

Role radioterapie v léčbě sarkomů měkkých tkání

Pavel Lovas, Zuzana Lovasová, Jana Garčicová

Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Autoři na základě zkušenosti, literárního review a doporučení mezinárodních společností podávají evidence based přehled této problematiky.

Klíčová slova: radioterapie, intersticiální brachyterapie, končetinové sarkomy, široká excize.

The role of radiotherapy in treatment of soft tissue sarcoma

Based on their experience, literature review and recommendations of international organizations, the authors provide an evidence-based review of this issue.

Key words: radiotherapy, interstitial brachytherapy, limb sarcoma, wide surgery.

Onkologie 2010; 4(5): 302–307

Úvod

Sarkomy na rozdíl od karcinomů jsou tumory s nízkou **incidencí**. V Evropě se vyskytují v průměru 5/100 000 obyvatel na rok. Incidence v České republice je kolem 1,7 případu na 100 000 obyvatel na rok (1, 2).

Vzhledem k tomu, že je celá problematika sarkomů velmi široká, zabývá se článek jen sarkomy končetin a povrchu trupu (ne retroperitonea) u dospělých.

Sarkomy měkkých tkání (soft tissue sarcomas, STS) jsou neoplastické proliferace tkáně mezenchymálního origa. Mohou vzniknout kdekoliv v těle a z jakékoliv mezenchymální tkáně. Nejčastější incidence dle lokalit jsou v pořadí – končetiny, trup, retroperitoneum a pak oblast hlavy a krku. Podle tkáně, ze které vznikají rozlišujeme např. rhabdomyosarkom, liposarkom, angiosarkom a podobně. V minulosti do této skupiny patřila často diagnóza maligního fibrózního histiocytomu (MFH), u které je pochybnost ohledně tkáně origa. Nyní je tato histopatologická diagnóza na ústupu vzhledem ke zpřesňování molekulárních a imunohistochemických metod. Někteří patologové doporučují pro tuto různorodou skupinu neklasifikovatelných sarkomů označení unclassified high grade pleomorphic sarcoma.

Znalost **biologického chování** sarkomů je stěžejní pro pochopení stagingu a způsobu léčby. Typický je vznik zduření na končetině, které může být bolestivé, trvá více týdnů a má tendenci se zvětšovat nad 5 cm. Lokální šíření je dáno kompartmentem, ve kterém tumor vzniká podél nervov cévních svazků a svalů. Transfasciální šíření je méně časté a má špatnou prognózu. Je obecně známá tendence sarkomů k hematogennímu metastazování do plic a skeletu, u sarkomů retroperitonea

je častější diseminace do jater. Málo častá je diseminace do CNS. Metastatický potenciál mají hlavně high grade sarkomy, u kterých je i zvýšené riziko postižení regionálních uzlin (a to dle histologického typu, mnemotechnická pomůcka SCARE = synoviální sarkom (14 %), světlobuněčný sarkom (28 %), angiosarkom (11 %), rhabdomyosarkom (11 %), epiteloidní sarkom (20 %) (3). U ostatních histopatologických entit je lymfogenní metastazování málo frekventní.

Vzhledem k incidenci STS je důležitá diagnostika a léčba na specializovaném pracovišti. Histopatologická diagnóza musí být stanovena patologem se zkušeností s mezenchymálními tumory. V současnosti obecně používanou klinickou **klasifikací** je 6. vydání **TNM (UICC/AJCC)** neboli nová **AJCC klasifikace**. Determinuje sarkomy dle histologického gradu, velikosti novotvaru a lokalizace tumoru ve vztahu ke svalové fascii. Grading je klasifikován ve stupních 1–4 a rozlišují se tumory dobře diferencované (low grade, G1–2) a špatně diferencované (high grade, G3–4). Tumory se dle velikosti rozlišují na 5 cm a menší (T1), nebo větší než 5 cm (T2). Podle vztahu ke svalové fascii se pak označují písmenem „a“ pro povrchově uložené nádory a písmenem „b“ pro nádory uložené v hloubce (3–5).

Stadium I T1a–b, T2a–b; N0; M0; G1–2; 5yOS: 90 %

Stadium II T1a–b, T2a; N0; M0; G3–4; 81 %

Stadium III T2b; N0; M0; G3–4; 56 %

Stadium IV jakékoliv T; N0–1; M1; G1–4; méně než 20 %

Tento stagingový systém rozděluje pacienty podle očekávaného pětiletého přežití (5yOS) a tedy i podle potřeby agresivity léčby.

Strategie léčby

Cílem léčby je vyléčení nebo dosažení dlouhodobého přežívání při dobré lokální kontrole nemoci se zachovanou dostatečnou funkcí postiženého orgánu (např. končetiny).

Hlavní léčebnou metodou STS je **chirurgie**. Obecně lze říci, že pacienti ve stadiu I jsou léčeni monomodálně – radikální operace je dostatečná. Ve stadiu II a III po operaci se indikuje adjuvantní léčba, zpravidla ozáření. Stěžejní léčebnou metodou stadia IV je chemoterapie (4).

Vzhledem k tomu, že předmětem tohoto sdělení není **systémová léčba** pacientů se sarkomy, zmiňujeme ji jen okrajově pro pochopení strategie léčby.

Za chemosenzitivní nádory se považuje „rodina“ tumorů Ewingova sarkomu, embryonální a alveolární rhabdomyosarkom (systémová léčba je u těchto nádorů integrovaná do léčebných schémat), dále synoviální sarkom, myxoidní liposarkom a leiomyosarkom uteru (12). Ohledně efektu pooperační aplikace systémové chemoterapie se vede dlouhodobá diskuze. V souborém standardu (2, 6) není rutinní aplikace adjuvantní chemoterapie doporučena. Může být individuálně zvážena u pacientů s chemosenzitivními podtypy sarkomů, především u lokalit, kde by byl potencionální lokální relaps chirurgicky neřešitelný (zejména po R1 resekci, kterou nelze dále radikalizovat), nebo nelze-li dodat dostatečnou dávku adjuvantní radioterapie.

Tento postup vychází z metaanalýz publikovaných v letech 1997, 2000 a 2008, dle kterých pooperační systémová léčba zlepšila lokální kontrolu a prodloužila dobu do lokální progresy bez statisticky významného prodloužení přežití (7–9). Poslední dva přehledy vycházely z práce italských autorů, kteří publikovali data v roce 2001. Dlouhodobým sledováním v této skupině

pacientů ale nebylo prokázáno statisticky signifikantní prodloužení přežití (10).

Z toho důvodu nyní probíhá velká studie EORTC 62931. Předběžné výsledky nepotvrdily efekt na prodloužení přežití, zlepšení lokální kontroly ani doby do progresu u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií (11).

K otázce indikace neoadjuvantní chemoterapie bylo publikováno menší množství dat. Lze ji zvážit u chemosenzitivních STS, které jsou hraničně resekovatelné v oblasti problematické pro radioterapii.

Konzervativní **chirurgický postup** s adjuvantním ozářením je standardní kombinací léčebných metod u sarkomů končetin a trupu s velmi dobrou lokální kontrolou nemoci, při zachování funkce končetiny. Operace je indikována u všech dospělých pacientů s STS a má být provedena na specializovaném pracovišti. Cílem je odstranění sarkomu s dostatečným bezpečnostním lemem (minimálně 1–2 cm, v případě menší vzdálenosti pak po nejbližší nenarušenou anatomickou bariéru, např. fascii). V případě pozitivních okrajů je indikována reresekce vždy, když je to technicky možné a nehrozí-li ztráta funkčnosti či celé končetiny. U hraničně resekovatelného nálezu se provádí neoadjuvantní léčba zářením nebo chemoterapií v závislosti na typu tumoru a lokalitě. V některých případech se však nelze vyhnout amputaci. V případě metastatického onemocnění může být operace paliativní procedurou řešící lokální komplikace.

Podle chirurgického okraje se na základě histopatologického vyšetření rozlišuje okraj *intralesionální* (tj. R1–2 resekce), *marginální* (okraj resekce je v pseudokapsule tumoru -reaktivní zóna kolem sarkomu, jde o tzv. „whoops“ operace, kdy je nádor operován jako benigní léze). Riziko lokální rekurence nemoci je zde velké, protože lze předpokládat přítomnost nádorových mikrosatelitů v ponechané reaktivní tkáni. Dostatečná chirurgická intervence je *široká excize* (*wide excision*), kdy patolog popíše lem zdravé tkáně minimálně 1 až 2 cm kolem sarkomu v rámci kompartmentu. Pravděpodobnost lokálního relapsu se s rostoucím lemem snižuje. Za *radikální operaci* lze považovat odstranění celého postiženého kompartmentu (13).

Podrobný **histopatologický popis** včetně imunohistochemie a stanovení chromozomových translokací má prognostický význam; prediktivní hodnota pro strategii léčby zářením u sarkomů končetin a trupu v dospělém věku je malá a přesahuje rámec tohoto sdělení.

Radioterapie

Jak již bylo zmíněno, histologický podtyp sarkomu má malý význam na plánování radioterapie. **Prediktivními faktory** pro indikaci a plánování léčby zářením jsou velikost, hloubka nádoru a anatomická lokalizace (což determinuje i resekabilitu), stav chirurgického okraje a grade (stupeň malignity).

Smyslem aplikace záření v kombinaci s chirurgickým výkonem je opět dosažení dostatečné lokální kontroly nemoci při zachování maximální funkčnosti postižené oblasti. Radioterapie v kombinaci s chirurgickou léčbou prodlužuje i přežití nemocných (tabulka 1) (15). Kvalita adjuvantní léčby a chirurgie jednoznačně ovlivňuje počet lokálních recidiv, jak publikoval Jundy, et al. V této práci byl hodnocen počet lokálních recidiv u pooperačně ozářených pacientů s končetinovým sarkomem (40 pacientů s dolní končetinou, 24 s horní končetinou) v letech 1978–1991. Pacienti léčení před rokem 1985 měli vyšší procento lokálních relapsů (36 %), ve srovnání s těmi po roce 1985 (12 %), u kterých byl kladen větší důraz na kvalitu operace a techniku ozáření (16).

Indikace záření lze rozdělit na

- a) předoperační
- b) pooperační
- c) iradiace recidiv
- d) paliativní

Nejčastěji je indikována radioterapie adjuvantně po široké excizi. V literatuře nejsou kontroverze a adjuvantní RT je standardním postupem vedoucím ke zvýšení lokální kontroly u high grade, povrchově i hluboce uložených tumorů větších než 5 cm (T2, a, b, G3–4, tedy u kl. stadia II a III). Stejně jako nejsou kontroverze po široké excizi low grade tumorů, jakékoliv hloubky menších než 5 cm (tedy kl. stadia I), kdy není další léčba indikována. Ostatní indikace by měly být s vědomím nedostatku dat diskutovány vždy na multidisciplinární komisi s ohledem na anatomickou lokalizaci tumoru, očekávatelné nežádoucí účinky kombinované léčby a histologickou agresivitu tumoru. Jedná se o tumory high grade, hluboko uložené, menší než 5 cm

a low grade, povrchové, větší než 5 cm a rovněž o low grade, hluboce uložené, větší než 5 cm. Například dle výsledků randomizované prospektivní studie Yanga a spol. není nutno adjuvantní RT po široké chirurgické excizi s dostatečným bezpečnostním lemem indikovat v případě: low grade STS jakékoliv velikosti a v případě podkožně nebo intramuskulárně lokalizovaných STS menších než 5 cm. Dle ESMO doporučení z roku 2010 nemusí být RT indikována v případě resekce celého svalového kompartmentu, byl-li tumor uvnitř kompartmentu zcela uzavřen a bezpečně ohraničen.

Radioterapie je jednoznačně indikována a prokazatelně zlepšuje lokální kontrolu po nedostatečném chirurgickém výkonu (intralesionální R1–2 a marginální resekci) u všech typů STS v případě, že není možno provést reresekci. Yang doporučuje ozáření i v případě, že sarkom proniká extramuskulárně (transfasciálně), což je obecně onemocnění spojené se špatnou prognózou. Stejně jako v případě, kdy by vznik lokální recidivy vedl ke zničení hlavního nervo-věcévního svazku anebo k amputaci.

Všeobecně uznávaná je indikace RT, jde-li o recidivující STS bez ozáření v předchozí léčbě (2–4, 6, 15, 33).

Pořadí použití jednotlivých onkologických modalit zohledňuje operabilitu. V případě inoperabilních nálezu nebo STS končetin řešitelných jen za cenu amputace se zařazuje neoadjuvantní chemoterapie (viz výše) nebo radioterapie s ohledem na chemo/radiosenzitivitu tumoru, komorbiditu pacienta a lokalizaci primárního tumoru. Cílem neoadjuvantní léčby je dosažení dostatečně radikální resekce při zachování funkce končetiny (2–4, 6, 15, 18). Není-li tento postup možný, musí ortoped rozhodnout o amputaci se zvážением možností protetických pomůcek.

I v případech, kdy jde o tumor primárně operabilní, jsou ohledně **načasování radioterapie (timing)** v literatuře značné rozdíly. Americký přístup favorizuje předoperační ozáření, zatímco evropská autoři preferují ozáření pooperační. Výhodou předoperační léčby je menší, dobře definovatelný objem, nižší aplikovaná dávka záření, menší počet pacientů s pozdním otokem

Tabulka 1. Procento lokálních recidiv v závislosti od druhu léčby (20)

Typ operace	Rozsah	Lokální relaps
intralesionální	„whoops“, R1–2	~100 %
marginální	okraj < 1 cm	90 %
široká excize (wide excision)	okraj > 2 cm	40 %
radikální operace	celý svalový kompartment	25 %
široká excize + radioterapie		10–20 %

a fibrózou. Nepotvrzená výhoda je snížení rizika hematogenních mikrometastáz v průběhu operace. Nevýhodou je horší hojení operační rány. U pooperačního ozáření se aplikuje vyšší dávka, jsou tedy frekventnější pozdní nežádoucí účinky záření. Hojení po chirurgickém výkonu provází méně komplikací.

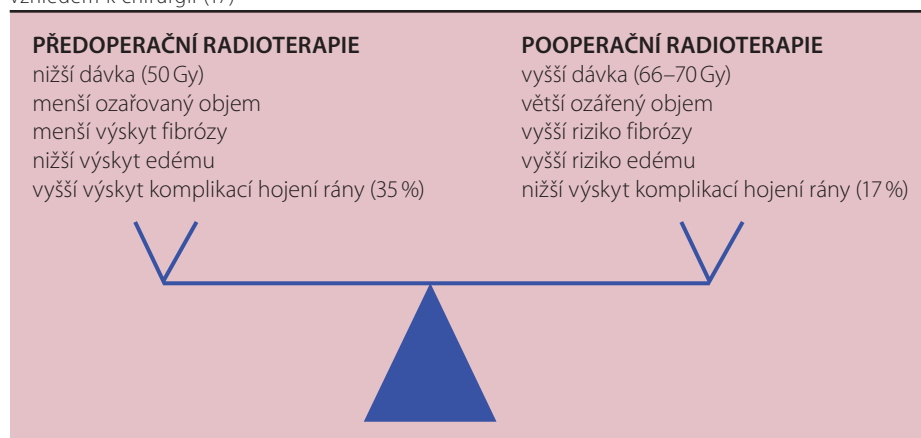
Uvedenou problematikou se zabývala multicentrická studie publikovaná O'Sullivanem v časopisu Lancet v roce 2002. Primárním end-pointem bylo zhoršení hojení operační rány. Ve studii bylo prospektivně sledováno 190 pacientů ve dvou ramenech s předoperačním (94) a pooperačním (96) ozářením. Komplikace operačních ran byly u 35 % (31) pacientů v předoperační skupině a u 17 % (16) pacientů ve skupině pooperační. Autoři doporučují zařazení předoperačního ozáření po zvážení individuálního rizika komplikací s hojením a pozdních efektů. Nejčastější problémy s hojením byly v oblasti končetin (dolní 43 %, horní 5 %). Nebyl prokázán rozdíl v lokální kontrole. Přežití pacientů ve třetím roce sledování bylo lepší při předoperačním ozáření (85 %) ve srovnání s pooperačním (72 %), což bylo ale způsobeno úmrtím z jiných příčin, než je sarkom. Funkčnost v časně pooperační periodě (do 6 týdnů po operaci) byla lepší v předoperačním rameni, v obou ramenech se vyrovnala do 1 roku od operace, což potvrdilo i vyhodnocení po 2 letech. Doba od operace k adjuvantnímu ozáření byla asi 4–6 týdnů (obrázek 1) (15, 18).

Pro radiačního onkologa je zásadní pečlivě klinické **vyšetření** anatomické lokality s tumorem. Vhodné jsou prosté rtg snímky přilehlého skeletu k posouzení jeho stability a syntopie k tumoru. Metodou volby pro zobrazení je ultrazvuk, CT a MR. Zjišťuje se, zda-li je přítomná invaze do kosti (CT), ohraničení vzhledem k ostatním měkkým tkáním a hlavně nervověcévním svazkům a fascii (USG, MR). U některých sarkomů je tendence šířit se subdermálně, s čímž je nutno počítat při definici cílového objemu (angiosarkom). Léčba sarkomů je velmi individualizovaná a náročná na znalost anatomie a biologie nádoru (28).

Plánování

Imobilizace pacienta s STS také vyžaduje velmi individuální přístup. Univerzální popis polohy pacienta nelze podat vzhledem k rozmanitým lokalitám výskytu sarkomů. Nejčastější místa výskytu jsou STS dolní končetiny, kde používáme pro imobilizaci vakuové dlahy a ebent. fixaci z termoplastu. Velmi důležité je nalézt nevynucenou polohu, která je pacientovi pohodlná. Již při přípravě fixačních pomůcek je nutno myslet

Obrázek 1. Porovnání faktorů ovlivňujících průběh léčby v závislosti na načasování radioterapie vzhledem k chirurgii (17)



na uspořádání svazků záření s ohledem na kontralaterální končetinu. Největší potíže při opakování nastavení činí správná poloha v dlouhé ose končetiny a její eventuální rotace. Poloha v laterálním a vertikálním rozměru se reprodukuje lépe. U povrchově uložených sarkomů je nezřídka nutná aplikace bolusu (tkáň-ekvivalentního materiálu zlepšujícího homogenitu ozáření především při povrchu těla), na což je nutné myslet již v okamžiku přípravy vakuové dlahy. V těchto případech je vhodné přesně označit barvou polohu individuálně připraveného bolusu na kůži, polohu končetiny ve vztahu ke dlaze a přesnou polohu dlahy na ozařovacím stole ve vztahu k souřadnicovému systému ozařovny. Velmi vhodná je fotodokumentace. K plánovacímu CT označujeme jizvu po operaci přiložením rtg kontrastního materiálu (např. drátek). V případě implantace katétrů pro intersticiální brachyterapii je důležité zachovat asi 40° úhel s dlouhou osou končetiny s ohledem na průběh rány, což umožní jejich zobrazení na plánovacím CT.

Vždy, kdy je to možné, pracujeme s CT/MR snímky a fotodokumentací, které byly pořízeny předoperačně. Optimální je realizace předoperačního CT a MR vyšetření v poloze, ve které bude pacient pooperačně ozařován.

Pro definici cílového objemu lze provést **koregistraci obrazu** plánovacího CT s předoperačním a pooperačním MR. Tento proces není vždy jednoduchý ve srovnání s jinými anatomickými lokalitami (např. při radioterapii nádorů CNS). Obrys těla (končetiny) se po radikální operaci významně mění (obrázek 2). Dlouhé kosti neposkytují často dostatek detailů ke koregistraci, hlavně axiálně. Navíc obraz skeletu na CT a MR je značně odlišný. Technicky nejschůdnější je CT/MR koregistrace v oblasti kolena a v oblasti předloktí a předkolení, kde jsou dvě dlouhé kosti v relativně konstantní vzdálenosti od sebe. Velmi problematická je femorální oblast a brachiální oblast, které

neposkytují dostatek anatomických informací pro matching (překrytí) obrazu a jsou velmi pohyblivé se špatnou reprodukcí polohy.

Delineaci cílového objemu je vhodné zahájit definicí polohy tumoru v dlouhé ose k relativně dobře definovatelným anatomickým orientačním bodům (např. vzdálenost od nejbližšího kloubu), a to označením nejkraniálnějšího a nejkaudálnějšího řezu (s ohledem na rozměr sarkomu). V axiálních řezech je nutné identifikovat příslušný svalový kompartment a jeho vztah ke kosti, nervověcévním svazkům a k jizvě vyznačené drátkem. Pomoci mohou i rtg kontrastní klipy aplikované do oblasti lůžka tumoru při operaci.

Definice klinického cílového objemu (CTV) je dána velikostí objemu nádoru (GTV) dle předoperačních zobrazovacích vyšetření, popisů operačního protokolu a histopatologického nálezu. Sarkomy obvykle neprorůstají přes hlubokou fascii, a proto bývá hranice CTV dána ohraničením kompartmentu. Svalové kompartmenty jsou definovány pro tento účel jako oblasti ohraničené fasciemi (ne funkční svalové kompartmenty). Definice kraniokaudálního rozměru je náročná i s ohledem na peritumorální edém. Obraz edému je typicky viditelný na T2 vážené MR. Dle práce Whita a spol. bývá maximálně 7 cm (v průměru kolem 2,5 cm) od nádoru, a to nejvíce ve dlouhé ose. Vzdálenost GTV – CTV má proto být minimálně 4 cm axiálně, vycházející z předpokladu, že 9/10 nádorových buněk je v oblasti tumoru a peritumorálního otoku, což bylo verifikováno histologicky výše zmíněným autorem (14, 19, 20).

Mundt, et al. doporučuje okraj (margin) na CTV z GTV 5 cm; podle jejich zjištění, že u pacientů s lemem pod 5 cm byla lokální kontrola dosažena v 30 % na rozdíl od lemu nad 5 cm, kde bylo dosaženo lokální kontroly u 93 % pacientů (21). Axiálně léčí většina center sarkomy po hrani-

ci anatomických kompartmentů, kraniokaudálně s lemem 5–10 cm (21, 22).

Podrobná anatomická definice kompartmentů přesahuje rámec této publikace a lze ji nalézt v práci Ennekinga publikované v časopise Cancer v roce 1981 (28).

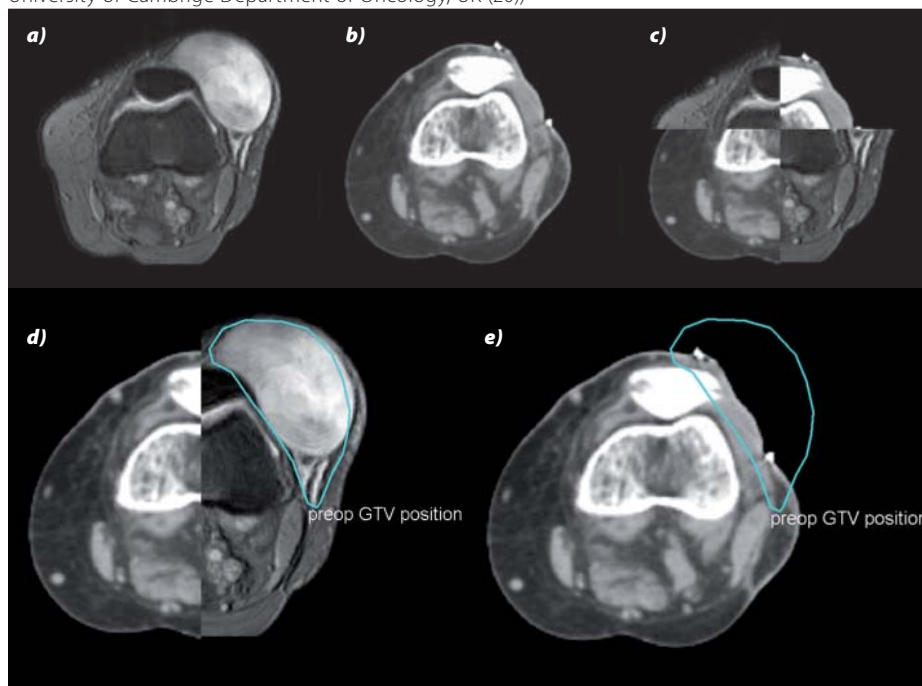
V oblasti definice cílového objemu zůstává i mnohé nejasné. V současnosti proto probíhá v UK multicentrická prospektivní studie VORTEX, jejímž předmětem je optimální delineaace objemu u STS. V konvenčním rameni této studie je ozáření dvoufázové. Ve fázi 1 se používá lem na CTV 7 cm longitudinálně a 3 cm axiálně (CTV1 50 Gy) s následným zmenšením ve fázi 2 na 1,5 cm longitudinálně a 2 cm axiálně (CTV2 16 Gy). V experimentálním ramenu studie je pouze menší lem, tj. 1,5 cm longitudinálně a 2 cm axiálně s dávkou do 66 Gy (23).

Kritickými orgány u STS končetin jsou kůže, nervověcévní svazky, kost, přilehlé klouby a integrální dávky na celou cirkumferenci. Citlivost zdravých tkání nutno zvažovat individuálně s ohledem na radikality operace, velikost a stupeň malignity (grade) nádoru a výsledný funkční stav končetiny. Velmi rozumné je doporučení dávkově šetřit alespoň 1/3 obvodu končetiny, jako prevenci pozdního lymfedému a elefantiazy.

Obecné dávkové limity: dávka ablační pro kostní dřev je kolem 40 Gy, dávky nad 50 Gy mohou způsobit riziko patologických fraktur, periferní nervy tolerují obvykle asi 60 Gy (3, 14). Od 40 Gy je zvýšené riziko ankylózy kloubů, zvláště je-li ozářeno více než 50 % kloubu, což má za následek vážné funkční dopady na končetinu. Je proto důležité se těmito oblastem vyhýbat a již v průběhu léčby provádět aktivně fyzioterapii (24). Rutinní použití **bolusu** není vždy nutné. Je-li chirurgický zákrok proveden dle onkologických pravidel, pak je riziko relapsu v jizvě malé a není nutné ji zahrnovat do CTV. Použití bolusového materiálu významně zvyšuje akutní i pozdní kožní toxicitu (20).

Aby bylo možné dodržet výše uvedená omezení, musí být zpravidla **technika** zevního ozáření komplexní – 3D CRT, eventuálně IMRT (v případě sarkomů trupu). O kombinaci zevní terapie s brachyterapií bude pojednáno níže v textu. Verifikace nastavení se provádí hlavně pomocí portálového snímkování (EPID). Přítomnost plánujícího radiačního onkologa při prvním nastavení je velmi důležitá, zvláště u atypických poloh pacienta a nezvyklých lokalit. Ke kontrole polohy pomocí portálového snímkování je vhodné použít kostěných referenčních struktur. Vyjma fyzické kontroly pomůcek

Obrázek 2. Problematika definice objemu určeného k ozáření (GTV-CTV). Na obrázku a) předoperační zobrazení na MR. Obrázek b) – anatomické poměry po široké resekci. Na obrázku c) je fúze pooperačního CT a předoperačního MR. Přes přesný matching pately a tibie je vidět diskrepance v kontuře těla způsobená změnou v měkkých tkáních. Na zobrazení d) je delineován objem tkáně určený k ozáření dle původního rozsahu MR. Identická struktura je pak zobrazena v pooperačním CT e) (Podle Neil Burnet, University of Cambridge Department of Oncology, UK (20))



a polohy kontrolujeme světelná pole s ohledem na ponechání dostatečné neozářené cirkumference postižené končetiny. Vždy je potřeba překontrolovat potenciální kolize všech svazků se zdravou kontralaterální končetinou. Pomocí EPID se kontroluje přesnost polohy kostěných struktur vzhledem k izocentru se zvláštním zřetelem na rotaci končetiny. Chyba v nastavení může být velmi významná. Je potřeba zajistit, aby si personál ozařovny předal všechny potřebné informace.

Konvenčně doporučená je pooperační dávka záření 60–66 Gy normofrakcionovaně (5 × 2,0 Gy týdně), a to 50 Gy na PTV1 (plánovací cílový objem) s následným zmenšením a aplikací 10–16 Gy na PTV2 (technika shrinking field). V případě rezidua makroskopické nemoci je doporučena dávková eskalace i nad 66 Gy. Smysl dávkové eskalace byl opakovaně zkoumán. Zargas, et al. dosáhli u pacientů s negativními prognostickými faktory lepší lokální kontroly dávkou 64–68 Gy ve srovnání s dávkou 60 Gy na souboru 775 pacientů, které sledovali v průměru 12,3 roku. Z dávkové eskalace profitovali především pacienti s pozitivním resekčním okrajem (po 15 letech 77 % vs. 37 % p = 0,001) (25). V předoperační indikaci je zpravidla aplikována dávka záření 50 Gy (14–18).

Radioterapie je vhodnou metodou pro použití v paliaci lokálních symptomů inoperabilních

STS, protože redukuje bolest a může zmenšit event. potíže způsobené objemem nádoru (bolesti, útlak, krvácení). I v paliativní indikaci má vysoké dávkování lepší léčebnou odpověď. Příklady paliativních akcelerovaných schémat: 36 Gy ve 12 frakcích po 3,0 Gy (biologická účinnost – BED₄ 63 Gy); 48,0 Gy v 15 frakcích po 3,2 Gy (BED₄ 86 Gy) nebo 36,0 Gy v 6 frakcích 1x týdně (BED₄ 90 Gy).

Toxicita léčby je závislá na léčené lokalitě. V oblasti stehen a pánve se nelze zpravidla vyhnout zevnímu genitálu. Akutní toxicita bývá zejména kožní. Neuropatie a fibróza svalů je projevem pozdních nežádoucích účinků. Lze ji zmírnit včasné zahájenou rehabilitací. Závažnými pozdními účinky léčby jsou i lymfedem končetiny a vznik patologických fraktur. Patologické zlomeniny jsou častější u žen, hlavně u pooperačního ozáření vyšší dávkou. Medián vzniku je asi 3,5 roku, a to hlavně byl-li ozářen celý průměr dlouhé kosti. Holt, et al. popisuje 10 % ve srovnání s 2 % rizikem u 364 pacientů ozářených pooperačně v oblasti dolních končetin. Největší počet fraktur byl v oblasti diafýzy a krčku femuru (13 a 8, p = 0,007). Podobně Cannon a Ballo popisují celkové riziko patologických fraktur po kombinované léčbě 1,2 % v souboru 412 pacientů (26, 27).

Vzhledem k prokázané výhodě dávkové eskalace na lokální kontrolu a proximitě kritick-

kých struktur se vyjma dodání dávky zevní radioterapií využívá intersticiální brachyterapie.

Brachyterapie (BRT) může být použita jako součást kombinované léčby se zevní RT, jako samostatná metoda v adjuvantní léčbě nebo při léčbě recidivujících nádorů v již ozářeném terénu. Výhodou peroperační intersticiální brachyterapie je aplikace dávky záření časně po operaci před nástupem hypoxických jizevnatých změn a přímá vizualizace a tedy možnost definice lůžka tumoru během operace pro potřeby adjuvantní léčby. Maximum dávky je dodáno přímo do lůžka nádoru, šetříme tak okolní zdravé tkáně. Je zkrácena i celková doba ozařování. Nevýhodou brachyterapie je, že nemusí být schopna zajistit ozáření lůžka tumoru s dostatečným bezpečnostním lemem. Je to především v případě objemnějších tumorů nebo z důvodu blízkosti kritických struktur (nervy, cévy, kost). Z toho důvodu stejně jako z důvodu dávkové nehomogenity intersticiální aplikace se BRT u STS ve většině případů kombinuje se zevním ozářením. Díky kombinaci obou metod si můžeme dovolit dávkovou eskalaci (70 Gy a více) v případě marginální či intralesionální resekce sarkomů.

Intersticiální **implantace katétrů** pro BRT je prováděna v době operace do lůžka tumoru po jeho vyznačení rtg kontrastními klipy. Do lůžka tumoru jsou nejprve zavedeny duté kovové jehly. Jehly musí být zavedeny paralelně a ve stejných vzdálenostech, obvykle 10–20 mm v závislosti na velikosti ozařovaného objemu. Mohou být buď rovné, nebo zahnuté, tak aby co nejlépe kopírovaly lůžko tumoru. Vstupy a výstupy jehel musí být na kůži nejméně 2 cm od chirurgické incize. U kompletně odstraněných malých tumorů postačuje jednorovinná punktura (obrázek 3), pro objemnější tumory jsou vhodné punkтуры vícerozinné. Kovové jehly jsou pak nahrazeny plastickými afterloadingovými katétry. Katétry je možné částečně fixovat chirurgickými stehy pro zajištění jejich správné pozice. Pro redukci dávky na kritické orgány (zejm. nervově-cévné svazky) je možné v místě jejich kontaktu s katétrelem provést překrytí svazku částí svalu nebo speciální pěnou. Vlastní léčba BRT je zahájena několik dnů po operaci (průměrně 5–7) a trvá 3–4 dny, pokud je kombinována s frakcionovaným zevním ozářením. Afterloadingové katétry jsou odstraněny bezprostředně po poslední frakci BRT. Zevní radioterapie se zahajuje co nejdříve po zhojení operační rány, vždy po extrakci stehů a katétrů.

Cílový objem pro intersticiální ozáření je definován stejně jako u teleterapie na základě

předoperačních zobrazovacích metod a perioperačního nálezu ve spolupráci s chirurgem. Klinický cílový objem (CTV) pro BRT je stanoven jako objem tumoru popsany na MR a viděný během operace (GTV) + 2–5 cm lem (30, 31).

Plánování intersticiální brachyterapie

se standardně provádělo metodou trojrozměrného plánování dávky pomocí CT. Plánovací systémy využívají několika optimalizačních postupů, s jejichž pomocí je možné lépe rozvrhnout dávkovou distribuci. V trojrozměrném obrazu lze lépe posoudit kvalitu implantátu a vyhodnocovat dávkové objemové parametry. Výhodou je zobrazení kritických struktur a v případě potřeby modifikace dávkové distribuce v blízkosti těchto struktur (obrázek 4).

Pokud je BRT použita samostatně, je v případě terapie s nízkým dávkovým příkonem (LDR BRT) **doporučena dávka** 60–75 Gy, při dávkovém příkonu 40–60 cGy/h v závislosti na pooperačním patologickém nálezu (velikost tumoru, reziduum, resekční okraje). Pokud je brachyterapie použita v kombinaci se zevní radioterapií, celková dávka je 70–80 Gy, přičemž dávka z BRT je 25–35 Gy, což je vhodné zejména u neradikálních neoperabilních resekcí. Nedávno publikovaná data potvrzují, že HDR brachyterapie může být stejně účinná jako LDR, pokud jde o lokální kontrolu a zároveň bezpečná, pokud jde o akutní i pozdní toxicitu. U HDR BRT je často užíván hyperfrakcionační režim, 3,0 Gy na frakci, 2 frakce denně, s minimálně 6 hodinovým odstupem mezi frakcemi. U samostatné intersticiální brachyterapie je aplikována dávka 16–18 × 3,0 Gy, u kombinace se zevní radioterapií (40–50 Gy) dávka 6–8 × 3,0 Gy (32).

Závěr

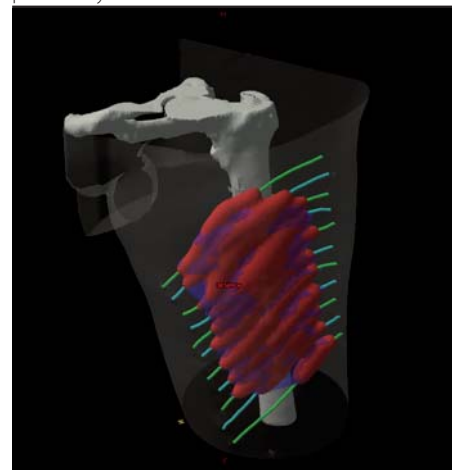
Amputace byla dlouho metodou volby při končetinových sarkomech. Výsledkem byla velmi dobrá kontrola nemoci za cenu dramatického zhoršení kvality života. Ve snaze snížit tento negativní dopad na pacienty se od 60. let minulého století začal používat multimodální postup, kombinace široké excize s ozářením. Na základě tohoto postupu byly definovány prognostické faktory. Kombinace modalit umožňuje vysokou úroveň lokální kontroly se zachováním co nejlepší funkčnosti postiženého orgánu, v případě STS většinou končetiny. Trendem je zmenšování plánovacího cílového objemu (PTV) díky co nejpresnější definici cílových objemů při vysoké kvalitě aplikace záření. Lze tedy do budoucna předpokládat další zlepšení funkčního výsledku onkologické léčby.

Projekt je podporován výzkumným záměrem MZMOU2005.

Obrázek 3. Intersticiální brachyterapie. Jednorovinná punktura



Obrázek 4. 3D plánování v intersticiální brachyterapii. V trojrozměrném obrazu lze posoudit kvalitu implantátu a vyhodnotit dávkové objemové parametry



Literatura

1. Dušek L, Mužík J, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2010-8-31]. Dostupný z [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz). Verze 7.0 [2007].
2. Casal PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v198–v203.
3. Lee B, Gottschalk AR. Soft tissue sarcoma. In: Hansen EK, Roach M III, et al. *Handbook of evidence-based radiation oncology*, Springer 2007: 409–416.
4. Benjamin RS. Soft tissue sarcomas. In: Skeel RT, et al. *Handbook of cancer chemotherapy*, 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins 2007: 420–432.
5. Sobin LH, Wittekind Ch. UICC Klasifikace zhoubných novotvarů TNM, 6. vydání 2002, česká verze 2004, Wiley-Liss, New York, 93–94.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], Soft Tissue Sarcoma v.2.2010; 2010 National Comprehensive Cancer Network, [cit. 2010-09-08], dostupný www.nccn.org.
7. Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350, no. 9092: 1647–1654.
8. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma in adults: sarcoma meta-analysis collaboration (SMAC). *Cochrane database systematic reviews*, no. 4, Article ID CD001419, 2000.
9. Pervaiz N, Colterjohn N, et al. A systematic meta-analysis of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113(3): 573–581.
10. Frustaci S, Gherlinzoni F, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of extremities and girdles: re-

sult of the Italian randomised cooperative trial. *Journal of clinical oncology* 2001; 19(5): 1238–1247.

11. Woll PJ, Glabbke M, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma: interim analysis of randomised phase II trial. *Journal of clinical oncology*, 2007; 25: 18. ASCO annual meeting proceedings.

12. Salgado R, van Marck E. Soft tissue tumors: the surgical-pathologist's perspective, in: DeSchepper M, Vanhoemacker F, et al. *Imaging of soft tissue tumors*, 3rd edition, Springer 2006: 107–116.

13. Enneking WF, Spanier SS, Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical orthopaedics and related research*, 1980; 153: 106–120.

14. Barrett A, Dobbs J, et al. *Sarcoma, IN: Practical radiotherapy planning*. 4th edition, Hodder Arnold, 2009, London, 408–414.

15. O'Sullivan B, Davis MA, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *The Lancet* 2002; 359: 2235–2240.

16. Mundt AJ, Azhar A, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *IJROBP* 1995; 32(4): 977–985.

17. Davis MA, O'Sullivan B, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4472–4477.

18. Pisters PWT, O'Sullivan B, et al. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1003–1008.

19. White LM, Wunder JS, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005; 61(5): 1439–1445.

20. Burnet NGTV + CTV for soft tissue sarcoma of limbs. ESTRO course, Tours, France, June 2009.

21. Mundt AJ, Awan A, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995; 32(4): 977–985.

22. Lartigau E, Kantor G, et al. Définition des volumes cibles dans les sarcomes des tissus mous des extrémités. *Cancer Radiothérapie* 2001; 5(5): 696–703.

23. VORTEX, UK-opened 01/02/06. A randomised phase 3 trial comparing a two-phase conventional radiotherapy treatment with that of a single phase treatment to selectively spare normal tissue and increase limb function without compromising local control in soft tissue sarcomas.

24. Stinson SF, Delaney TF, et al. Acute and long term effects on limb function of combined modality therapy in patients treated with limb sparing surgery for soft tissue sarcoma of extremity. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1991; 21: 1493–1499.

25. Zagars GK, Ballo MT. Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 56(2): 473–481.

26. Holt GE, Griffin AM. Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. *The journal of bone and joint surgery* 2005; 87(2): 315–319.

27. Cannon CP, Ballo MT, et al. Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft-tissue sarcomas. *Cancer* 2006; 107(10): 2455–2461.

28. Enneking WF, Spanier SS, et al. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1005–1022.

29. Lartigau E, Gerbaulet A. Soft tissue sarcomas. In: Gerbaulet A, Potter R, et al. *The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy*. Estro 2002: 561–572.

30. Habrand JL, Gerbaulet A, Pejovic MH, et al. Twenty years experience of interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 405–411.

31. Lartigau E, Kantor G, Tarab S, et al. Definitions of target volumes in soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer Radiother* 2001; 5: 695–703.

32. Petera J, Soumarova R, Ruzickova J, Neumannova R, Dusek L, Sirak I, et al. Perioperative Hyperfractionated High-Dose Rate Brachytherapy for the Treatment of Soft Tissue Sarcomas: Multicentric Experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 206–210.

33. Yang JC, Chang AE, Baker AR, 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: 197–203.

MUDr. Pavel Lovas

Klinika radiční onkologie LF MU

Masarykův onkologický ústav

Pekařská 53, 656 91 Brno

pavel.lovas@mou.cz
