vezalo tarčno zdravilo imatinib.

Primarna odpornost na imatinib je značilnost GIST s *PDGFR*A D842V mutacijo in homologno mutacijo *KIT* D816V. Objavljeni so bili zelo dobri rezultati zdravljenja z avapritinibom v odmerku 300 mg/d pri teh bolnikih v prvem redu sistemskega zdravljenja, z ORR 89 % (od tega 8 % popolnih odgovorov in 82 % delnih odgovorov), srednji čas trajanja odgovora ni bil dosežen. Avapritinib tako predstavlja standardno sistemsko zdravljenje prvega reda za te redke bolnike.

1.3. Napredovanje bolezni na imatinibu pri GIST z mutacijami *KIT* ali *PDGFR*A

Pojav sekundarnih mutacij je najpogostejši vzrok napredovanja bolezni. Te so posledica evlucijskega selekcijskega pritiska med zdravljenjem z imatinibom. Pojavijo se pri 85 do 90 % bolnikov, srednji čas do pojava sekundarnih mutacij in s tem napredovanja bolezni je od 20 do 24 mesecev. Sekundarne mutacije povzročijo nastanek spremenjene strukture RTK. Posledično imatinib ni več učinkovit, saj ni več optimalne vezave imatiniba in s tem zavore RTK *KIT/PDGFR*A. Kontinuirana aktivacija RTK *KIT/PDGFR*A se ponovno vzpostavi in bolezen napreduje. V redni klinični praksi ob napredovanju bolezni ne dokazujemo mehanizma odpornosti na molekularnem nivoju zaradi heterogenosti mutacij.

V kolikor je napredovanje bolezni omejeno (fokalno napredovanje bolezni) in je preostala bolezen še vedno pod nadzorom s tarčnim zdravilom, bolnika zdravimo z lokalnim radikalnim zdravljenjem (kirurška odstranitev, obsevanje, ...). Če lokalno radikalno zdravljenje ni možno, zdravimo z večtarčnimi TKI.

Odgovor na sistemsko zdravljenje s TKI v vseh naslednji redih zdravljenja ni enoznačen. Odvisen je od mehanizma odpornosti in učinkovitosti TKI, ki ga uporabimo.

V priporočilih so trenutno priporočeni trije večtarčni TKI (sunitinib, regorafenib in ripretinib), v literaturi pa so objavljeni podatki tudi o učinkovitosti drugih večtarčnih TKI (klinične raziskave učinkovitosti sorafeniba, dovitiniba, masitiniba, ponatiniba, nilotiniba, pazopaniba), vendar nobeno od teh zdravil ne preseže šestmesečnega PFS kot meje za učinkovitost zdravljenja.

Sunitinib je v randomizirani klinični raziskavi (RKR) faze III pokazal zmerno učinkovitost po napredovanju na imatinib pri razsejanem GIST s pomembno daljšim PFS – 27,3 tedne proti 6,4 tedna v primerjavi s placebom (PFS HR 0,33; $p < 0,0001$). V RKR faze III je regorafenib po zdravljenju z imatinibom in sunitinibom podaljšal srednje PFS v primerjavi s placebom (4,8 meseca proti 0,9 meseca; HR 0,27; $p < 0,0001$). V RKR faze III je ripretinib po zdravljenju z imatinibom, sunitinibom in regorafenibom podaljšal srednje PFS v primerjavi s placebom (6,3 meseca proti 1,0 mesecu; HR 0,15; $p < 0,0001$).

2. Razsejan GIST brez mutacij *KIT/PDGFR*A (WT GIST)

2.1. GIST brez mutacij *KIT/PDGFR*A in z okvarjenim sukcinatno dehidrogenaznim (SDH) kompleksom
GIST z okvarjenim SDH kompleksom ne odgovori na zdravljenje z imatinibom, glede na mehanizem onkogeneze pa je občutljiv na večtarčne TKI, ki so potentni zaviralci angiogeneze (npr. sunitinib, regorafenib, pazopanib). Linsitinib, zaviralec IGF1R, je le zmerno učinkovit pri teh bolnikih. Temozolomid je v predkliničnih raziskavah na modelih GIST z okvarjenim SDH kompleksom povzročil poškodbe DNK in sprožil apoptozo tumorskih celic. Prvi rezultati devetih bolnikov, vključenih v klinično raziskavo faze II s temozolomidom, so pokazali 22,2 % ORR pri šestih mesecih. Bolnike, pri katerih potrdimo GIST z okvarjenim SDH kompleksom, je potrebno napotiti v ambulanto za genetsko svetovanje.

2.2. GIST brez mutacij *KIT/PDGFR*A in z mutacijami *NF1*

Imatinib pri bolnikih z mutacijami *NF1* ni učinkovit in trenutno še ni na voljo nobenega učinkovitega sistemskega zdravljenja za GIST v sklopu NF 1.

Bolnike, pri katerih potrdimo GIST z mutacijo *NF1*, je potrebno napotiti v ambulanto za genetsko svetovanje.

2.3. GIST brez mutacij *KIT/PDGFR*A in z mutacijo *BRAF*

GIST z mutacijo *BRAF* V600E ni občutljiv na zdravljenje z imatinibom ali sunitinibom, opisan pa je uspešen primer zdravljenja z regorafenibom. Zdravljenje z dabrafenibom (*BRAF* zaviralec) s trametinibom ali brez trametiniba (*MEK* zaviralec) se je izkazalo kot uspešno agnostično zdravljenje pri razsejanih solidnih rakih s potrjeno *BRAF* V600E mutacijo. To zdravljenje je odobreno kot tumor agnostično zdravljenje s strani Ameriškega urada za hrano in zdravila (FDA), ne pa tudi s strani Evropske agencije za zdravila (EMA). Opisan je primer uspešnega zdravljenja razsejanega GIST s prisotno *BRAF* V600E le z *BRAF* zaviralcem dabrafenibom, ne pa s kombinacijo z *MEK* zaviralcem (trametinib). Podatkov glede dopolnilnega zdravljenja z zaviralci *BRAF/MEK* ni, dopolnilnega zdravljenja se zato ne priporoča. Na novo so bile opisane tudi *BRAF* preureditve (*PRKAR1B-BRAF*), katerih klinični pomen ni znan.

2.4. GIST brez mutacij *KIT/PDGFR*A in s preureditvijo *NTRK*

Pri GIST sta bili do sedaj opisani preureditvi *ETV6-NTRK3* in *LMNA-NTRK1*. GIST s preureditvami *NTRK* ne odgovorijo na zdravljenje z imatinibom ali sunitinibom. GIST s preureditvami *NTRK* odgovorijo na zdravljenje z zaviralci *NTRK* (larotrektrinib in entrektinib). Skupna analiza treh kliničnih raziskav učinkovitosti in varnosti larotrektriniba faze I in II je vključila štiri bolnike z razsejanim GIST in preureditvijo *NTRK*; vsi štirje bolniki, zdravljeni z larotrektrinibom, so imeli objektivni odgovor na zdravljenje. Prav tako so bili poročani trije bolniki z razsejanim GIST in preureditvijo *ETV6-NTRK3*, zdravljeni z larotrektrinibom, ki so vsi odgovorili na zdravljenje, eden celo s popolnim odgovorom. V skupno analizo treh kliničnih raziskav učinkovitosti in varnosti entrektiniba faze I in II so vključili enega bolnika z razsejanim GIST, učinkovitost ni bila poročana.

Zaključek

Odkritje imatiniba, TKI, usmerjenega proti RTK KIT/PDGFR in ostalih multitarčnih TKI, so v zadnjih dveh desetletjih korenito spremenili zdravljenje GIST. Z nedavno odobritvijo ripretiniba (v četrtem redu zdravljenja) smo dobili dodatno možnost zdravljenja bolnikov z razsejano boleznijo. Avapritinib, odobren za GIST z mutacijo *PDGFR* D842V, je razrešil problem primarne odpornosti na imatinib pri teh bolnikih. Uspeh teh dveh novih TKI je poleg nove učinkovite možnosti zdravljenja napredovalega GIST osvetlil še vsaj dve pomembni dejstvi. Prvič, odobritev avapritiniba za določen tip mutacije *PDGFR* odraža izreden pomen določitve molekularnega profila v klinični praksi. Drugič, zdravljenje po napredovanju bolezni po ripretinibu ostaja neizpolnjena medicinska potreba. Opozoriti velja, da so sunitinib, regorafenib in ripretinib pokazali le omejen objektivni odgovor na zdravljenje (<10 %) z večinoma stabilno boleznijo, kar kaže na pomanjkanje sposobnosti apoptoze pri vseh naslednjih TKI po odpornosti na imatinib. V fazi kliničnih preskušanj so novi TKI, bispecifična protitelesa ter imunoterapija. Za doseg najboljših izhodov zdravljenja GIST je nujen multidisciplinarni timski pristop, pri katerem se sistemsko zdravljenje prepleta s kirurškim zdravljenjem in ostalimi lokalnimi terapijami, tako pri omejeni, kot razsejani bolezni.

Literatura

1. Network NCC: NCCN guidelines. In: NCCN guidelines GIST v2.2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., <https://www.nccn.org>, 2024.
2. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(1):20–33.
3. Unk M, Jezeršek Novaković B, Novaković S. Molecular mechanisms of gastrointestinal stromal tumors and their impact on systemic therapy decision. *Cancers (Basel).* 2023 Mar ;15(5):1498.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1466–78.
5. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hermes B, Schütte J, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs. 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: An analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA Oncol.* 2020;6:1241–6.
6. Serrano C, Mariño-Enríquez A, Tao DL, Ketzer J, Eilers G, Zhu M, et al. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer.* 2019;120:612–20.
7. Klug LR, Khosroyani HM, Kent JD, Heinrich MC. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:328–41.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S SARKOMI KOSTI

Rok Devjak

Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Sarkomi kosti so redki in predstavljajo le 0,2 % vseh diagnosticiranih rakov. Incidenca je višja pri otrocih in mladostnikih, vendar so sarkomi kosti v tej kohorti še vedno pogostejši od benignih tumorjev kosti. Hondrosarkom, osteosarkom in Ewingov sarkom so najpogostejši sarkomi kosti v vseh starostnih skupinah. Pri primarnih sarkomih kosti se učinkovitost kemoterapije razlikuje glede na histološki tip. Prognoza je slaba pri bolnikih z osteosarkomom ali Ewingovim sarkomom, če se izvede operacija brez predoperativne kemoterapije. Ob napredku v onkološki kirurgiji, internistični onkologiji in radioterapiji so v zadnjih desetletjih pri bolnikih s temi boleznimi opazili nekaj pomembnih pozitivnih sprememb v celokupnem preživetju. Ker so primarni maligni tumorji kosti redki raki in je zdravljenje kompleksno, morata obravnava in zdravljenje potekati v referenčnem centru. V Sloveniji je to Ortopedska klinina UKC Ljubljana, v sodelovanju z Onkološkim inštitutom Ljubljana. Prispevek povzema sistemsko zdravljenje pri sarkomih kosti.

Ključne besede: sarkomi kosti, hondrosarkom, osteosarkom, Ewingov sarkom

Uvod

Sarkomi kosti so redki in predstavljajo le 0,2 % vseh malignomov (1). Starostno standardizirana stopnja incidence za vse maligne bolezni kosti in sklepov je 0,9 primerov/100.000 oseb letno. Zato ti bolniki potrebujejo optimalno zdravljenje. Najpogostejši sarkomi kosti so hondrosarkom, osteosarkom in Ewingov sarkom (ES). So zelo agresivni, povzročajo znatno obolevnost in umrljivost, njihovo zdravljenje pa je izjemno zahtevno. Sarkome kosti lahko najdemo v vseh starostnih skupinah, vendar pa je v mnogih primerih mogoče opaziti povezavo med bolnikovo starostjo ter specifično lokacijo in vrsto tumorja. Glede na starostno porazdelitev se sarkomi kosti pojavljajo v dveh vrhovih. Prvi vrh je v starostni skupini od 10–20 let, drugi vrh pa v sedmem desetletju življenja. Zanimivo je, da so v prvem vrhu od sarkomov v kosteh bolj pogosti benigni tumorji kosti, v drugem vrhu pa kostni zasevki. Najpogosteje se nahajajo v medenici, aksialnem skeletu in dolgih kosteh, zelo redko prizadenejo majhne kosti rok in stopal (2). Ker je pojavnost kostnih sarkomov tako redka je priporočljivo, da so primeri registrirani in obravnavani v sklopu mednarodnih raziskav. Prispevek predstavlja trenutni pristop k sistemskemu zdravljenju bolnikov s sarkomi kosti.

Sistemsko zdravljenje

Kemoterapija (KT) pri sarkomih kosti se običajno izvaja predoperativno. To omogoča zamejitev tumorja pred resekcijo in natančno histološko oceno odziva tumorja na KT, ko je tumor odstranjen. Moškim bolnikom v rodni dobi se lahko ponudi shranjevanje semenske tekočine. O možnostih razmnoževanja bolnic se je treba pred zdravljenjem pogovoriti s strokovnjakom za plodnost.

1. Osteosarkom

Je drugi najpogostejši sarkom kosti. Predstavlja 10 % vseh solidnih malignih tumorjev v adolescenci. Histološko ločimo več tipov osteosarkoma, najpogostejši je konvencionalni tip, ostali so redkejši. Običajno prizadene metafize dolgih kosti.

Neželeni prognostični dejavniki pri konvencionalnem osteosarkomu so primarni zasevki, mesto tumorja v aksialnem skeletu ali proksimalnem delu uda, velik volumen tumorja, povišana vrednost AF ali LDH v serumu in višja starost [III, B] (3).

Kurativno zdravljenje osteosarkoma visokega gradusa je sestavljeno iz KT in operacije [II, A]. V primerjavi s samim kirurškim posegom multimodalno zdravljenje s KT in operacijo lokaliziranega osteosarkoma visokega gradusa poveča verjetnost preživetja brez bolezni (DFS) iz < 20 % na > 60 %. Na splošno se KT daje pred operacijo in po njej. Čeprav ni dokazov, da dajanje predoperativne KT izboljša preživetje, pa omogoča oceno histološkega odgovora na predoperativno KT, ki napoveduje preživetje (3).

Doksorubicin, cisplatin, visokodozni metotreksat (HD-MTX) in ifosfamid imajo protitumorsko delovanje pri osteosarkomu [I, A] (4–7). Režim doksorubicin/cisplatin/HD-MTX (MAP) se najpogosteje uporablja kot prva linija KT pri otrocih in mlajših odraslih (4–6). Visokodozni metotreksat (HD-MTX) je lahko tvegan oz. povezan z več neželenimi učinki pri odraslih (7, 8). Pri bolnikih starejših od 40 let prihajajo v poštev režimi brez MTX, alternativa pa so režimi, ki združujejo doksorubicin, cisplatin in potencialno ifosfamid (4–6, 9).

Večina trenutnih protokolov za lokalizirano bolezen vključuje predoperativno KT, da se olajša lokalno kirurško zdravljenje in omogoči ocena histološkega odziva, čeprav ni dokazov, ki bi podpirali spremembo protokola KT samo na podlagi histološkega odziva (4–6, 9).

Bolnike s primarno razsejanim osteosarkomom je mogoče zdraviti s kurativnim namenom po enakih načelih, kot se uporabljajo pri nerazsejani bolezni. Retrospektivni podatki kažejo, da obstajajo podskupine bolnikov, ki imajo lahko zelo podobno prognozo kot pri lokalizirani bolezni, pod pogojem, da je mogoče kirurško odstraniti vse znane zasevke [III, B] (10).

Pri izbiri naslednjih linij zdravljenja se lahko upošteva predhodni DFS in vrsta KT, ki je bila predhodno uporabljena (pogosto vključuje ifosfamid ali ciklofosfamid, po možnosti v povezavi z etopozidom in/ali karboplatinom [III, B] ter drugimi aktivnimi zdravili, vključno z gemcitabinom in docetakselom [IV, C]) (42). Na voljo so tudi podatki o uporabi kabozantiniba in regorafeniba v tej skupini bolnikov (11–13).

Na splošno je kljub zdravljenju z drugim redom sistemskega zdravljenja prognoza ob ponovitvi bolezni ostala slaba, s 5-letno stopnjo preživetja po ponovitvi < 20 % (10, 14).

2. Ewingov sarkom

Je drugi najpogostejši primarni maligni tumor kosti pri adolescentih. Srednja starost ob diagnozi je 15 let, vendar se lahko pojavlja pri vseh starostih. Najpogosteje vznikne v dolgih kosteh, medenici, rebrih in hrbtenici. Zanj je značilna translokacija gena EWSR1 in izjemoma FUS, z različnimi partnerskimi geni. Poleg ES se v kosti redko pojavljajo tudi drugi drobnocelični okroglocelični sarkomi (podobni ES), z drugimi translokacijami (najpogosteje CIC-DUX), ki jih je treba ločiti od ES, saj se od njega razlikujejo med drugim po odzivu na zdravljenje.

Razsejana bolezen ob postavitvi diagnoze je najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja. Ob postavitvi diagnoze jo odkrijemo pri približno 25 % bolnikov. Multipli kostni zasevki so prognostično slabši kot pljučni/plevralni zasevki (15, 16). Drugi neugodni prognostični dejavniki so volumen tumorja, raven LDH, aksialna lokalizacija, višja starost (> 15 let), slab histološki odziv na predoperativno KT in nepopolna operacija na primarnem mestu ali brez nje (15).

Trenutno priporočenimi protokoli zdravljenja imajo pri bolnikih z ES podobne rezultate, neodvisno od vrste genske fuzije (15, 16). Brez sistemskega zdravljenja je bilo v arhaičnih serijah bolnikov 5-letno preživetje < 10 %. S trenutno priporočenimi multimodalnimi pristopi, vključno s KT, je 5-letno preživetje približno 60–75 % pri lokalizirani oz. 20–40 % pri razsejani bolezni, odvisno od mesta zasevkov in obremenitve tumorja.

Režimi z več učinkovinami, vključno z vinkristinom (V), doksorubicinom (D), ciklofosfamidom (C)/ifosfamidom (I) in etopozidom (E), so dokazali delovanje pri ES (17–19). V nedavni veliki, randomizirani raziskavi, ki je vključevala bolnike z lokalizirano ali razsejano boleznijo, stare od 5–50 let, so primerjali evropski režim indukcije VIDE in konsolidacije VAI ali VAC (V, aktinomycin D in I ali C) z ameriškim režimom indukcije stisnjene VDC/IE in konsolidacije IE/VC. Intervalno stisnjen režim VDC/IE je pokazal superiornost pred VIDE tako pri preživetju brez dogodkov kot OS, s podobno toksičnostjo in je trenutno prednostna prva linija zdravljenja pri ES [I, B] (20).

Uporaba visokih odmerkov KT s povečanim odmerkom alkilirajočega sredstva in avtologno transplantacijo matičnih krvnih celic je pritegnila veliko pozornosti v zdravljenju ES od sedemdesetih let prejšnjega stoletja. Rezultati randomiziranih raziskav z busulfanom in melfalanom (BuMel) so pokazali, da ima ta pristop prednost pri preživetju bolnikov s slabim odzivom na indukcijsko KT VIDE in/ali volumnom tumorja > 200 ml [II, A] (21).

Recidivantni ES z oddaljenimi zasevki je neozdravljiva bolezen. Sistemsko zdravljenje ob ponovitvi vključuje različne režime KT: alkilirajoča sredstva (ciklofosfamid in ifosfamid) v kombinaciji z zaviralci topoizomerase (etopozid in topotekan), irinotekan s temozolomidom, gemcitabinom in docetakselom, visokimi odmerki ifosfamida ali karboplatina z etopozidom [III, B] (22, 23) Na voljo so tudi podatki o uporabi kabozantiniba in regorafeniba v tej skupini bolnikov.

Za izbrane bolnike z (dolгим) intervalom brez bolezni ≥ 2 leti, ki so dosegli popolno remisijo s sistemskim zdravljenjem in/ali operacijo, lahko pride v poštev konsolidacija z visokodozno KT [V, C].

3. Hondrosarkom

Hondrosarkom je najpogostejši primarni maligni tumor kosti in postaja pogostejši s starostjo. Približno 80 % primerov je diagnosticiranih po 40. letu starosti. Najpogostejša primarna mesta so dolge kosti, zlasti na spodnjih udih, sledijo medenica in rebra (24).

Diagnoza hondrosarkoma temelji na morfolologiji. Najpogostejši je konvencionalni hondrosarkom, drugi tipi so redki. Približno 50 % centralnih hondrosarkomov nosi mutacije IDH1 ali IDH2, vendar molekularna analiza ni potrebna rutinsko (25). Mezenhimalni hondrosarkom (MCS) je označen s prisotnostjo zelo specifične genske fuzije med HEY1 in NCOA2 (26).

Prognostična dejavnika pri konvencionalnem hondrosarkomu sta histološki gradus in aksialno primarno mesto tumorja (27).

Dediferenciran hondrosarkom (DCS) in MCS sta bolj občutljiva na KT (28, 29). Bolnike z lokaliziranim MCS se običajno zdravi s predoperativno/pooperativno KT, ki združuje antracikline in alkilirajoča sredstva [IV, C]. Predoperativna/pooperativna KT prihaja v poštev tudi pri lokaliziranem DCS [V, C].

Neresektabilen, lokalno napredoval in metastatski hondrosarkom visokega gradusa imajo slabo prognozo (29). Pri bolnikih z oligometastatsko, resektabilno pljučno boleznijo pride v poštev operacija, RT ali lokalna ablacija, zlasti pri konvencionalnem hondrosarkomu [V, C]. Pri bolnikih z obsežno razsejano boleznijo ima KT omejeno korist, z večjim odzivom pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano terapijo na osnovi antraciklinov in tistih z DCS ali MCS. V naslednjih linijah prihajata v poštev gemcitabin in docetaksel (30), pri MCS lahko trabektedin [V, C] (31), na voljo pa so tudi podatki o pazopanibu, imunoterapiji (pembrolizumab, ipilimumab-nivololumab) in zaviralcih mutantnega IDH1 (ivosidenib).

4. Hordom

Hordom izhaja iz notohordalnih elementov v hrbtenici (križnica 50 %, gibljiva hrbtenica 20 %) in v lobanjskem dnu (30 %). Ekstraskeletni primeri so izjemno redki. Povprečna starost ob diagnozi je 60 let, vendar lahko hordom lobanjskega dna prizadene tudi mlajšo populacijo, vključno z otroki in mladostniki. Več kot 40 % bolnikov s hordomom razvije zasevke, običajno pozno v poteku bolezni in večinoma po lokalnem recidivu.

V okviru sistemskega zdravljenja prihaja v poštev imatinib mesilat v monoterapiji, podatki pa so na voljo tudi za kombinacijo s cisplatinom ali sirolimusom. Smiselno je opraviti tudi EGFR testiranje, saj so nekateri hordomi mutirani.

5. Gigantocelularni tumor kosti

Gigantocelularni tumor kosti (GCTB) je lokalno agresiven, redko metastatski tumor, ki običajno prizadene konce dolgih kosti, vendar se pojavi tudi v aksialnem skeletu, zlasti križnici ali telesih vretenc. Denosumab, človeško monoklonsko protitelo proti aktivatorju receptorjev jedrnega faktorja kapa B (RANK ligand oz. RANK-L), za katerega je znano, da je prekomerno izražen pri GCTB, je standardno zdravljenje neresektabilnega ali razsejanega GCTB [III, A] (32–34). Vse več je dokazov, da je operacijo, če se denosumab uporablja predoperativno in pred kiretažo, najbolje izvesti po nekaj mesecih zdravljenja, čeprav najprimernejše trajanje predoperativnega zdravljenja še ni bilo ugotovljeno [V, C] (32, 33). Optimalen raspored in trajanje zdravljenja z denosumabom pri razsejanem ali kirurško nerešljivem GCTB prav tako ni opredeljen, možni dolgoročni stranski učinki pa so še vedno večinoma neznani. Predhodni dokazi kažejo, da prekinitvi zdravljenja z denosumabom lahko sledi napredovanje bolezni. Spremljati je treba morebitne stranske učinke zdravila (osteonekroza čeljusti (ONJ) in atipični zlomi). ONČ je redek, a resen neželeni učinek denosumaba, ki omejuje zdravljenje. Razmisliti je potrebno o ponovni uvedbi denosumaba pri bolnikih s progresivno napredovalim GCTB po razrešitvi ONJ [IV, C] (34). Sistemske zdravljenje pri razsejanem GCTB, neodzivnem na denosumab, mora slediti protokolom za osteosarkom (35).

Zaključek

Sarkomi kosti so heterogena skupina bolezni, ki so večinoma predstavljeni s hondrosarkomom, osteosarkomom in Ewingovim sarkomom. Zdravljenje je multimodalno in mora biti opravljeno v ustreznem centru. Sistemske zdravljenje še vedno temelji na KT protokolih, ki so večinoma perioperativni. V kontekstu zdravljenja razsejane bolezni so na voljo tudi druga zdravila, večinoma iz skupine tirozin kinaznih inhibitorjev.

Literatura

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9–29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.
2. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):203–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8000997>.
3. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019;109:36–50.
4. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1396–408.
5. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(2):407–14.
6. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8845–52.
7. Bajpai J, Chandrasekharan A, Talreja V, Simha V, Chandrakanth MV, Rekhi B, et al. Outcomes in non-metastatic treatment naive extremity osteosarcoma patients treated with a novel non-high dose methotrexate-based, dose-dense combination chemotherapy regimen ‘OGS-12’. *Eur J Cancer.* 2017;85:49–58.
8. Piperno-Neumann S, Ray-Coquard I, Occean BV, Laurence V, Cupissol D, Perrin C, et al. Results of APIAI based regimen in osteosarcoma adult patients included in the French OS2006/Sarcome-09 study. *Int J Cancer.* 2020;146(2):413–23.
9. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, et al. EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori.* 2018;104(1):30–6.
10. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):710–5.
11. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, Penel N, Piperno-Neumann S, Bompas E, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):446–55.
12. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a noncomparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):120–33.
13. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1424–31.
14. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011–8.
15. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing’s tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing’s Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3108–14.
16. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, Cozic N, van den Berg H, Bhadri V, et al. High-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy and lung radiation in Ewing Sarcoma with pulmonary metastases: results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3192–202.
17. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):168–77.

18. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4148–54.
19. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority EuroE-WING99-R1 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2440–8.
20. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, Gaspar N, Laurence V, Martin-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):11500.
21. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N. G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3110–9.
22. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, Stalls E, Berta M, Balladelli A, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(5):581–4.
23. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(6):795–800.
24. Amadeo B, Penel N, Coindre JM, Ray-Coquard I, Ligier K, Delafosse P, et al. Incidence and time trends of sarcoma (2000-2013): results from the French network of cancer registries (FRANCIM). *BMC Cancer.* 2020;20(1):190.
25. Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol.* 2011;224(3):334–43.
26. Wang L, Motoi T, Khanin R, Olshen A, Mertens F, Bridge J, et al. Identification of a novel, recurrent HEY1-NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012;51(2):127–39.
27. Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, Knosel T, Lindner L, Birkenmaier C, et al. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. *BMC Cancer.* 2018;18(1):849.
28. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, Biau D, Bielack S, Campanacci DA, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):374–81.
29. Italiano A, Mir O, Cioffi A, Palmerini E, Piperno-Neumann S, Perrin C, et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2916–22.
30. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist.* 2012;17(3):321.
31. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):188–93.
32. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1719–29.
33. Hindiskere S, Errani C, Doddarangappa S, Ramaswamy V, Rai M, Chinder PS. Is a short-course of preoperative denosumab as effective as prolonged therapy for giant cell tumor of bone? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(11):2522–33.
34. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1384–90.
35. Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, Maniezzo M, Collini P, Morosi C, et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: A case series analysis and literature review. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000663.
36. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1520–36.

POMEN REFERENČNEGA CENTRA PRI OBRAVNAVI IN ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S SARKOMI MEHKIH TKIV IN KOSTI

Marko Novak

Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Za bolnike s sarkomi mehkih tkiv in kosti je ključna obravnava v referenčnem centru za sarkome, kjer naj potekata diagnostika in zdravljenje. Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) v Sloveniji edini izpolnjuje pogoje referenčnega centra za sarkome. Ortopedska klinika UKC Ljubljana je ob sodelovanju z OIL referenčni center za bolnike s sarkomi kosti. Bolniki s tumorjem sumljivim za sarkom mehkih tkiv bodo imeli najboljše možnosti za ozdravitev in čim boljšo kakovost življenja po zdravljenju, če bodo brez predhodne operacije napoteni na OIL, v primeru radiološke lezije sumljive za primaren malignen tumor kosti pa, če bodo napoteni na Ortopedsko kliniko UKC v Ljubljano. Odločilno je prvo zdravljenje, zato naj tumor ostane nedotaknjen. Diagnostiko in zdravljenje naj vodi mezenhimski tim na OIL, prvo operacijo pa naj opravi sarkomski kirurg na OIL oziroma onkološki ortoped na Ortopedski kliniki, član mezenhimskega tima OIL. Obravnava bolnikov z GIST-i in bolnic z ginekološkimi sarkomi ni zajeta v tem prispevku.

Ključne besede: sarkomi, referenčni center, multidisciplinarni tim, diagnostika, zdravljenje

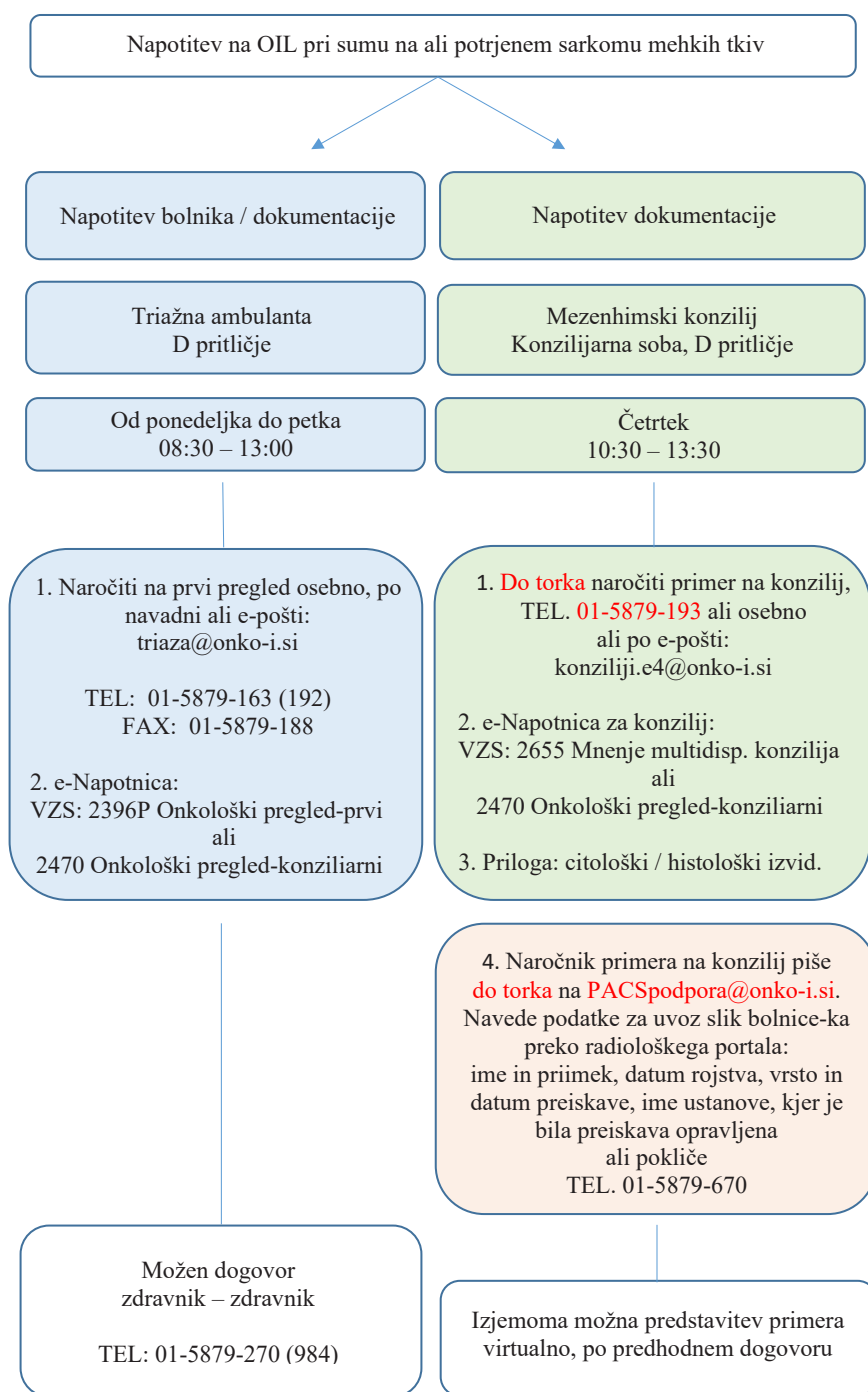
Uvod

Sarkomi pri odraslih predstavljajo manj kot 1 % vseh malignih tumorjev in sodijo med redke rake. Delimo jih na sarkome mehkih tkiv (SMT) in sarkome kosti. So pestra skupina, v kateri poznamo več kot 100 histoloških podtipov. Pojavijo se lahko kjerkoli v telesu, vendar jih polovica zraste na spodnjih udih, tretjina pa v trebuhu, retroperitoneju in medenici (1). Po podatkih Registra raka RS smo imeli v petletnem obdobju 2015–2019 v Sloveniji povprečno 110 novih primerov SMT letno in 8 primerov sarkomov kosti letno. Groba incidenčna stopnja za SMT je v tem obdobju znašala 5,3/100.000 prebivalcev, za sarkome kosti pa 0,3/100.000 prebivalcev. Tumorji mehkih tkiv se kažejo z rastočo bulo in neznačilnimi težavami. Za SMT udov in trupa so sumljivi: povrhnji tumorji, večji od 5 cm; tumorji, ki hitro rastejo in/ali bolijo in vsi globoki tumorji, ne glede na velikost (1). Lahko rastejo počasi, lahko so lokalno agresivni in lokalno recidivirajo, vendar ne zasevajo, lahko pa rastejo hitro in kmalu zasevajo. Retroperitonealne sarkome večinoma odkrijemo s slikovnimi preiskavami, včasih naključno. Tumorji kosti se najpogosteje kažejo z bolečino, oteklino, patološkim zlomom, motnjo gibljivosti ali nevrološkimi izpadi (1).

Glavno besedilo

Referenčni centri za sarkome obstajajo predvsem v Severni Ameriki in Evropi, drugod v svetu so redkost. Na obeh kontinentih živi (le) 17 % svetovne populacije (2). Oskrba v referenčnem centru pomeni številne prednosti: hitrejšo obravnavo bolnikov, optimalno prvo operacijo, multimodalno zdravljenje, nižjo stopnjo lokalnih recidivov in boljše celokupno preživetje. V zahodnem svetu je 5-letno celokupno preživetje bolnikov s sarkomi približno 65 %, v ostalem svetu pa približno

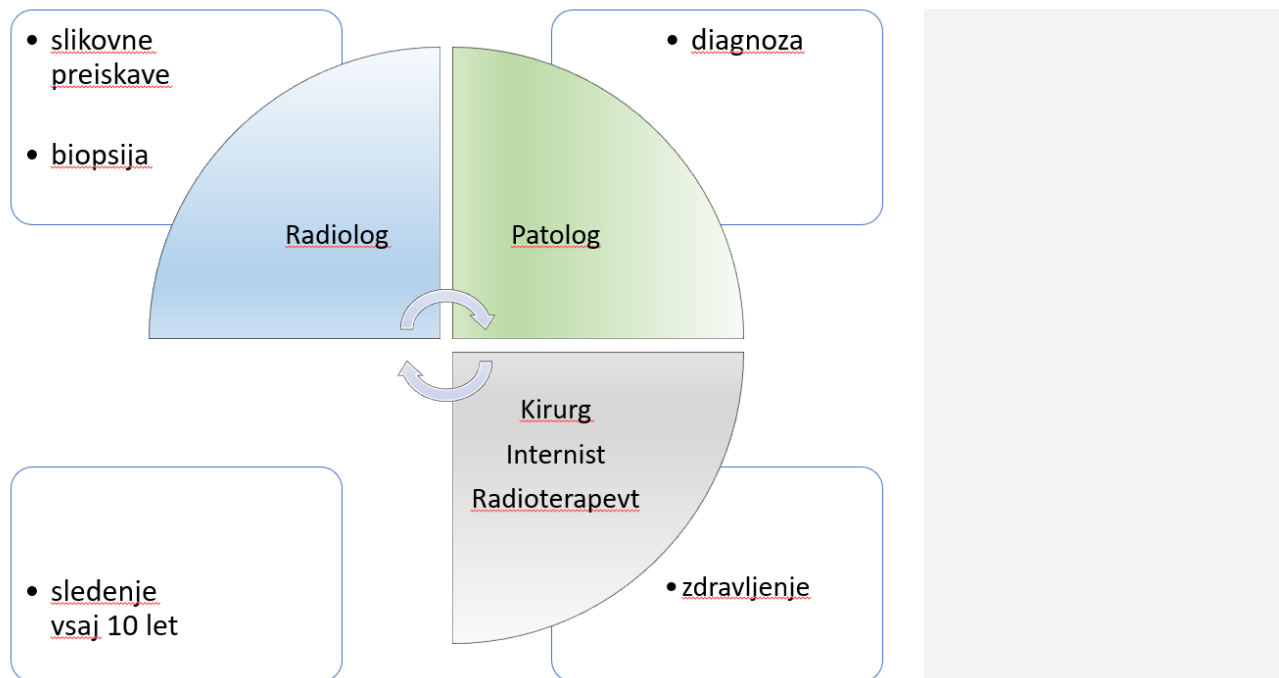
50 % (2). Vsaka država bi morala imeti vsaj en referenčni center za sarkome (3). Referenčni center mora zpolnjevati naslednje pogoje: imeti mora multidisciplinarni tim (MDT) za sarkome, infrastrukturo za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov, obravnavo novih primerov tedensko na multidisciplinarnem konziliju, obravnavo in zdravljenje zadostnega števila primerov letno, beleženje in občasno publiciranje rezultatov zdravljenja, možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, izobraževanja in izpopolnjevanja članov MDT na področju sarkomov in sodelovanja v onkoloških združenjih (1, 4). Izkušnje referenčnega centra so ključni dejavnik za preživetje bolnikov. Pomembna sta število primerov, ki jih MDT letno obravnava in število operacij, ki jih kirurg zaradi sarkomov letno opravi (5). Po kazalnikih za kontrolo kakovosti naj bi v referenčnem centru za sarkome letno obravnavali vsaj 100 primerov, vendar je število obravnav odvisno od regije oziroma države (4, 5), oziroma naj bi sarkomski MDT pokrival populacijo vsaj 2 do 3 milijonov (6). Sarkomski kirurg naj bi letno opravil vsaj 30 operacij zaradi sarkomov (5).



Slika 1. Algoritem napotitve na Onkološki inštitut Ljubljana (OIL).

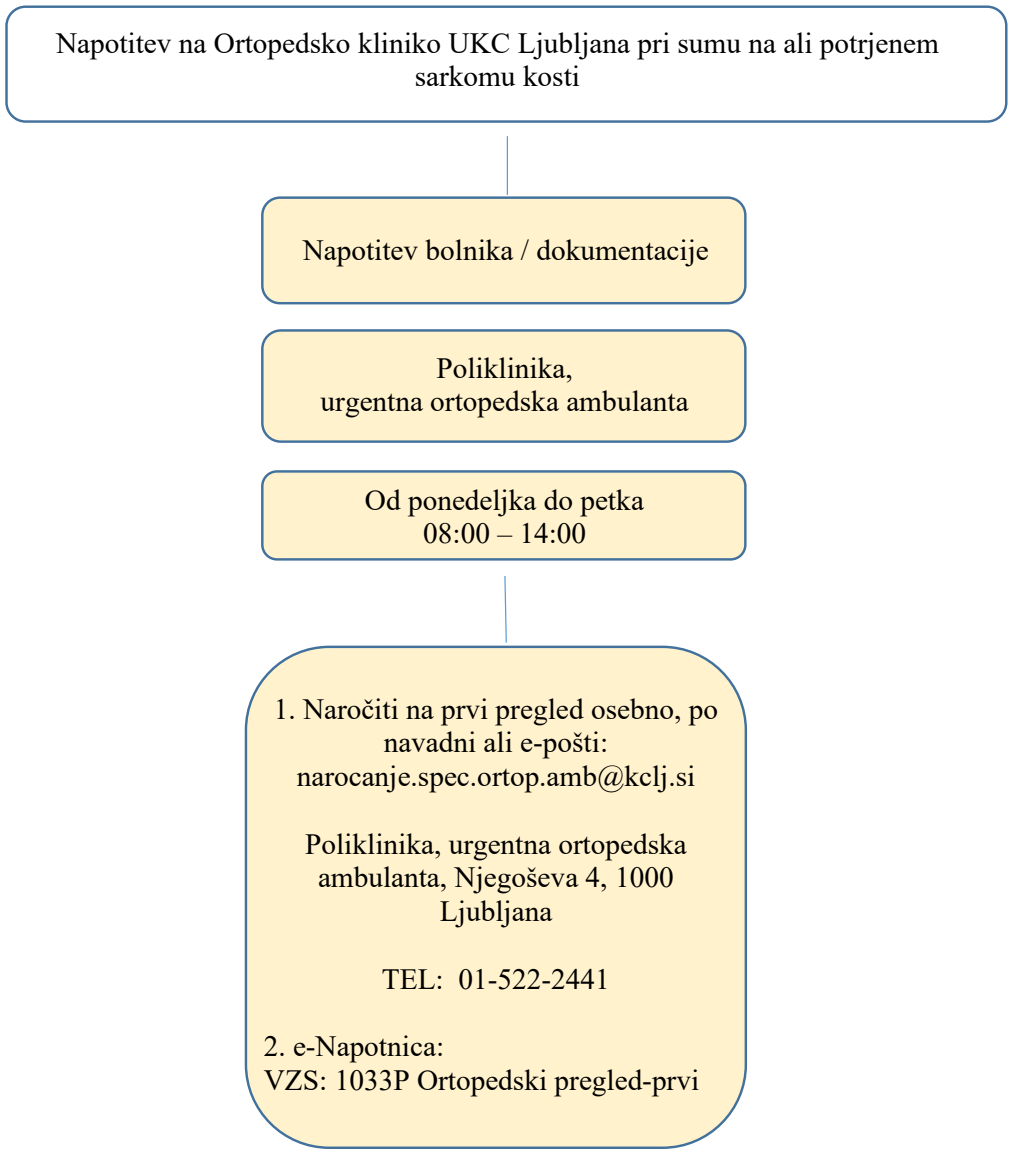
V Sloveniji imamo zaradi majhnega števila prebivalcev le en referenčni center. Bolniki s tumorji mehkih tkiv bodo imeli najboljše možnosti za ozdravitev in čim boljše kakovost življenja po zdravljenju, če bodo ob sumu na SMT brez predhodne operacije napoteni k MDT za sarkome na Onkološki inštitu Ljubljana (OIL) (Slika 1) (1). MDT za sarkome sestavljajo specialisti: radiolog, patolog, onkološki kirurg, internist onkolog in radioterapevt (Slika 2). Ker obravnavamo bolnike z mezenhimskimi tumorji, smo na OIL ta MDT poimenovali mezenhimski tim, ki trenutno vključuje 24 specialistov. Trije smo sarkomski kirurgi, ki letno opravimo 60 do 70 operacij zaradi sarkomov. Po potrebi sodelujemo z oddelkom za klinično genetiko, nuklearno medicino, interventnimi radiologi, specialisti drugih kirurških strok npr. plastiki, urologi, abdominalnimi kirurgi, ginekologi, fizioterapevti, psihoonkologi in paliativnim timom. Dokumentacijo primerov obravnavamo enkrat tedensko na mezenhimskem konziliju.

Na mezenhimskem konziliju želimo obravnavati primere pred pričetkom zdravljenja. Določimo slikovne preiskave za oceno lokalnega stanja tumorja in zamejitev bolezni ter tip/vrsto biopsije za odvzem vzorca iz (primarnega) tumorja, z namenom pridobitve diagnoze. Zaželjena je biopsija z debelo iglo, ki jo opravi radiolog na OIL, član MDT. Patolog, prav tako član MDT, analizira odvzete vzorce in postavi diagnozo. Na konziliju obravnavamo tudi dokumentacijo bolnikov, ki so bili operirani v drugi ustanovi in po postavljeni diagnozi sarkoma napoteni na OIL. Z revizijo preparatov preverimo ustreznost diagnoze in v primeru potrjenega sarkoma določimo potrebne slikovne preiskave. Glede na tip sarkoma in izvide slikovnih preiskav nato na konziliju naredimo načrt zdravljenja (1). Od histološko potrjenega sarkoma do začetka zdravljenja naj ne bi minilo več kot 6 tednov (4). Za kirurško zdravljenje bolnikov s sarkomi na nekaterih lokalizacijah na OIL nimamo možnosti. To velja predvsem za tumorje v prsnem košu in ORL področju. V teh primerih kirurški del zdravljenja opravijo drugi specialisti: torakalni kirurg, kardiokirurg oziroma maksilofacialni kirurg.



Slika 2. Člani multidisciplinarnega tima za sarkome in njihova vloga v timu.

Ob sumu na sarkom kosti je potrebna napotitev bolnikov na Ortopedsko kliniko UKC Ljubljana (1). Tam bodo opravljene slikovne preiskave in vrtalna biopsija tumorja, primer pa nato obravnavan na mezenhimskem konziliju na OIL. Operativno zdravljenje bolnikov s sarkomi kosti opravijo onkološki ortopedi, člani mezenhimskega MDT, če je zdravljenje kombinirano s kemoterapijo in/ali obsevanjem, pa le-to poteka na OIL.



Slika 3. Algoritem napotitve na Ortopedsko kliniko UKC Ljubljana.

Najpomembnejši dejavnik za lokalno ponovitev bolezni in v nekaterih primerih tudi za oddaljene zasevke so kirurški robovi. Če je le možno, naj bo pri prvi operaciji tumor odstranjen v zdravo in v enem kosu ter po možnosti za najmanjšo možno ceno oz. čim boljše ohranjeno funkcijo (1). Na odločitev o obsegu operacije vplivata mesto bolezni in histološki tip sarkoma, kar je dodaten razlog, da naj bodo sarkomske operacije opravljene v referenčnem centru. Tako imajo bolniki največ možnosti za ozdravitev in čim boljše kakovost življenja po zdravljenju.

Zakaj napotiti v referenčni center? Ker gre za zelo redko bolezen, se nanjo pogosto ne pomisli. *Radiologi* retroperitonealne sarkome zaradi njihove redkosti videvajo izjemno redko. Pogosto so ti bolniki napoteni v obravnavo k urologu, največkrat kot lipom ob ledvici. Tudi *patologi* izven referenčnega centra sarkome videvajo redko, kar povečuje možnost nepravilne histološke diagnoze. Posledično pridejo bolniki na zdravljenje v referenčni center pozno in v mnogih primerih že po nepravilno opravljene operaciji. Tudi *kirurgi* imajo s sarkomi redko opravka. Nenačrtovana odstranitev sarkoma (s pozitivnimi kirurškimi robovi) ali drenažna ekscizija tumorja je relativno pogosta, čeprav si tega želimo čim manj. Zaradi teh posegov se poveča možnost lokalne ponovitve in tudi razvoja bolezni, kar močno zmanjša bolnikove možnosti ozdravitve. Možne posledice tovrstnih posegov so kronična krvavitev iz rane/tumorja, okužba rane, pospešena rast tumorja navzven, ki je po takšnem posegu običajno

razpadajoč in krvaveč ter ponavljajoči lokalni recidivi, lahko s posledično amputacijo uda. Zdravljenje je bistveno težje, kot če bi tumor ostal nedotaknjen. Ponovna operacija, opravljena v referenčnem centru je obsežnejša, kot če bi tumor ostal nedotaknjen, včasih je ni možno opraviti, izjemoma pa se zaradi slabo opravljene prve operacije odločamo celo za amputacijo uda. V primeru agresivne vrste sarkoma je bolezen po neustrezni prvi operaciji pogosto usodna, ne glede na to, kako kasneje poteka zdravljenje v referenčnem centru (1). Dodatno zdravljenje z obsevanjem ali kemoterapijo ne nadomesti slabo opravljene (prve) operacije (1). Slednje še kako velja za retroperitonealne, ginekološke in pelvične sarkome.

Kot je poudaril dr. Alessandro Gronchi iz Milana, vodilni strokovnjak za področje sarkomov: »*Referral centers are known to improve all cancer related outcomes, no matter what the frequency of the tumor is.*«

OIL je edini center v Sloveniji, ki je maja 2022 pridobil evropsko akreditacijo s področja onkologije po standardih Evropske organizacija onkoloških inštitutov (ang. *Organisation of European Cancer Institutes – OECI*). Tako je inštitut pridobil naziv OECI Onkološki center (ang. *OECI Cancer Centre*). Gre za program ocenjevanja kakovosti, ki je osredotočen na organizacijo upravljanja, vključevanje in osveščanje bolnikov, multidisciplinarno obravnavo bolnikov, preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka, zdravljenje bolnikov z rakom, raziskovanje, izobraževanje in usposabljanje.

Zaključek

V Sloveniji naj bodo bolniki s tumorjem sumljivim za SMT napoteni na OIL, s kostnimi lezijami, radiološko sumljivimi za primarni tumor kosti pa na Ortopedsko kliniko UKC Ljubljana.

Literatura

1. Novak M. Sarkomi: klinična pot. *Onkologija*. 2019;2:74–8.
2. Wilson R, Reinke D, van Oortmerssen G, Gonzato O, Ott G, Raut CP, et al. What is a sarcoma specialist center? Multidisciplinary research finds an answer. *Cancer*. 2024;16:1857.
3. Kasper B, Lecointe-Artzner E, Wait S, Boldon S, Wilson R, Gronchi A, et al. Working to improve the management of sarcoma patients in Europe: a policy checklist. *BMC Cancer*. 2018;18:424.
4. 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.
5. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V, Gronchi A. Accreditation for centers of sarcoma surgery. *Updates Surg*. 2017;69:1–7.
6. Improving outcomes for people with sarcoma. *Sarcoma CSG Manual*, 2005, p. 57 (NICE) [cited 2024 Aug 6]. Available from: (<https://www.nice.org>).



LILLY – ŽIVETI BOLJE

Ljudje smo od nekdaj vedoželjni, polni upanja in vztrajnosti. Odkritja so naš namen na tem planetu. Od same ustanovitve družbe Lilly je jasno naše poslanstvo in cilj. Po več kot stoletju, skoraj 100 zdravilih in neštetihih novostih, nadaljujemo z iskanjem naslednjega velikega odkritja, ki bo izboljšalo življenje ljudem po svetu.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-LILLY-SI-0092, 9.6.2021

Lilly

