

Muskuloskeletální nádory: Biologie a klinický management (Rodney L. Page)

V medicíně malých zvířat a chirurgii je léčba a vyhodnocení muskuloskeletálních nádorů (primární nebo metastatické kostní nádory a periferní měkkotkáňové sarkomy (STS)) významně časově, finančně a energeticky náročná. Bylo zjištěno, že 15% všech psů a 8 až 10% všech koček s nádorovým onemocněním je postiženo primárními mesenchymálními nádory. Mezi častěji se vyskytující maligní nádory patří pouze nádory mléčné žlázy a lymfoproliferativní onemocnění. Dramatický nástup klinických příznaků spojených s výskytem kostních neoplazií a agresivní chování mnoha STS nádorů se pravděpodobně podílí na zesílení vnímání těchto nádorů jako zvláště četných. Poněvadž zvířata s muskuloskeletální neoplazií často uhynou následkem samotného nádoru, zlepšení kontroly nad postupem nádorového onemocnění představuje významný úspěch pro kvalitu zdraví a dobu přežití postiženého zvířete. K dosažení tohoto cíle musí lékař v první řadě zhodnotit rozsah onemocnění, pochopit biologické rysy, chování a přirozené rysy nádoru a pečlivě zvažovat možnosti léčby, její prospěšnost a rizika pro pacienta.

Úspěšnost léčby (management) nádoru ve veterinární medicíně může být definována mnoha ohledy. Uspokojivý výsledek může být dosažen i v případě, kdy zahájíme léčbu u pacienta s fatální prognózou, jestliže je tato konečná prognóza pečlivě uvážena a důkladně zhodnocena. Mezi nezbytné faktory pro úspěch takových procesů řadíme posouzení stavu pacienta, rozsáhlost nádoru a jeho biologické chování, emociální a finanční schopnost majitele vyrovnat se s rakovinou, finanční náročností terapie a běžnými informacemi týkajícími se úspěšnosti specifických terapeutických řešení. Tato revize se soustřeďuje primárně na počáteční zhodnocení muskuloskeletální neoplazie zahrnující biologii nádoru, biopsii a možnosti léčby (obr. 19-1 Fáze 1. Počáteční doba – vyšetření pacienta, biopsie, konzultace s majitelem, plánování terapie. Fáze 2. Fáze léčby – monitoring pacienta, modifikace léčby. Fáze 3. Pokračující období – laboratorní a rentgenologické vyhodnocení, vyhodnocení odpovědi nádoru na danou terapii. Fáze 4. Recidiva nádoru.).

BIOPSIE

Význam plánované biopsie je v porovnání s urgencí léčby nádoru obecně přehlížen, ale správně provedená biopsie je zásadní pro optimální léčbu nádorového onemocnění. Cílem jakékoli biopsie je získání tkáně, která je reprezentativním vzorkem celé hmoty (masy), poskytuje prognostickou informaci a neovlivní nežádoucím způsobem výsledek léčby. Kritéria, která je třeba vzít v úvahu, jsou (1) typ biopsie (incize versus excize) a (2) výběr náležitého místa pro biopsii, abychom se vyhnuli nadbytečné kontaminaci a vzniku kompartmentu, které mohou nežádoucím způsobem ovlivnit samotnou léčbu.

Je důležité uvědomit si, že komplexní léčebný plán musí být založen na přesné informaci o typu nádoru, stupni malignity nádoru (grading) a rozsahu invaze nádoru v těle pacienta (staging). Excizní biopsie jakékoli masy by nikdy neměla být považována za kurativní proces s výjimkou malých, superficiálních kožních lézí nebo neoplazií mléčné žlázy. I když může být snadno dosaženo širokých chirurgických okrajů, je nezbytné uvažovat o dodatečné léčbě (aditorní terapie) nebo o větší reexcizi místa nádoru, jestliže výsledky biopsie indikují vysoký stupeň malignity. Incize nebo biopsie s použitím trokaru může být často prováděna bez nutnosti celkové anestezie, poskytuje informaci týkající se malignity a v případě, že je získána z tkáně v místě styku tumoru se zdravou tkání, může být nápomocná k určení rozsahu resekce potřebné pro následné chirurgické ošetření. Taková informace získaná před chirurgickou biopsií zvyšuje kontrolu nad nádorem tím, že umožňuje určit, kdy je provedení marginální resekce dostatečné (low grade - nízký stupeň, dobře diferenciovaný nádor – z angl. well-differentiated tumor), na rozdíl od případů, kdy by měla být zvážena

agresivní resekce nebo multimodální terapie (z angl. intermediate – grade a high-grade malignancies – střední a vysoký stupeň malignity). Cílem počátečního období léčby pacienta s nádorem by mělo být sestavení definitivního individuálního plánu léčby, který je vytvořen na základě výsledků biopsie a informací týkajících se stádia nádoru (rozšíření v těle), a který je souladu s přáním a očekáváním majitele.

KOSTNÍ NÁDORY

PRIMÁRNÍ KOSTNÍ NÁDORY

Primární kostní nádory tvoří 3 - 7 % všech psích novotvarů. To v populaci psů v USA představuje víc než 8000 psů s kostním nádorem každý rok. Pro srovnání s lidskou populací je v USA kostní nádor každoročně diagnostikován přibližně u 1200 lidí. Podobnosti mezi psím a lidským osteosarkomem jsou pozoruhodné; podobná velikost, fáze, umístění na metafýze dlouhých kostí a sklon k metastázám u obou živočišných druhů. Tyto podobnosti vyústily v pokusy vyvinout nové terapeutické strategie u psů s osteosarkomy jako relevantní model pro studium osteosarkomů u lidí. Mají však současně také velký přínos pro léčbu osteosarkomů v populaci psů.

Patologická klasifikace mnoha primárních kostních nádorů u psů je ovlivněna nejistotou při stanovení primárního typu buněk. Obecně okolo 90 % primárních kostních tumorů jsou osteosarkomy; 75% osteosarkomů se objevuje na apendikulárních nebo dlouhých kostech a 25 % primárně postihuje lebku nebo axiální skelet. Nejčastější místa nálezů osteosarkomů jsou následující: distální radius, proximální humerus a proximální nebo distální úsek femuru a tibie. Predisponované k osteosarkomům jsou velká a gigantická plemena psů s víc než 90 % nádorů vyskytujících se u jedinců vážících přes 20 kg. Mírně větší predispozici k rozvoji osteosarkomu mají samci. Průměrný věk pro výskyt nádoru je 7 let. Kostní nádor je obvykle v době diagnostiky již rozvinutý, a proto je staging (určení stadia) kostních nádorů málo klinicky využitelný.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika kostních nádorů u psů je často přímočará. V anamnéze nalezneme kulhání nebo špatně definovanou bolest kosti. Obojí často předchází klinické detekci nádoru. Každý takový klinický nález u středně starého a velkého psa by měl klinika upozornit na možnost kostní neoplazie a zároveň by tohle zjištění mělo vést k okamžitému rentgenologickému vyšetření podezřelé oblasti.

Rentgenologický nález u osteosarkomu dlouhé kosti je charakterizována osteolýzou, osteoproliferací nebo současným výskytem těchto dvou změn, přičemž je zde tendence k extrémně variabilnímu stupni periostální reakce. V místě osteosarkomu se mohou objevit patologické fraktury. Ačkoliv pro definitivní diagnózu je nutná biopsie, pádné důvody pro suspektní diagnózu primárního kostního tumoru mohou být stanoveny po nativním rentgenologickém vyšetření, které vykazuje charakteristickou lézi lokalizovanou na predispozičním místě u psů velkých plemen. Mezi diferenciální diagnózu je nutné zahrnout ostatní primární kostní nádory, lymfoproliferativní onemocnění, které mají původ v postižení dřevňové dutiny (lymfom, multipní myelom) a osteomyelitidu způsobenou bakteriální infekcí nebo systémovou mykózou. Benigní kostní nádory se vyskytují u psů s mnohem menší četností.

Rentgenologické mapování celého skeletu a zobrazovací techniky využívající poznatků nukleární medicíny byly nedávno stanoveny jako metody pro možnost identifikace polyostotického (multicentrického, mnohokostního) poškození u pacientů s osteosarkomem. Při mapování celého skeletu v rámci určení rozsahu jeho možného postižení bylo při studiích prokázáno, že ze 42 psů byli 4 jedinci postiženi multicentrickým osteosarkomem.¹⁸ Studie vycházející ze zobrazovacích technik nukleární medicíny vykazují značnou variaci

v incidenci multicentrického osteosarkomu u psů (od méně než 1% a až po 30%).^{9,14,17,30} Příčina takové variabilnosti není v současné době známá. Kontrola celého skeletu a nukleární zobrazovací techniky mohou mít za zvláštních okolností významný vliv na doporučitelný způsob léčby. Je to například v případech, kdy uvažujeme o léčebném postupu se záchranou končetiny anebo jednoznačné doporučení pro předoperační vyšetření všech psů z důvodu možného multicentrického postižení metodou nukleární techniky, i když ani tato technika v současné době nemusí poskytnout zcela zaručeně správné výsledky. Nicméně pokračující charakterizace biologických vlastností kostních nádorů skrze použití zobrazovacích technologií se ukazuje být povzbudivou.

Rentgenologické zhodnocení dutiny hrudní provedené na základě dvou laterálních a jedné ventrodorzální projekci by mělo být provedeno u každého psa nebo kočky s podezřením na osteosarkom. Incidence plicních metastáz, které jsou detekovatelné v době prvotní diagnózy je zhruba 10%.⁵ Je však pravděpodobné, že metastáze existují již v době prvotního zjištění nádoru, protože hlavním důvodem fatálního selhání léčby po amputaci končetiny postižené nádorem, jsou plicní metastáze.

Jak bylo napsáno výše, pro definitivní diagnózu kostního nádoru je nutné provést diagnózu na základě histologického posouzení postižené tkáně. Nádor může postihovat pouze relativně malé procento celkové rentgenologicky zjištěné postižené plochy. Proto je velmi těžké provést naprosto přesně cílený bioptický odběr, což ve svém důsledku může vést velmi často k frustraci při odběru s následným negativním výsledkem. V nedávné době byla popsána technika biopsie kosti, která představuje pokus o snížení času a traumatizace ve spojení se samotnou biopsií a ve výsledcích vykazuje vyšší procento úspěchu odhalení nádorového onemocnění.³² Obr. 19-2 ukazuje doporučovanou techniku za použití Jamshidiho jehly používané k odběru kostní dřeně. (obr. 19-2 Vybavení pro Jamshidiho kostní biopsii a bioptickou techniku. V duté jehle umístěný mandrén je v pozici dokud nedojde ke kontaktu s kostí. Poté je mandrén vyjmut a dutá jehla je zaváděna skrz kortex kosti do kostní léze. Nástroj je vyplněn kostní tkání a po jeho vytažení je do duté jehly přes její otvor zasunut mandrén, kterým je bioptický materiál retrográdně z této jehly vytlačen přes její druhý konec. Překresleno z Powers BE, and others: Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. J Am Vet Med Assoc 193:205-210, 1988.). Skrze jednu malou kožní incizi se provede odběr několika vzorků tak, že při odběru vždy nakloníme odběrovou jehlu odlišnými směry. Jestliže je při léčbě pacienta plánovaným postupem proces se záchranou končetiny, pak píštěl vzniklá při bioptickém odběru může být resekována a místo odběru primárně uzavřeno suturou. Stejně tak jako při amputaci tak i při ošetření se snahou o záchranu končetiny by mělo být provedeno histologické vyšetření biopticky odebraných vzorků.

Poznámka:

grading = stupeň, je závislý na mitotickém indexu tj. stupni malignity

staging = stádium, je závislé na rozšíření nádoru, lokální léze – léze + postižení okolní tkáně, případně regionální mizní uzliny – výskyt vzdálených metastáz

LÉČBA

Pro psy s apendikulárním osteosarkomem je k dispozici mnoho možností léčby (obr. 19-3 Možnosti léčby. Bez metastatického onemocnění existují dvě možnosti. 1. Amputace + chemoterapie cisplatinou nebo 2. Bez amputace (tzv. technika záchrany končetiny) nebo paliativní radioterapie s nebo bez aplikace cisplatinové chemoterapie. V případě metastatického onemocnění existují také dvě možnosti. 1. Amputace + chemoterapie cisplatinou nebo 2. Bez amputace paliativní radioterapie s nebo bez aplikace cisplatinové chemoterapie.) Klasickou metodou léčby řady osteosarkomů postihujících apendikulární skelet je amputace. Toto je pouze paliativní způsob léčby, protože u 90 % psů

s osteosarkomem se v době amputace vyskytují skryté metastázy. Nicméně po amputaci postižené končetiny můžeme dosáhnout výrazného zlepšení kvality života u psů, kteří jsou schopni chodit po třech končetinách. Majitelé jsou obvykle s takovým výsledkem spokojeni i přes počáteční rozčarování. Původně stanovená doba přežitelnosti 1 rok po amputaci byla dosažena u přibližně 10% psů.⁴ Toto bylo nedávno potvrzeno v rozsáhlé multi-institucionální deskriptivní studii.³⁶ Průměrná doba přežitelnosti je 4 měsíce.

Adjuvantní nebo plánovaná postoperativní léčba cisplatinou může u psů vést k prodloužení doby přežití.^{22,35,38} Doba přežití 1 rok u psů léčených minimálně dvěma kúrami cisplatinou (60-70 mg/m² každé 3 týdny) je přibližně 40%, průměrná doba přežití je ovšem 9-10 měsíců. Ačkoli existují náhodné neprospektivní studie prokazující benefit adjuvantní terapie cisplatinou u psů, prodloužení doby přežitelnosti (10% versus 40% při přežitelnosti 1 rok) naznačuje, že adjuvantní chemoterapie by měla být standardním doporučením v léčbě. Náležitě vyšetření před zahájením adjuvantní léčby cisplatinou, jako je vyhodnocení funkčnosti ledvin a rutinní vyhodnocení hematologických parametrů a renální funkce musí být provedeno u každého takto léčeného pacienta. Bezpečná manipulace a podávání chemoterapeutických látek ve veterinární medicíně vyžaduje velký závazek od lékaře, právě tak jako od majitele zvířete, přičemž takový závazek je nezbytný pro úspěšnost adjuvantní terapie.⁴⁰

Adjuvantní imunoterapie může mít taktéž svůj význam u psů s osteosarkomem. Liposom-opouzdřený muramil tripeptid (MTP) výrazně prolonguje dobu přežití psů po amputacích.²¹ Tato látka stimuluje funkci makrofágů, která vede k přímé destrukci nádorových buněk. Lipozomální zapouzdření zvyšuje intracelulární koncentraci MTP. Kombinace MTP s cisplatinou je tedy logickou strategií, která může oddalovat rozvoj metastáz více než při použití těchto látek samostatně u psů po amputacích končetin. V současné době probíhají vyhodnocení takové kombinace léčiv.

Záchrana končetiny (limb sparing technique) je využitelná v případech, kdy amputace není možná vzhledem předpokládatelným následným ortopedickým nebo biomechanickým obtížím, nebo pokud je majitel nespokojen s konceptem amputace. Při této metodě léčby není doba přežitelnosti výrazně prodloužena v porovnání s dobou přežití u pacientů léčených amputací a cisplatinou (přibližně 300 dní), ale psi jsou schopni chodit po čtyřech končetinách bez bolesti pro zbytek svého života.³⁷ Předpokládá se, že majitelé, kteří chtějí pro svého psa s osteosarkomem léčbu metodou záchrany končetiny, jsou schopni diskuze o specifických dostupných protokolech terapie s různými variabilitami a individuální specifikací, které vyžadují spolupráci mezi jejich praktickým lékařem a chirurgem nebo onkologickým specialistou, poněvadž výsledek takové léčby závisí na společném zájmu celého lékařského týmu.

V posledních letech vede adjuvantní chemoterapie a techniky zachraňující funkci postižené končetiny ke zvýšení přežitelnosti a kvality života u mnoha psů, u kterých se vyskytne osteosarkom dlouhé kosti. Toto je výsledkem multimodálního terapeutického přístupu. Další zlepšení může být realizováno v souvislosti se zkvalitňováním technik a zdokonalením antineoplastických preparátů, a tyto nové metody mohou být včleněny do komplexního přístupu k léčbě pacientů s nádorem. Další pozorovaná zlepšení u psů s osteosarkomem by měla sloužit jako příklad pro možnost multimodální léčby u pacientů s ostatními tumory.

Radiační terapie může být rovněž použita jako paliativní léčba k dočasnému zmírnění bolesti a možnosti zlepšení funkce postižené končetiny. S posouzením těchto zřetelů byla nedávno hodnocena léčba osteosarkomu u 12-ti psů pomocí tří-frační radiační léčebné kúry kobaltem-60 (10 Gy podaných ve dnech 0, 7, 21).²⁵ 10 ze 12-ti psů vykazovalo zlepšení funkce postižené končetiny za 7-22 dní léčby. Průměrná doba této reakce byla 149 dní. Při této léčbě nebyly pozorovány žádné závažné vedlejší účinky. Jestliže nemůže být provedena

amputace nebo operace zachraňující končetinu, může paliativní radioterapie dočasně zlepšit funkci končetiny.

Léčba osteosarkomu, který se objeví na axiálním skeletu nebo na plochých kostech, je také extrémně obtížná a může vyžadovat agresivní chirurgické vytětí nebo multimodální terapii, jakou je kombinace radiační terapie a operačního zákroku k dosažení lokální kontroly nad nádorem.

Osteosarkom u koček je histologicky a klinicky podobný s osteosarkomem u psů. Nicméně metastázy se vyskytují u koček méně často a prostřednictvím amputace může být u kočky, která trpí osteosarkomem apendikulárního skeletu, dosaženo dlouhé doby přežitelnosti.¹

Kostní nádor jiný než osteosarkom je u psů zjištěn pouze u 10 % všech primárních nádorů kostí. Hlavními typy těchto nádorů jsou fibrosarkomy a chondrosarkomy. Léčebný přístup k těmto nádorům je podobný jako u osteosarkomů, u kterých by však měla být primární kontrola nádoru agresivnější. Pro náležitou léčbu těchto nádorů může být rovněž nezbytná amputace nebo agresivní resekce. Kombinovaná terapie je stejně logická jako léčebný plán, přičemž metoda se záchranou končetiny může zabezpečit náležitou funkci končetiny postižené fibrosarkomem/chondrosarkomem. Odezva těchto typů nádorů na léčbu cisplatinou nebyla plně prozkoumána vzhledem k nižší frekvenci výskytu těchto nádorů oproti osteosarkomům. Proto by měla být adjuvantní terapie zahájena pouze se souhlasem majitele po diskusi o jejich potencionálních výhodách.

METASTATICKÉ KOSTNÍ NÁDORY

Bylo popsáno mnoho typů nádorů s metastatickým rozšířením do skeletu; nicméně kost je u psů na rozdíl od lidí mnohem méně frekventovanou tkání pro výskyt metastáz. Diagnostika kostních metastáz je obecně stanovena nástupem kulhání nebo bolesti. Nukleární scintigrafie je nápomocná při určení rozsahu kostního postižení.

Léčba metastatického onemocnění kosti je v současné době pouze paliativní. Bolest spojená s metastatickým postižením kosti může být dočasně zmírněna paliativní radioterapií podle plánu, který byl nastíněn výše.

SARKOMY MĚKKÉ TKÁNĚ

Termín sarkomy měkké tkáně (STS) představuje skupinu nádorů mezenchymálního původu, které mají podobné biologické vlastnosti a je u nich mnohem lépe hodnotitelný histologický stupeň než histologický typ. To všem nikterak nenaznačuje, že nejsou rozmanitou skupinou nádorů. Klinická prezentace může být značně rozdílná. Protože odezva jednotlivých typů STS nádorů na jejich terapii je obdobná, můžeme různé druhy takové terapie hodnotit mezi těmito nádory společně a doporučené cesty jejich léčby jsou taktéž společné. STS nádory mohou být rozděleny na klasické sarkomy vyskytující se na trupu nebo končetinách a viscerální nebo sarkomy vyskytující se v hrudníku. Obr. 19-1 ukazuje soupis histologických typů periferních nádorů, které jsou klasifikovány jako STS nádory pro tuto recenzi (Obr. 19-1 Histologická klasifikace periferních měkkotkáňových sarkomů. Hemangiopericytom, Neurofibrosarkom, Myxosarkom, Liposarkom, Nedefinovaný sarkom, Fibrosarkom, Maligní fibrózní histiocytom, Sarkom – blíže nespecifikovaný.). Nádory mastocytů (žírných buněk) a hemangiosarkomy, i když mají mesenchymální původ, byly vyloučeny z tohoto popisu a klasifikace, protože tyto typy nádorů se významně liší od ostatních STS nádorů svým biologickým chováním. V současné době jsou k dispozici pro léčbu těchto nádorů nejnovější vyhodnocené sledovací studie.^{15,18}

DIAGNOSTIKA

Pro přesnou plánovanou léčbu pacientů s STS nádory je nezbytné rentgenologické zobrazení velikosti nádoru a jeho rozšíření. Na nativních rentgenogramech můžeme definovat hranice nádoru, ale lepší zobrazení je možné pomocí výpočetní tomografie (CT) nebo nukleární magnetické rezonanční spektroskopie (MRS). Takové vyšetření je prospěšné zejména, když se nádor klinicky jeví jako invazivní a potenciálně obtížně kompletně resekovatelný. Obr. 19-4 ukazuje některé zobrazení nediferencovaného sarkomu na mediální straně stehna u psa (obr. 19-4 A až D, výpočetní axiální tomografické vyšetření měkkotkáňového sarkomu u psa. Čtyři po sobě jdoucí zobrazení ukazují infiltrativní povahu a tkáňovou heterogenitu tohoto nádoru.). Kompletní excize, bez amputace, je u tohoto pacienta v podstatě nemožná. Použití CT je nezbytné pro plánování přesně cílené radiační terapie. Vysoce dobrou odezvu nádoru na tuto terapii můžeme očekávat, když při optimální léčebné strategii dojde ke zvýšení radiační dávky v samotném místě tumoru a dojde k minimalizaci ozáření normální tkáně. Ultrasonografické zhodnocení může být rovněž užitečné pro určení blízkosti nádoru k velkým cévám, tělním dutinám, nebo zvětšeným intraabdominálním lymfatickým uzlinám.

Význam důkladného diagnostického vyhodnocení, včetně přesné histologické diagnózy a určení stádia onemocnění (staging) již byl zmíněn, ale v případě STS nádorů by měl být zdůrazněn znovu. Počáteční pokus o management tumoru představuje nejlepší šanci na úspěšnou kontrolu. Selhání chirurgického zákroku pro kontrolu nad mnoha STS tumory je v přímé závislosti na nekompletní excizi nádorové tkáně nebo tumoru, který je klasifikován jako nádor se středním nebo vysokým stupněm skrytého rozšíření nebo metastáz v době chirurgického zákroku. Proto je pro dlouhodobou kontrolu nádoru nezbytné ještě před resekci znát rozsah vyžadovaný pro chirurgickou resekci.

A až D, výpočetní axiální tomografické vyšetření měkkotkáňového sarkomu u psa. Čtyři po sobě jdoucí zobrazení ukazují infiltrativní povahu a tkáňovou heterogenitu tohoto nádoru. [Olmstead,1995]



Ideálně by mělo být určení stádia (staging) nádoru založeno na prognostických informacích, které mohou vést k rozhodnutí o způsobu léčby. Bohužel ve veterinární onkologii nemůžeme tyto informace využít pro tvorbu klinických schémat k určení stádia nádoru (staging schémata). Aktuální stávající systém k určení stádia (staging systém) pro STS nádory u zájmových zvířat je založen na velikosti nádoru a na přítomnosti nebo absenci postižení mízní uzliny a metastatického onemocnění. Rozdílná velikost nádorů používaná pro určení stádia tohoto onemocnění u psů je pouze empirickým stanovením bez náležité klinické hodnotící studie. Navíc postižení regionální mízní uzliny v době první diagnostiky je vzácné (méně než 7%).³³ Histologický stupeň, procento tkáňové nekrózy zjištěné při histologickém vyšetření a normální okraje tkáně (tj. kvalita resekce) byly určeny jako prognostické faktory u lidí s STS nádory a byly včleněny do staging systému.⁶ V jedné studii u psů s STS nádory léčených pouze chirurgickou cestou bylo stanoveno, že mitotický index je prognosticky významný.² Systematický přehled kritérií k určení stádia STS nádoru u psů a koček a charakterizace prognostických faktorů jsou dlouhodobě neaktuální. Dokud nebudou u psů

známá klinická staging schémata, která přesně odráží výsledky možné dosažené léčby, mělo by být ke stanovení způsobu léčby využito stanovení histologického nálezu. Patologové by měli takovou informaci zahrnout do svých popisů.

LÉČBA

Chirurgie. Přesná data týkající se recidivy STS nádorů u zájmových zvířat po prosté resekcí nejsou k dispozici. Hodnocení existujících studií ukazují na recidivu u 20-ti až 50-ti %.^{2,13,31} STS nádory jsou obvykle lokalizovány v hlubších vrstvách muskuloaponeurotických struktur a proto jsou obtížně resekovatelné bez nadměrně velkého porušení okolní měkké tkáně. Narušení kompartmentu (celistvosti) STS nádoru je u lidí po jeho resekcí spojené s výskytem zvýšené možnosti recidivy vzhledem k možné kontaminaci tj. rozšíření nádoru za jeho původní hranice.¹⁰ STS nádory mají často vzhled zapouzdřeného útvaru a proto jsou lehce odstranitelné. Ve skutečnosti však fibrózní tkáň stlačující a obklopující nádor neposkytuje bariéru pro nešíření se nádoru do okolí. Pečlivé histologické zhodnocení těchto oblastí obvykle odhalí mikroskopické rozšíření za hranice pseudokapsuly (obr.19-5. Fotomikrogram pseudokapsuly okolo okrajů fibrosarkomu u kočky. Šipky ukazují na nádorové buňky, které jsou rozšířené za pseudokapsulu do přilehlého kosterního svalu.).

Lokální růst STS nádorů je obvykle vyjádřen podélným růstem nádoru kolem intermuskulárních fasciálních ploch. Někdy však mohou tyto nádory vzácně křížit hlavní svalová septa (kompartmenty). Stávající aktuální doporučení pro resekcí STS nádorů u lidí zahrnuje resekcí celého kompartmentu obklopujícího nádor, pečlivě bez narušení nebo nadměrné manipulace s nádorem. Například jestliže je STS nádor lokalizovaný uvnitř quadriceps skupiny, jsou všechny součásti m. quadriceps a m. sartorius včetně odstupů a úponů vyjmuty. Jestliže je zjištěno, že je postižena pod nimi ležící kost, je doporučena metoda záchrany končetiny nebo amputace. Takové postupy redukuje lokální recidivy STS nádorů u lidí z více než 50-ti% u excizní resekcí a z 30 až 40% u resekcí s širokými okraji k méně než 20%.¹⁰ Obr. 19-6 graficky definuje právě diskutované resekcí (obr. 19-6 Různé chirurgické možnosti pro vyjmutí nádorů. Z Gilson SD, Stone EA: Principles of oncologic surgery. Comp Cont Educ 12:1047-1058,1990. Široká excize, okrajová excize, subtotální neboli intralezionální excize, radikální resekcí.).

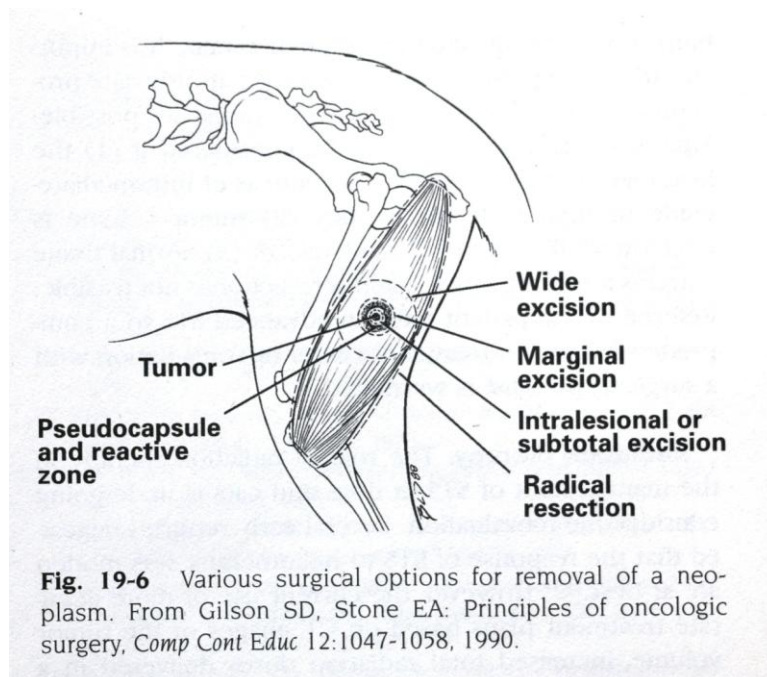


Fig. 19-6 Various surgical options for removal of a neoplasm. From Gilson SD, Stone EA: Principles of oncologic surgery, *Comp Cont Educ* 12:1047-1058, 1990.

Bostock a Dye² hodnotily kontrolu nad STS nádory u 187 psů po okrajové resekci.² Recidivy a metastázy byly nalezeny v závislosti na mitotickém indexu (tj. stupeň nádoru – tumor grade), ale ne v závislosti na velikosti (objemu) nádoru (tab. 19-1 Recidivy a doba přežití psů se sarkomem měkké tkáně po okrajové resekci jako funkce mitotického indexu – tumor grade.). Zdá se, že hemangiopericytomy mají příznivou prognózu při porovnání s ostatními STS nádory. Nicméně histologický typ nádoru nebyl významný, jakmile byly nádory srovnávány podle mitotického indexu. Příznivá prognóza hemangiopericytomů vyplývá pouze z toho, že většina těchto nádorů je obecně pomaleji rostoucích než ostatní STS.

Agresivní chirurgické postupy prokázaly značné prodloužení doby kontroly nad nádorem u psů a koček.^{3,34,43,44} Jestliže může být dosaženo okrajů resekce bez nádoru (tumor-free margins) (obvykle 2 až 3 cm), jsou v současné době při orálních nádorech doporučené metody provedení mandibulektomie a maxilektomie. Přežití 1 rok a 2 roky u 81 psů s orálními tumory léčenými mandibulektomií/maxilektomií se vyskytlo přibližně u 45% a 30% jedinců v tomto pořadí.³⁴ Po těchto chirurgických zákrocích byl jak kosmetický vzhled čelisti tak i její funkce pro majitele obecně přijatelná. Méně informací je dostupných ohledně agresivní terapie u STS nádorů končetin nebo trupu. Postorino a další³¹ popsali zlepšení stupně kontroly pro hemangiopericytomy po staging excizi, po které následovala plánovaná definitivní resekce a adjuvantní léčba (radioterapie) založená na výsledcích biopsie a posouzení okrajů. Průměrný interval, kdy byl pacient prostý onemocnění, byl 16 měsíců, a průměrná doba přežití byla 26 měsíců u psů léčených tímto přístupem.

Chirurgické doporučení pro ošetření STS nádorů může být stanoveno z předešlých informací. Před-chirurgická biopsie je předpokladem pro optimální výsledky. Je důležité zvážit, jaký je možný nejrychlejší a nejagresivnější postup nutný pro daný stav. Multimodální terapie by měla být vyžadována jestliže (1) histologický vzhled nádoru vykazuje střední nebo vysoký stupeň malignity, (2) objem tumoru je velký (více než 3 cm v průměru) nebo (3) normální okraje tkáně jsou kontaminovány a resekce není proveditelná. Postoupení pacienta s pokročilým STS nádorem k rozsáhlé léčbě v nádorovém centru nebo konzultace s chirurgickým specialistou jsou odůvodnitelné.

Radioterapie. Úloha radioterapie při ošetření pacienta s STS nádorem u psů a koček prochází značným přehodnocením. Několik prvních zjištění naznačovalo, že odezva STS nádorů k radioterapii byla přinejmenším malá.^{11,41} Nicméně dnešní používání přesných léčebných plánů založených na CT zobrazení velikosti nádoru, zvýšení celkové radiační dávky dodané v biologicky více relevantním plánu a neustálé kontinuální kritické hodnocení indikací pro radioterapii prokázaly zlepšení kontroly nádoru pomocí radioterapie.

McChesney a ostatní²³ popsali, že u 50% psů s STS nádory léčených pomocí 45,3 Gy (4530 radů, megavoltažní radioterapie podávaná v 10 frakcích) došlo ke kontrole nad jejich nádory 1 rok. Tato dávka je dobře tolerována zdravou okolní tkání. Stupeň kontroly nádoru na 1 a 2 roky po ortovoltážní radioterapii (přibližně 45 Gy rozdělených do 10-ti frakcí) a chirurgické resekci u psů s hemangiopericytomy byla v tomto pořadí úspěšná v 60 % a 41%.⁸ Malý objem nádoru byl pozitivní prognostický faktor v obou těchto studiích. Tato data podporují použití radiační terapie pro dlouhodobou kontrolu STS nádorů. Bylo provedeno další vylepšování léčebných protokolů, takže výsledkem je neustálé zlepšování kontroly nad nádorem pomocí radiační terapie. Nicméně je nepravděpodobné, že bude stanovena optimální radiační terapie, která bude dostatečně kontrolovat všechny STS nádory. Proto je nezbytné brát v úvahu kombinované terapie, pokud plánujeme způsob ošetření rozsáhlého, infiltrativního STS nádoru nebo STS nádoru s vysokým stupněm malignity.

Chemoterapie. Chemoterapie není obecně efektivní jako jediný způsob léčby u solidních (tuhých) nádorů. Nicméně doxorubicin je nejaktivnější samostatně používaná látka pro léčbu

STS nádorů. Nedávné hodnocení podávání doxorubicinu v dávce $30\text{mg}/\text{m}^2$ jako pomale podaný intravenózní bolus (10 až 15 minut) každé 3 týdny v 6-ti léčebných kúrách prokázalo 20% objektivní odpověď (více než 50% redukce velikosti nádoru) u psů s STS nádory.²⁷ Padesát procent psů s STS nádory léčených tímto způsobem mělo stabilizaci růstu nádoru nebo redukci velikosti nádoru. Protokoly s kombinací chemoterapie u psů s STS nádory byly hodnoceny nedávno.¹⁶ Tyto protokoly zahrnovaly kombinaci vicristinu, cyclophosphamidu a doxorubicinu („VAC“ protokol; Tabulka 19-2 Chemoterapeutický protokol pro měkkotkáňové sarkomy. Den léčby 1 – doxorubicin v dávce $30\text{mg}/\text{m}^2$ iv., + cyclophosphamid $100\text{mg}/\text{m}^2$ iv.; den léčby 8 – vicristin $0,7\text{mg}/\text{m}^2$ iv.; den léčby 15 – vicristin $0,7\text{mg}/\text{m}^2$ iv.; den léčby 21 – restart 3 týdenního cyklu.). Tento léčebný cyklus může pokračovat v 6-ti léčebných kúrách tak dlouho, dokud nebude probíhat imunoprese kostní dřeně a srdeční funkce bude zůstat adekvátní. Souběžné podávání antibiotik s tímto protokolem může pomoci redukovat potenciální komplikace vycházející z nadměrné myelosuprese. Důkladná pozornost musí být věnována bezpečné manipulaci se všemi cytotoxickými chemoterapeutickými látkami, což by mělo být standardním postupem pro každého lékaře zabývajícího se chemoterapií.⁴⁰ U psů s STS nádory (s výjimkou hemangiosarkomů) léčenými předešle uvedeným VAC protokolem, byl zaznamenán objektivní stupeň odpovědi 60%. To naznačuje, že kombinovaná léčba různými chemoterapeutiky může být spojena se zvýšenou odpovědí nádoru na danou terapii v porovnání se samotným použitím doxorubicinu. Než vytvoříme každý plán léčby, musíme zvážit zvýšení nákladů, časový závazek a potenciál toxicity.

Multimodální terapie. (mnohametodová terapie) Multimodální terapie může být široce definována jako použití látek, které mohou zlepšit odezvu nádoru oproti jednomodální léčbě. Některé kombinace léčby mohou ovlivnit odpověď nádoru jako aditiva (přídavek), superaditiva (super-přídavek) nebo synergickým způsobem (tj. spolupráce). Principy, které by měly upravovat vhodnou kombinaci léčby, zahrnují podstatnou prokázanou aktivitu jedné látky na specifickou kategorii nádoru a nepřekrývání toxicity. To naznačuje, že může být dosaženo většího terapeutického indexu neboli terapeutického zisku. V současné době je dostupných málo informací, které potvrzují zvýšenou odpověď při kombinované léčbě u psů a koček. Nicméně se zdá, že chirurgie, radioterapie a chemoterapie jako samostatné způsoby léčby vytváří přijatelné odpovědi a v předběžných studiích byly vyhodnoceny logické strategie pro kombinované léčebné postupy.

Radioterapie v kombinaci s chirurgickým zákrokem měla za výsledek významné zlepšení v kontrole STS nádorů u lidí.³⁹ Zlepšení kontroly nad nádorem může být dosaženo, jestliže je provedena před nebo pooperační radioterapie. Před-operativní ozáření STS nádoru může vést k následně pooperačně menší marginální resekcii, protože mikroskopicky rozšířený nádor v peritumorální zóně může být odstraněn. Méně častá resekce kompartmentu nebo amputace znamená lepší funkci a zachování vzhledu. Byl publikován souhrn klinických strategií při kombinaci radioterapie s chirurgií pro kontrolu nad nádorem u zájmových zvířat.²⁶

Hypertermie (teplo) je postoupeno velkému výzkumu jako způsob pro zvýšení stupně kontroly nad nádorem v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií.²⁹ Značné množství důkazů v lidské a veterinární onkologii podporuje přidání hypertermie k radioterapii při kontrole tuhých (solidních) nádorů. Nedávná prospektivní (druh studie v epidemiologii, při které jsou data sbírána průběžně se sledováním studovaných osob, tj. data nejsou např. zpětně pořizována ze zdravotnické dokumentace; u určité skupiny osob se v průběhu různě dlouhého období sledují požadované jevy, např. vznik určité choroby), randomizovaná (Typ studie, kdy se při přidělování různých druhů léčby pacientům v klinických studiích používá náhodného výběru. Tím se zvyšuje pravděpodobnost, že si skupiny budou podobné a zlepšuje možnost

porovnání výsledků. Studie prokázala, že průměrná doba pro recidivu nádoru byla 360 dní a 700 dní u psů s STS nádory, kteří byli léčeni radioterapií nebo radioterapií v kombinaci s hypertermií v tomto pořadí.²⁴ Další studie je samozřejmě nutná k potvrzení a vylepšení kombinace radioterapie s hypertermií. Bohužel v tento okamžik je dostupnost hypertermie omezená.

Kombinace použití chemoterapie a chirurgického zákroku může také poskytnout zvýšení kontroly nad tumorem. Chemoterapie může být použita neoadjuvantně (preoperativně) nebo adjuvantně (postoperativně). Stejně principy, které jsou používány při kombinaci radioterapie a chirurgie pravděpodobně zapříčiní hodnocení chirurgie v kombinaci s chemoterapií jako atraktivní alternativu k léčbě pouze jednou modalitou. Preoperativní (neoadjuvantní) chemoterapie může být použita ke snížení velikosti nádoru a tím umožnit chirurgickou resekci pravděpodobněji proveditelnou.

SHRNUTÍ

V posledních 5 až 10 letech bylo vynaloženo společné úsilí pro zlepšení léčebných postupů u pacientů s nádory ve veterinární medicíně. Neexistovaly žádné jiné možnosti pro psy s osteosarkomy než amputace. Nyní je s klienty diskutována adjuvantní chemoterapie, technika zachraňující postiženou končetinu nebo paliativní radioterapie jako možnosti pro kontrolu nádoru. Navíc sofistikované multimodální léčebné plány mají podstatně zvýšenou kontrolu nad tumorem u psů a koček s STS nádory. Tyto úspěchy jsou povzbudivé a poskytují naději pro budoucí zlepšování terapie. Nicméně největším jednostranným zlepšením, které by mělo být provedeno ve veterinární onkologii, je zlepšení počátečního managementu nádoru s doporučením včasné, agresivní chirurgické resekce nebo multimodální terapie.

Zdroj: Olmstead str. 417-426