

# Neoadjuvantní užití izolované perfuze končetiny u objemného myxoidního liposarkomu stehna: kazuistika

## Neoadjuvant Use of Isolated Limb Perfusion in Large Myxoid Liposarcoma of the Thigh: a Case Report

J. LESENSKÝ<sup>1</sup>, M. VOČKA<sup>2</sup>, M. ŠPAČEK<sup>3</sup>, M. HOSOVÁ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ortopedická klinika, 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Fakultní nemocnice Na Bulovce a Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

<sup>2</sup> Klinika onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

<sup>3</sup> II. chirurgická klinika – kardiovaskulární chirurgie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

<sup>4</sup> Ústav patologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

### SUMMARY

Large unresectable STS presents a therapeutic challenge. Several options are being explored to avoid amputation without compromising the oncological outcome. Neoadjuvant chemotherapy delivers inconsistent and rather unsatisfactory results, preoperative radiotherapy compromises healing, hence it can impede adjuvant systemic treatment. We present a case report of neoadjuvant use of isolated limb perfusion with TNF-alfa and Alkeran (Melphalan) in a patient with initially unresectable large myxoid liposarcoma of the thigh. We achieved 55% reduction in size of the tumor that allowed for wide resection with a safe margin. Pathology confirmed 99% tumor necrosis. The patient has a full function of his extremity and is disease-free at one year follow-up. ILP should be considered as a treatment option which, in selected cases, can contribute to limb sparing surgery.

**Key words:** sarcoma, soft tissue, regional perfusion, chemotherapy, surgery, orthopedic, limb salvage.

### ÚVOD

Management sarkomů měkkých tkání je multidisciplinární problematika (2, 3, 4), kde se různou mírou uplatňuje jak systémová onkologická léčba (2, 3, 11), tak i formy lokální podpůrné léčby jako jsou především různé formy radioterapie (10) nebo izolovaná hypertermická perfuze končetiny. Základem léčby však stále zůstává „onkologicky radikální resekce“. Amputace sice zlepšuje „lokální kontrolu“ onemocnění, ale nemá vliv na celkovou prognózu pacienta (1) a výrazně snižuje kvalitu života pacienta (15). Standardem je tedy končetinu zachovávající resekce, která je v dnešní době dosažitelná v 94% případů (1). Pokud je tumor v blízkosti nervově-cévního svazku, nebo by resekce byla příliš mutilující, je standardem neoadjuvantní léčba (European guidelines by ESMO), aby byla umožněna resekce s menší morbiditou pro pacienta, při zachování odpovídající radikality resekce.

Autoři prezentují případ 40letého pacienta, který podstoupil neoadjuvantní izolovanou perfuzi končetiny pomocí tumor necrosing faktoru (TNF-alfa) a Melphalanu, která umožnila s odstupem konzervativní širokou resekci se zachováním plné funkce končetiny.

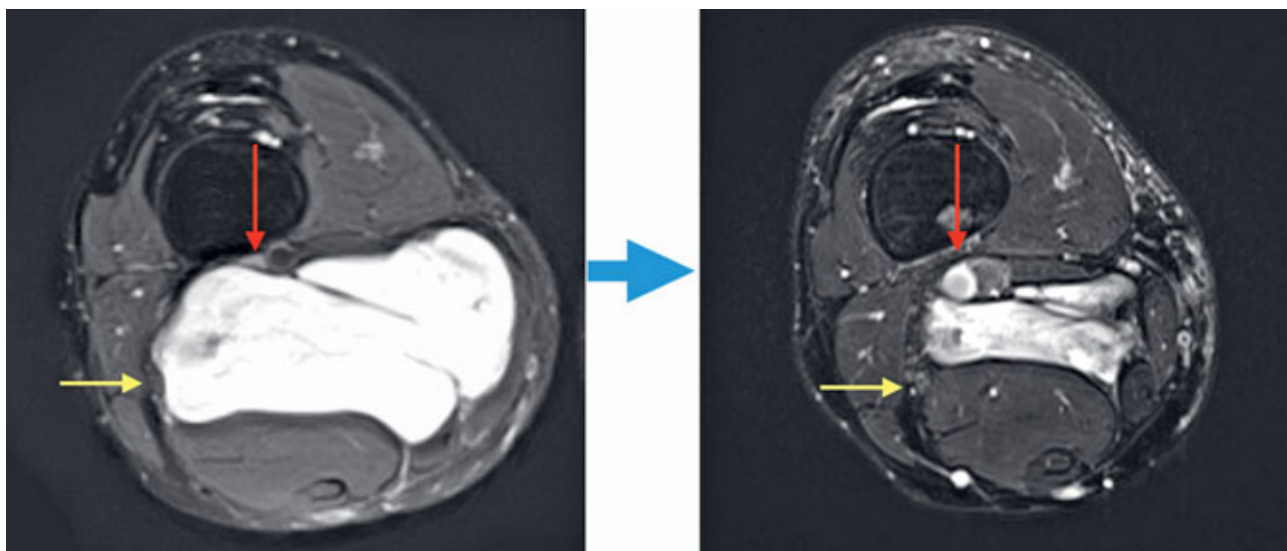
### KAZUISTIKA

Pacientem je 40letý muž s anamnézou přibližně 8 měsíců rostoucí rezistencí pravého stehna. Na spádovém

pracovišti byla provedena magnetická rezonance (MR) a následně provedena otevřená biopsie tumoru. Histologicky byl verifikován G1 myxoidní liposarkom a pacient byl odeslán na naše pracoviště k další péči. Velikost tumoru a intimní vztah k femorálnímu svazku i sedacímu nervu (obr. 1) znemožňovaly primární širokou resekci bez nutnosti bypassu a resekce nervu. Alternativou byla primární exartikulace v kyčli. Proto byly zvažovány možnosti předoperačního zmenšení („downsizingu“) tumoru.

Pacient byl indikován k izolované končetinové perfuzi s TNF-alfa a Melphalanem (dále TM-ILP) v rámci neoadjuvantní léčby. Výkon proběhl na pracovišti kardiovaskulární chirurgie, které je pro tento typ léčby akreditováno. Operace spočívá v selektivní kanylaci cévního svazku končetiny, připojení k mimotělnímu oběhu, který zajišťuje terapeutickou hypertermii a podání TNF-alfa a Melfalanu do kompartmentu končetiny s následnou perfuzí. Cévní oběh končetiny je izolován od systémové cirkulace a bezpečnost je monitorována scintilační kamerou (tzv. únik perfuzátu do systémové cirkulace) po celou dobu výkonu.

Na kontrolní MR 3 měsíce po TM-ILP došlo k redukci na 45 % původní velikosti tumoru (původní rozměry : 14 cm x 6 cm x 11 cm, rozměry po TM-ILP: 12 cm x 4 cm x 8,8 cm) a také došlo ke snížení postkontrastního syčení. Retrakcí tumoru došlo k oddálení cév i nervu (původně tumorem utlačených), které se nyní nacházely mimo peritumorózní edém (obr. 1) a bylo tak



Obr. 1. Na MRI vyšetření před (vlevo) a po (vpravo) ILP je vidět efekt léčby a výrazné zmenšení tumoru, který se retrahuje od magistrálních cév (červená šipka) i od sedacího nervu (žlutá šipka).

Fig. 1. The MRI scans before (left) and after (right) ILP show the therapeutic effect and significant reduction in tumor size, which has now retracted from the magistral vessels (red arrow) as well as the sciatic nerve (yellow arrow).

možno provést onkologicky adekvátní resekci se zachováním těchto struktur (obr. 2). Výkon proběhl bez komplikací a pacient se zhojil per primam intentionem.

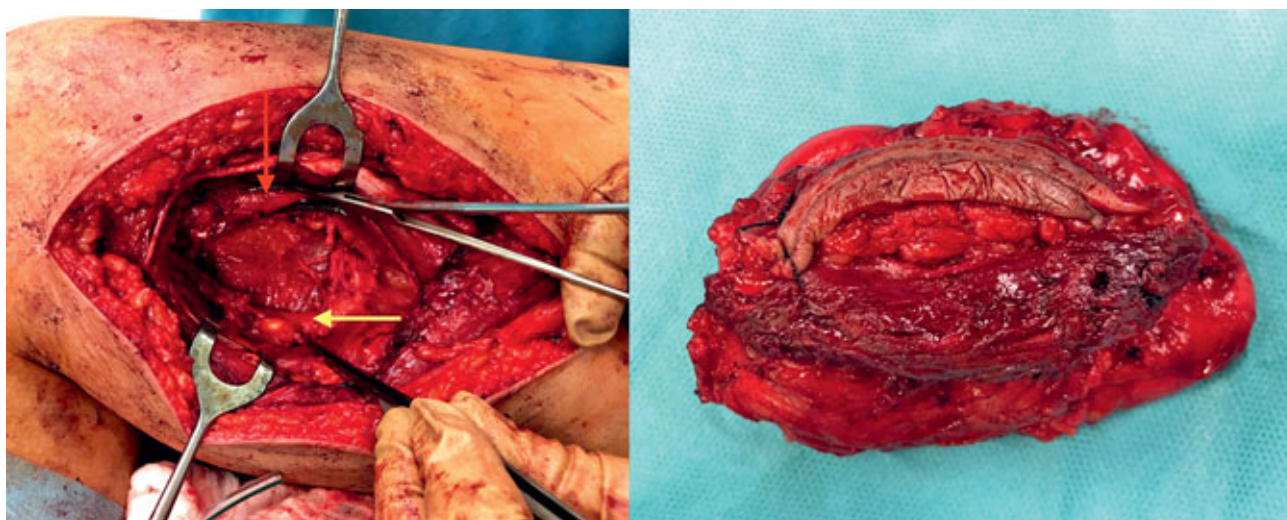
Histologicky byla potvrzena široká resekce, kdy změny nedosahovaly do resekčních okrajů. V nádoru byla konstatována 99% regrese tumorózních změn. Pouze v jednom z 25 vzorků bylo zachyceno mikroskopické ložisko původního tumoru (obr. 3).

Rekonvalescence pacienta proběhla bez komplikací – od extrakce stehů byla povolena postupně plná zátěž. Na kontrolním vyšetření (restagingu) 1 rok po operaci je pacient dle MR bez známek lokální recidivy a dle HRCT plic bez známek generalizace. Operovanou končetinu plně zatěžuje včetně aktivního sportu a nepociťuje

žádná omezení ani zvýšenou únavnost. Má plný rozsah pohybu všech kloubů, plnou svalovou sílu, je bez senzitivního deficitu a bez neurocirkulačních změn na periferii (obr. 4).

## DISKUSE

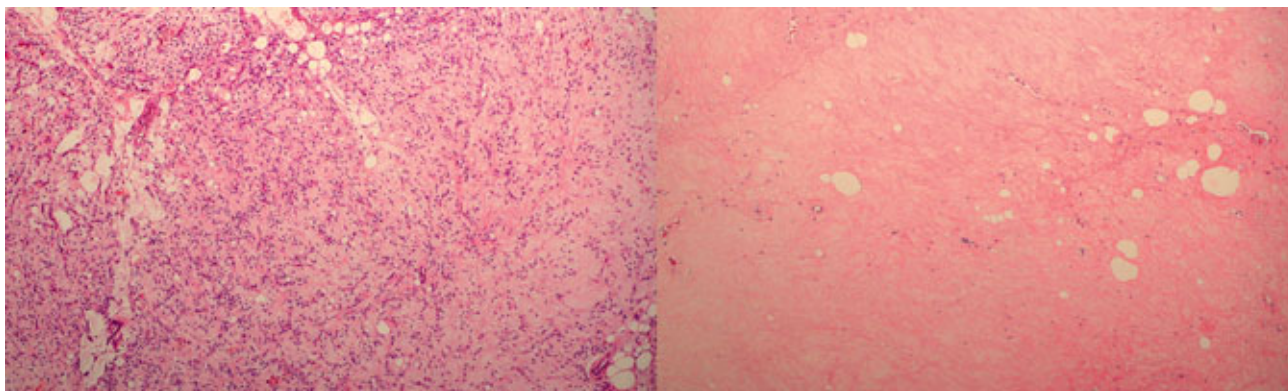
Základní a nezastupitelnou léčebnou modalitou sarkomů měkkých tkání je stále chirurgická resekce. S pokroky v onkologické léčbě však do indikací ve stále větší míře promlouvají adjuvantní metody. Co se radikality resekce týče obecně se považuje 2mm lem zdravé tkáně za bezpečnou vzdálenost splňující podmínky široké resekce dle Ennekinga. Nicméně i tato vzdálenost je do



Obr. 2. Peroperační foto: červená šipka značí subadventitialně uvolněné cévy a žlutá šipka n. ischiadicus. Vpravo je resekát, včetně biopsického traktu, krytý vrstvou svalu.

Fig. 2. Intraoperative photo: The red arrow points to vessels liberated from the tumor using a subadventitial dissection and the yellow arrow points to the sciatic nerve. The picture on the right portrays the resected specimen including the biopsy tract. The tumor is covered with a layer of a healthy muscle tissue.





Obr. 3. Mikroskopický obraz z biopsie vlevo – je výdět výrazná buněčnost s četnými lipoblasty. Vpravo je blatní obraz bez lipoblastů po TM-ILP.

Fig. 3. Microscopic image of the tissue obtained by a biopsy on the left - a marked cellularity with numerous lipoblasts can be seen. On the right there is a tissue after the TM-ILP treatment - a bland image of fibrosis with few cells and no visible lipoblasts.

značné míry arbitrární, jelikož velkou roli hraje i kvalita tkáně (fascie versus tuk).

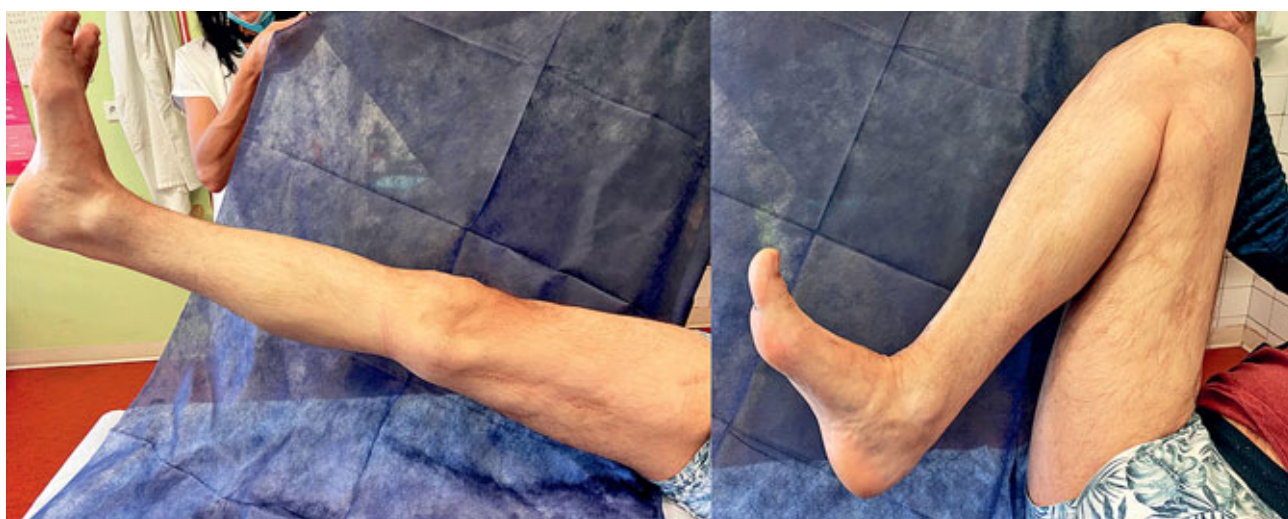
V případe nepříznivých lokálních podmínek, kdy buď velikost tumoru nebo jeho lokalizace neumožňují bezpečnou chirurgickou resekci s dostatečným lemem tak, aby nebyla ohrožena vitalita periferie končetiny nebo její funkce, jsou stále častěji užívány neoadjuvatní metody, které mají za cíl zmenšit nádor tak, aby byla tato resekce možná.

Historicky se nejčastěji indikuje buď klasická chemoterapie (2, 11) na bázi Doxorubicinu s Ifosfamidem (5), nebo ozáření externím fotonovým ozařovačem (7, 9, 10). Popřípadě kombinace obou. Cílená léčba zohledňující jednotlivé histotypy sarkomů zatím nespĺnila očekávání, stejně tak není standardem užití protonové léčby, které v neoadjuvantním použití v České republice není ani pojišťovnou hrazeno. Další možností je využití izolované perfuze končetiny, jako bylo v prezentovaném případě.

TM-ILP je klíčovým postupem v rámci neoadjuvatní léčby u nemocných s rozsáhlými, obtížně resekovatelnými

sarkomy měkkých tkání končetin. Principem TM-ILP je synergie hypertermie, působení TNF-alfa a vysoké dávky cytostatika v postižené končetině, jejíž krevní oběh je po dobu operace izolován od systémové cirkulace a umožní tak použití násobně vyšších dávek cytostatika, než by bylo možné v rámci systémového podání. Použití TNF-alfa zvyšuje vychytávání Melphalanu nádorovými buňkami až pětinasobně, současně jeho použití vede k nekróze endotelových buněk cév zásobujících nádor a též pericytů vaskulatury tumoru, což ve výsledku vede k selektivní destrukci tumoru končetiny. Klíčovou součástí výkonu, který zásadně přispívá k bezpečnosti pacienta, je peroperační monitoring úniku perfuzátu do systémové cirkulace pomocí perkordiálně umístěné scintilační kamery. Únik obvykle nepřesahuje 1–2 %.

Myxoidní liposarkom patří mezi tumory, které vykazují dobrou odpověď a regresi velikosti po předoperační radioterapii (7). K nevýhodám předoperační radioterapie patří jednak časná poradiační toxicita, která



Obr. 4. Klinické foto 1 rok od operace – plná funkce končetiny, která umožňuje pacientovi i sportovní aktivity. Končetina je symetricky ochlupená, neotéká a není přítomna fibróza s tuhnutím kloubů ani periferní lymfédem, jak bývá po externí radioterapii.

Fig. 4. Clinical photo at 1 year after the surgery – the patient has normal function of the limb, which allows him to fully participate in sports activities. There is no hair loss, the limb does not swell, there is no fibrosis, no joint stiffening nor peripheral lymphedema as is often the case after external radiotherapy.

může oddálit operační výkon do zhojení kožního krytu, ale především zvýšené riziko komplikací hojení (9, 10). Incidence hlubokého infektu po resekci následujících radioterapii přesahuje 30 % (9) a často vyžaduje dodatečné operační revize, nezřídka i užití volného laloku. To zvyšuje pooperační morbiditu pacienta a může komplikovat podání adjuvatní chemoterapie, je-li tato plánována.

Hlavním problémem užití neoadjuvantní chemoterapie pro nádory měkkých tkání je v současné době stále chybějící jasný průkaz její účinnosti. Je sice publikována řada prací, které určitý efekt připouštějí, nicméně zatím žádná velká studie nedokázala spolehlivě stanovit predikabilitu této léčby (14). To značně komplikuje indikaci systémové léčby u lokalizovaných pacientů, která tak zůstává vyhrazena zejména pro pacienty s primárně generalizovaným onemocněním. U myxoidních liposarkomů je testováno několik specifitějších chemoterapeutik jako například Eribulin (12). Metody lze samozřejmě i kombinovat. Multicentrická studie (6), která hodnotila kombinaci Trabedektinu s externí radioterapií (45 Gy ve 25 dávkách), však prokázala regresi pouze u 36 % pacientů dle RECIST.

Naproti tomu dle Hohenbergra (8) je reponse rate TM-ILP 57–96 % (medián > 70 %) a limb salvage po první operaci 84–100 %. Věk nemá na výsledek ILP vliv a i toxicita je srovnatelná napříč věkovými skupinami (13), což zvyšuje její atraktivitu zejména u starších pacientů, u kterých pro komorbiditu často není možné podat plnou dávku chemoterapie.

## ZÁVĚR

Užití TM-ILP u nemocných s rozsáhlými sarkomy měkkých tkání končetin představuje další možnost předoperačního zmenšení tumorů v komplikovaných situacích. Při správné indikaci tato metoda přináší vysoké procento léčebné odpovědi při nízkém riziku komplikací a zvyšuje šance na provedení končetinu zachovávající resekce. Provedení TM-ILP je možné začlenit do neoadjuvantního schématu bez ztráty času a rizika obtížného hojení tkání, které přináší v této indikaci radioterapie, a s pravděpodobně vyšší šancí na úspěch než u standardní chemoterapie. Izolovaná perfuze končetiny (TM-ILP) by měla mít své místo jako součást multidisciplinárního přístupu k léčbě sarkomů pohybového aparátu a je škodou, že je tato metoda na poli české onkochirurgie často opomíjena.

## Litaretura

1. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: a retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:1178–1183.
2. 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;38:910–915.

3. Beltrami G, Rüdiger HA, Mela MM, Scoccianti G, Livi L, Franchi A, Campanacci DA, Capanna R. Limb salvage surgery in combination with brachytherapy and external beam radiation for high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:811–816.
4. Ferrone ML, Raut CP. Modern surgical therapy: limb salvage and the role of amputation for extremity soft-tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012;21:201–213.
5. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, Basso U, Blay JY, Tendero O, Beveridge RD, Ferraresi V, Lugowska I, Merlo DF, Fontana V, Marchesi E, Donati DM, Palassini E, Palmerini E, De Sanctis R, Morosi C, Stacchiotti S, Bague S, Coindre JM, Dei Tos AP, Picci P, Bruzzi P, Casali PG. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:812–822.
6. Gronchi A, Hindi N, Cruz J, Blay JY, Lopez-Pousa A, Italiano A, Alvarez R, Gutierrez A, Rincón I, Sangalli C, Pérez Aguiar JL, Romero J, Morosi C, Sunyach MP, Sanfilippo R, Romagosa C, Ranchere-Vince D, Dei Tos AP, Casali PG, Martin-Broto J. Trabectedin and radiotherapy in soft tissue sarcoma (TRASTS): results of a phase I Study in Myxoid Liposarcoma from Spanish (GEIS), Italian (ISG), French (FSG) Sarcoma Groups. *EClinical-Medicine.* 2019;9:35–43.
7. Gui C, Morris CD, Meyer CF, Levin AS, Frassica DA, Deville C, Terezakis SA. Characterization and predictive value of volume changes of extremity and pelvis soft tissue sarcomas during radiation therapy prior to definitive wide excision. *Radiat Oncol J.* 2019;37:117–126.
8. Jakob J, Hohenberger P. Role of isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor  $\alpha$  and melphalan in locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2016;122:2624–2632.
9. Kalbasi A, Kamrava M, Chu FI, Telesca D, Van Dams R, Yang Y, Ruan D, Nelson SD, Dry SM, Hernandez J, Chmielowski B, Singh AS, Bukata SV, Bernthal NM, Steinberg ML, Weidhaas JB, Eilber FC. A phase II trial of 5-day neoadjuvant radiotherapy for patients with high-risk primary soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:1829–1836.
10. Klein J, Ghasem A, Huntley S, Donaldson N, Keisch M, Conway S. Does an algorithmic approach to using brachytherapy and external beam radiation result in good function, local control rates, and low morbidity in patients with extremity soft tissue sarcoma? *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476:634–644.
11. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2016;122:2952–2960.
12. Setola E, Noujaim J, Benson C, Chawla S, Palmerini E, Jones RL. Eribulin in advanced liposarcoma and leiomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:717–723.
13. Smith HG, Wilkinson MJ, Smith MJF, Strauss DC, Hayes AJ. The effect of age on outcomes after isolated limb perfusion for advanced extremity malignancies. *Eur J Cancer.* 2018;100:46–54.
14. Squires MH, Ethun CG, Suarez-Kelly LP, Yu PY, Hughes TM, Shelby RD, Tran TB, Poultsides G, Charlson J, Gamblin TC, Tseng J, Roggin KK, Chouliaras K, Votanopoulos K, Krasnick BA, Fields RC, Pollock RE, Grignol V, Cardona K, Howard JH. Trends in the use of adjuvant chemotherapy for high-grade truncal and extremity soft tissue sarcomas. *J Surg Res.* 2020;245:577–586.
15. Wilke B, Cooper A, Scarborough M, Gibbs P, Spiguel A. A comparison of limb salvage versus amputation for nonmetastatic sarcomas using patient-reported outcomes measurement information system outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019;27:e381–e389.

## Korespondující autor:

MUDr. Jan Lesenský  
Ortopedická klinika 1. LF UK a IPVZ  
Fakultní Nemocnice na Bulovce  
Budínova 67/2  
180 81 Praha 8 - Libeň  
E-mail.: janless@gmail.com