

Strokovni prispevek/Professional article

KIRURGIJA SARKOMOV RETROPERITONEJA

SURGICAL TREATMENT OF THE RETROPERITONEAL SARCOMA

Darja Eržen, Janez Novak, Mojca Senčar

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2002-11-08, sprejeto 2003-01-13; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 53-5

Ključne besede: sarkomi retroperitoneja; onkološki tip operacije; preživetje

Izvleček – Izhodišča. Retroperitonealni sarkomi so bolezen z agresivnim potekom, vzrok smrti je samo lokalna bolezen v 50%, samo razsejana pa le v 25%. Da bi ugotovili, kako kirurško zdravljenje vpliva na potek bolezni, smo opravili retrospektivno analizo.

155 bolnikov s primarnimi retroperitonealnimi sarkomi je bilo operiranih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1975 do 2000. Le 81 bolnikov je bilo operiranih pri nas prvič, preostali so bili prej vsaj enkrat operirani drugje. Od teh je bilo 40 bolnikov operiranih zaradi ostanka bolezni (rezidualni), 31 bolnikov pa že zaradi ponovitve bolezni (recidivni sarkomi). Pri 23 bolnikih je bila bolezen razsejana že ob diagnozi.

Naš pristop k bolezni je bil agresiven, operirali smo recidive in metastaze, če je bilo le mogoče. Operabilnost pri prvi operaciji pri nas je bila 92%. 44 bolnikov je bilo tako operiranih tri- ali večkrat; največje število operacij zaradi sarkoma pri enem bolniku je bilo 9 (2 bolnika). Pri 127 bolnikih je bil v bloku s tumorjem resecirani vsaj še en organ (do 6).

Rezultati. Zapletov je bilo veliko, perioperativna smrtnost je bila 8,4%.

Preživetje je bilo odvisno od onkološkega tipa kirurgije, zaštevov ob diagnozi in stopnji malignosti tumorja.

Zaključki. Le kompletna odstranitev tumorja brez mikroskopskega ostanka in kontaminacije kljub zapletom omogoča bolnikom z retroperitonealnimi sarkomi dolgotrajno preživetje.

Uvod

Sarkomi mehkih tkiv so redke bolezni, saj predstavljajo le 1% vseh solidnih tumorjev. Od tega jih je 10-15% lokaliziranih v retroperitoneju (1). Od vseh tumorjev v retroperitoneju je tretjina do polovica sarkomov mehkih tkiv (2, 4). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo v letu 1998 prijavljenih 19 bolnikov z lokalizacijo raka v peritoneju in retroperitoneju; istega leta je bilo pri nas operiranih 13 bolnikov z retroperitonealnim sarkomom.

Za retroperitonealne sarkome je značilno, da lahko zelo zra- stejo, preden sploh sprožijo kakršne koli simptome. Tipna bula in nejasna bolečina sta lahko prva znaka bolezni (3).

Key words: retroperitoneal sarcomas; oncologic surgery type; survival

Abstract – Background. Retroperitoneal sarcomas are malignant tumors with an aggressive course of disease. Cause of death is local disease in 50% and disseminated disease in only 25%. We made a retrospective analysis of surgical treatment of retroperitoneal sarcomas in order to assess the effect of this treatment modality on the course of the disease.

In the years between 1975 and 2000, 155 patients were surgically treated for primary retroperitoneal sarcoma at the Institute of Oncology in Ljubljana. Only 81 of 155 patients received the first treatment at our Institute, while other patients had been at least once operated on elsewhere before the admission to our Institute. Of these patients, 40 required a second surgery for the residual disease and 31 for recurrence. In 23 patients, metastatic spread was found at diagnosis. Our treatment approach was aggressive. We surgically removed the recurrent sarcomas and metastases wherever accessible. Operability at the first surgical treatment performed at the Institute of Oncology was 92%. Therefore, 44 patients underwent 3 or more surgeries for sarcoma. The highest number of operations performed in one patient was 9 (2 patients). In 127 patients, the tumor block resection involved at least one additional organ (up to 6).

Results. Complications were not sparse; perioperative mortality was 8.4%. The survival depended upon the metastatic spread at diagnosis, tumor grade and oncologic surgery type.

Conclusions. Despite complications, only complete resection without microscopic residual and contamination yields a long-term survival to the patients with retroperitoneal sarcoma.

Potek bolezni je agresiven, vzrok smrti je samo lokalna bolezen v 50%, samo razsejana pa v 25%. Da bi ugotovili, kako kirurško zdravljenje vpliva na potek bolezni, smo opravili retrospektivno analizo.

Prikaz primera

37-letna bolnica je bila operirana zaradi dobro diferenciranega liposarkoma s fokusi dediferenciacije v drugi ustanovi septembra 1986. Odstranjen je bil tumor v bloku z ledvico, v robovih so bile tumorske celice. Pooperativno je dobivala kemoterapijo. Novembra 1991 je bila prvič operirana na Onkološkem inštitutu zaradi recidiva. Opravljena je bila resekcija R0 (kompletna odstranitev tumorja s histološko negativ-

nimi robovi) v bloku z desnim kolonom, suprarenalko, delom jeter in pankreasa. Pooperativno je imela naslednje zaplete: ARDS in flebotromboza na nogi. Zaradi 2. recidiva je bila ponovno operirana maja 1994, narejena resekcija R0 z delom črevesa, duodenuma in seroze jeter. V pooperativnem času je bila operirana zaradi abscesa in krvavitve. Zaradi 3. recidiva je bila operirana junija 1995, tokrat je bil odstanjen tudi zasevek v jetrih. Zaradi 4. recidiva je bila operirana junija 1996, zaradi 5. recidiva je bila operirana julija 1997; tokrat pride do dehiscence anastomoze. Zdravljena je bilo konservativno. Septembra 1999 je bila operirana zaradi 6. recidiva, po tem posegu je bila potrebna operacija zaradi abscesa. Oktobra 2000 je bila operirana zaradi 7. recidiva. Tokrat je bila možna le resekcija R1 (kompletna odstranitev tumorja s histološko pozitivnimi robovi). Dobila je kemoterapijo. Bolnica je umrla aprila 2002.

Preživetje bolnice od začetka bolezni je bilo 187 mesecev, od prve operacije pri nas pa 125 mesecev. 7 operacij zaradi sarkoma je trajalo skupno 69,5 ure.

Bolniki in metode

155 bolnikov je bilo operiranih na kirurškem oddelku Onkološkega inštituta v Ljubljani od 1. 1. 1975 do 31. 12. 2000. Povprečna starost je bila 49 let (4 do 81 let), moških je bilo 62, žensk pa 93. Povprečna opazovalna doba je bila 83 mesecev (3 do 340 mesecev). Tumorji so bili veliki od 3 do 50 cm, povprečno 17 cm. V histološki sliki so prevladovali leiomyosarkomi (51 bolnikov), sledili so liposarkomi (40 bolnikov), maligni schwanomi (17 bolnikov), maligni fibrozni histiocitomi (MFH) in fibromatoze (po 11 bolnikov). Fibromatoze so sicer samo lokalno agresivni tumorji, ki ne dajejo oddaljenih zasevkov, vendar nam je tudi zaradi te bolezni umrl bolnik, zato jih puščamo v skupini. 59 bolnikov je imelo dobro diferenciran tumor (stopnja malignosti 1), 67 je imelo slabo diferenciran tumor (stopnja malignosti 3), 27 bolnikov pa srednje diferenciran (stopnja malignosti 2)

Le 81 bolnikov je bilo pri nas operiranih prvič (nedotaknjeni primarni sarkomi), ostali pa so bili prej operirani v neki drugi ustanovi. Od teh jih je bilo nato pri nas 40 bolnikov operiranih zaradi preostalega dela tumorja (rezidualni), 31 bolnikov pa zaradi ponovitve bolezni (recidivni). 17 bolnikov z recidivnimi sarkomi je bilo prej v drugi ustanovi operiranih najmanj dvakrat. En bolnik je bil pri nas prvič operiran zaradi metastaze.

23 bolnikov je imelo zasevke že ob diagnozi, od preostalih 132 pa jih je 12 imelo zasevke pri prvi operaciji pri nas.

Povprečno trajanje prve operacije pri nas je bilo 6 ur (od 1 ure do 15 ur), povprečna izguba krvi je bila 2665 ml, največ 15000 ml; 72% vseh bolnikov je operiral en operater (soavtor).

Princip kirurškega zdravljenja je bil kot pri vseh sarkomih poskus kompletne odstranitve tumorja z adekvatnim plaščem zdravega tkiva v vseh smereh. Operacije smo tako razdelili glede na onkološki tip na resekcije R0, R1 in R2. Resekcija R0 je kompletne odstranitve tumorja v bloku s plaščem zdravega tkiva in histološko negativnimi robovi. Resekcija R1 je prav tako makroskopsko kompletne resekcije tumorja, le da je patolog v robovih našel tumorske celice. Če je med operacijo prišlo do odprtja in razlita tumorja, je to resekcija R1, čeprav patolog ni našel tumorskih celic v robovih. R2 je makroskopski ostanek tumorja. Pri prvi operaciji bolnikov z lokalizirani sarkomi pri nas je bilo 67 R0, 49 R1 in 16 R2 resekcij. Pri R2 resekcijah je bila pri 9 bolnikih opravljena zmajševalna operacija, pri 7 pa le biopsija.

Da bi dosegli negativne robove, je bilo dostikrat treba reseccirati del trebušne stene, hrbtne mišice, diafragme in pa sosednje organe. Povprečno sta bila pri eni operaciji reseccirana dva organa, največ pa 6 organov. Najpogosteje je bilo reseccirano črevo (76-krat), sledila je ledvica (35-krat), suprarenalka 29-krat, mehur in/ali ureter 25-krat, uterus in jajčniki 24-krat, vranica in pankreas po 20-krat, kost, kot je del medenice ali sa-

kruma, 18-krat, želodec in/ali duodenum 12-krat, žilci, kot so korenine femoralisa ali ishiadikusa, 12-krat, žile, kot so v. cava ali iliaca, 12-krat, jetra 11-krat in prostata 2-krat.

Naš pristop k boleznim je bil agresiven, operirali smo recidive in metastaze, če je bilo le mogoče. Le 61 bolnikov je bilo zaradi sarkoma operiranih le enkrat, vsi ostali so bili večkrat. 49 bolnikov je bilo operiranih 2-krat, 20 bolnikov 3-krat, po 9 bolnikov 4- in 5-krat; 2 bolnika sta bila operirana celo 9-krat. 43 bolnikov je bilo dodatno obsevanih, 52 pa jih je prejelo kemoterapijo.

Statistika

Kot statistične metode smo uporabili krivulje preživetja po Kaplan-Meierju, razlike pa smo izračunali s testom log-rang. Preživetje smo računali od dneva operacije pri nas do smrti oz. zadnje kontrole. Smrt v času neposredno po operaciji smo uvrstili kot smrt zaradi bolezni.

Rezultati

Resektabilnost je bila 92%.

Zapletov je bilo veliko, pojavile so se pri tretjini bolnikov (51). Operacija zaradi zapletov je bila potrebna pri 19 bolnikih. Ob in pooperativna smrtnost je bila 8,4% (13 od 155 bolnikov). Zapletov je bilo več pri vsaki naslednji operaciji, tudi pooperativna smrtnost je bila večja.

Razpr. 1. *Preživetje. R0 resekcija: kompletne resekcije, histološko negativni robovi; R1 resekcija: kompletne resekcije, histološko pozitivni robovi in/ali kontaminacija; R2 resekcija: makroskopski reziduum.*

Table 1. *Survival. R0 resection: complete resection, histologically confirmed negative margins; R1 resection: complete resection, histologically confirmed positive margins and/or contamination; R2 resection: macroscopically confirmed residual disease.*

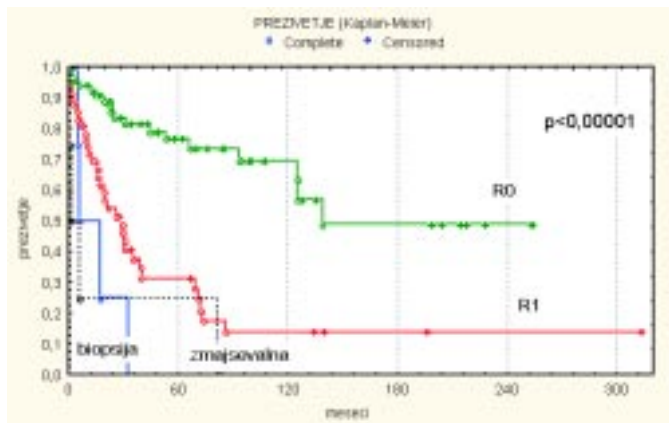
| Tip operacije Type of surgery | Št. bolnikov No. of patients | 5-letno 5-year | 10-letno 10-year | 15 letno 15-year |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| Lokalizirani Local | 132 | 55% | 42% | 29% |
| R0 resekcija R0 resection | 67 | 76% | 70% | 49% |
| R1 resekcija R1 resection | 49 | 32% | 14% | 11% |
| R2 resekcija R2 resection | 16 | 20% | 0% | 0% |
| Diseminirani Disseminated | 23 | 9% | 9% | 9% |

$p(R0 \text{ vs } R1) < 0,00001$

5-letno preživetje bolnikov z zasevki ob diagnozi je bilo 9%. 5-, 10- in 15-letno preživetje bolnikov z lokaliziranimi sarkomi je bilo 55%, 41% in 32%. Vzrok smrti je bil lokalna bolezen v 42%, lokalna bolezen in razsoj v 32%, samo razsoj pa le v 23%. Le en bolnik je umrl zaradi drugih vzrokov (drug carcinom). Dejavniki, ki so vplivali na preživetje, so bili: oddaljeni zasevki ob diagnozi ($p = 0,00027$), stopnja malignosti tumorja ($p = 0,0005$) in onkološki tip operacije ($p < 0,00001$). 5- in 10-letno preživetje pri resekciji R0 je bilo 76% in 70%, pri resekciji R1 pa le 32% in 14% (sl. 1).

Lokalnih relapsov je bilo več pri recidivnih kot pri nedotaknjenih sarkomih ($p = 0,002$). Lokalnih relapsov je bilo po 5 letih 34% pri nedotaknjenih, 42% pri preostalih in kar 78% pri recidivnih sarkomih.

Radioterapija in kemoterapija nista statistično značilno vplivala na preživetje.



Sl. 1. Preživetje glede na onkološki tip operacije.

Figure 1. Survival according to oncologic surgery type.

Razpravljanje

Retroperitonealni sarkomi so bolezen z agresivnim potekom in pogostimi lokalnimi recidivi. Glede na njihovo anatomsko lokalizacijo je kompletna odstranitev dostikrat težka, včasih celo nemogoča. Tako opisujejo resektabilnost v starejših objavljenih serijah 38% do 74% (2), s povprečjem več objavljenih serij 53% (1), v novejših serijah pa je v specializiranih centrih resektabilnost tudi višja – do 88% (6) in 95% (5). V naši seriji je bila resektabilnost 92%. 5-letno preživetje je različno v različnih serijah, odvisno od kompletnosti resekcije. V kombiniranih serijah (1) je 5-letno preživetje po kompletni resekciji 54%, po inkompletni pa 17%. V naši seriji je bilo 5-letno preživetje vseh bolnikov z lokalizirnim sarkomom 55%, bolnikov z resekcijo R0 pa celo 76%. Izkazalo se je za zelo pomembno,

da je bila resekcija opravljena tudi mikroskopsko dokazano v zdravo. 5-letno preživetje bolnikov z resekcijo R1 je bilo le 32%.

Sklepi

Lokalna bolezen je glavni vzrok smrti pri bolnikih z retroperitonealnimi sarkomi. Radioterapija in kemoterapija ne preprečita nastanka lokalnega recidiva in s tem ne vplivata na preživetje; torej zaenkrat ostane na voljo le kirurgija.

Lokalnih recidivov je manj pri nedotaknjenih sarkomih kot pri recidivnih in rezidualnih. Pri vsaki naslednji operaciji je več možnosti za zaplete in s tem tudi za smrt v postoperativni. Zato je smiselna adekvatna operacija že prvič.

Le kompletna odstranitev tumorja s histološko negativnimi robovi in brez kontaminacije omogoča bolnikom z retroperitonealnimi sarkomi dolgotrajno preživetje. Ker gre za redke bolezni, menimo, da spadajo ti bolniki v ustanovo, ki ima s tem izkušnje in to že pred prvim kirurškim posegom.

Literatura

1. Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991; 214: 2-10.
2. Herman K, Kusy T. Retroperitoneal sarcoma – the continued challenge for surgery and oncology. *Surgical Oncology* 1999; 7: 77-81.
3. McGrath PC. Retroperitoneal sarcomas. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 364-8.
4. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma. Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228: 355-65.
5. Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 617-22.
6. Heslin JM, Lewis JL, Nadler E, Newman ED, Woodruff JM, Casper ES, Leung D, Brennan MF. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2832-9.