

RADIOTERAPIJA PRI SARKOMIH

Marija Skoblar Vidmar

Povzetek

Obsevanje je v nekaterih primerih zdravljenja sarkomov edina oblika lokalnega zdravljenja. Prinaša tudi dobrobit v pred- ali pooperativnem zdravljenju. Pri načrtovanju obsevanja moramo upoštevati vrsto sarkoma, njegovo lokalizacijo, bližino okoliških zdravih tkiv in bolnikovo splošno stanje. Z novejšimi tehnikami obsevanja in sodobnim znanjem radiobiologije lahko bolnike obsevamo bolj natančno, z manjšimi obsevalnimi polji in nižjo dozo na rizične organe. V kolikor bolezen ni ozdravljiva je obsevanje primerno v paliativnem pristopu, z namenom zmanjševanja bolnikovih težav.

UVOD

Radioterapija je kot lokalni način zdravljenja nenadomestljiv del multidisciplinarnе obravnave bolnikov s sarkomi. Indicirana je kot del lokalnega zdravljenja v kombinaciji z operacijo, z namenom izboljšanja lokalne kontrole ali v paliativni obravnavi za lajšanje simptomov. Lahko je predoperativna (neoadjuvantna) ali pooperativna (adjuvantna). Le redko je radioterapija edina (definitivna) oblika lokalnega zdravljenja.

SARKOMI MEHKIH TKIV

Začetki radioterapije pri sarkomih mehkih tkiv segajo v osemdeseta leta prejšnjega stoletja, ko je manjša randomizirana raziskava dokazala enako celokupno preživetje in preživetje brez bolezni med bolniki, ki so bili zdravljeni z amputacijo uda, in bolniki, ki so bili zdravljeni z odstranitvijo sarkoma, ter pooperativno radioterapijo (1).

V poznih devetdesetih letih prejšnjega stoletja sta dve raziskavi potrdili dobrobit radioterapije v lokalnem zdravljenju (2, 3), še vedno pa ni jasno določenega optimalnega časa za radioterapijo glede na operacijo.

Predoperativna radioterapija

Kljub uveljavljenosti radioterapije v pooperativnem zdravljenju je treba omeniti dobrobiti obsevanja v sklopu predoperativnega zdravljenja. Radioterapija je učinkovitejša v dobro ožiljenem in oksigeniranem tkivu, torej v tkivu, ki ni bilo podvrženo operativnemu posegu. Takšno tkivo teoretično dovoljuje nižje obsevalne odmerke in manjša obsevalna polja. Navedeno je potrdila Nielsenova raziskava, ki je hkrati dokazala, da manjša obsevalna polja in nižja tumorska doza pripomorejo k boljšemu funkcionalnemu izhodu (4). Druge raziskave nakazujejo, da je po predoperativni radioterapiji zaradi nastanka periferne fibroze in formacije peritumorske kapsule lažja kirurška odstranitev primarnega tumorja (5). Predoperativna radioterapija zmanjšuje pogostost lokalnih recidivov in je statistično primerljiva s pooperativno radioterapijo, pri velikih tumorjih je lokalna kontrola celo boljša. Po drugi strani pa je večkrat povezana s pomembnimi zapleti pri celjenju operativnih ran, kar vodi v sekundarno celjenje, potrebo po ponovnih kirurških ukrepih in podaljšani hospitalizaciji. To so potrdili rezultati randomizirane kanadske raziskave, ki je dokazala, da je po predoperativni radioterapiji dvakrat več zapletov pri celjenju kirurških ran kot po pooperativni radioterapiji (6).

Glede na slovenske smernice pride predoperativno obsevanje v poštev pri lokalno napredovalem ali neresektabilnem tumorju, če je možna odstranitev tumorja samo z mutilantno operacijo (ali amputacijo) oziroma če pričakujemo resekcijo R1 ali če je po odstranitvi tumorja potrebna obsežna rekonstrukcija (7).

Pooperativna radioterapija

Pooperativna radioterapija ima glede na predoperativno radioterapijo nižjo stopnjo zapletov celjenja ran, vendar je več kasnih zapletov, najverjetneje zaradi višjih obsevalnih odmerkov in večjih obsevalnih volumnov. Bolniki imajo več poobsevalnih fibroz, več edema in večjo togost sklepov. Zapleti lahko privedejo do funkcionalne okvare in poslabšanja kakovosti življenja (2).

Glede na slovenske smernice (7) je pooperativna radioterapija potrebna pri:

- vseh visokomalignih sarkomih, globoko ležečih, > 5 cm, po široki resekciji;
- večini visokomalignih sarkomov, ki so < 5 cm (morda lahko opustimo obsevanje, če je rob zdravega tkiva > 1 cm in fascija intaktna);
- nekaterih obsežnih nizkomalignih sarkomih, po marginalni resekciji, še posebno, če operacija v primeru recidiva ne bi bila izvedljiva;
- po kompartment resekciji radioterapija ni potrebna, če je tumor v celoti ležal znotraj kompartmenta.

V randomizirani raziskavi leta 1998 so Yang in sodelavci (2) 141 bolnikov po operaciji razdelili na bolnike z nizkomalignimi in bolnike z visokomalignimi sarkomi. V obeh skupinah pri bolnikih s pooperativnim obsevanjem lokalnih recidivov ni bilo (0 %). V skupinah, ki nista prejeli obsevanja, pa je bila pri nizkomalignih sarkomih stopnja lokalnih recidivov 33-odstotna, v skupini visokomalignih sarkomov pa 24-odstotna. Srednji čas sledenja je bil več kot devet let.

Prospektivna, multicentrična, randomizirana raziskava (VORTEX) je ocenila vpliv zmanjševanja obsevalnih polj v času pooperativne radioterapije glede na konvencionalna obsevalna polja. Rezultati so po dveh letih sledenja dokazali, da ni razlike v funkciji, zato se zmanjševanja volumnov ne priporoča (8).

Definitivna radioterapija

Radioterapija kot samostojna oblika lokalnega zdravljenja je indicirana v izbranih primerih, npr. pri bolnikih, ki za operacijo niso sposobni. Rezultati raziskave iz leta 2005 pri 112 bolnikih z mehkokivnimi sarkomi udov kažejo na 45-odstotno 5-letno lokalno kontrolo (9).

Priprava na obsevanje

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

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

Glede na RTOG smernice CTV (Clinical Target Volume), kjer pričakujemo mikroskopsko bolezen, v predoperativni radioterapiji zajema področje GTV s 3 cm robom v longitudinalni smeri in 1,5 cm robom v radialni (transverzalni) smeri (10).

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

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

OAR (Organs At Risk) so rizični organi, ki jih je treba ščititi med obsevanjem. Med obsevanjem sarkomov na udih so to: pas mehkega tkiva, ki ga je treba ohraniti zaradi limfne drenaže, sklepni prostori in skelet.

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

Frakcioniranje in tumorska doza

Frakcionacija je večinoma standardna, od 1,8 Gy do 2 Gy na dan, od ponedeljka do petka. Občasno se uporabljajo hipofrakcionirane sheme, z višjo dozo na frakcijo, 3- do 4-krat tedensko.

Predoperativna totalna doza na področje tumorja je 50 Gy. Operativni poseg je predviden 4–6 tednov po obsevanju (7). Po opravljeni operaciji se glede na tip resekcije lahko še dodatno obseva z 10–16 Gy ali celo več, če gre za večji ostanek bolezni.

Pri pooperativnem obsevanju je predvidena tumorska doza (TD) 50 Gy na operativno področje in boost doza na ležišče tumorja, do skupne TD 56 Gy. Če je kirurški rob pozitiven se dodatno obseva do 66 ali celo 70 Gy (7). Pooperativno radioterapijo je priporočljivo začeti 4–6 tednov po operaciji. Pomembno je, da so rane zaceljene.

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

Retroperitonealni sarkomi

Pooperativne radioterapije se pri retroperitonealnih sarkomih rutinsko ne priporoča, saj so klinični dokazi pomanjkljivi. Randomizirane raziskave ni, rezultati retrospektivnih raziskav pa so si nasprotujoči (11). Retrospektivni podatki dveh skandinavskih centrov so dokazali izboljšanje 5-letnega preživetja brez bolezni in celokupnega preživetja ob kombiniranju kirurške resekcije in pooperativne radioterapije v primerjavi le s kirurško resekcijo (12). Radioterapija po odstranitvi retroperitonealnih tumorjev je pogosto težko izvedljiva, zaradi preseženega tolerančnega odmerka na rizične organe.

Predoperativno obsevanje je lažje izvedljivo, ker je tarča dobro definirana, tumor odmika črevo in druge rizične strukture iz obsevalnega polja, pa tudi odmerek je nižji. Trenutno je v izvajanju prospektivna, randomizirana klinična raziskava faze III (STRASS), ki primerja predoperativno radioterapijo (28-krat 1,8 Gy) v kombinaciji z operacijo, proti operaciji, kot edini obliki zdravljenja za resektabilne retroperitonealne sarkome (13).

Pri neresektabilnih retroperitonealnih sarkomih se standardno frakcionirana radioterapija lahko uporabi kot definitivna terapija, s ciljem podaljšanja časa do progressa bolezni. Totalna TD je odvisna od tolerančnih doz rizičnih organov v bližini tumorja. Priporoča se TD vsaj 60 Gy. Včasih pride do lokalne remisije bolezni, vendar je stopnja lokalnih recidivov velika (14).

Pri napredovali bolezni v paliativni terapiji za simptomatske lezije pogosto uporabljamo hipofrakcionirane režime 12-krat 3 Gy, 5-krat 4 Gy.

Rizični organi v področju trebuha so: črevo, želodec, ledvici in jetra. Za tolerančne doze uporabljamo QUANTEC-ove restrikcije (15).

Ginekološki sarkomi

Radioterapije se pri ginekoloških sarkomih rutinsko ne priporoča, ker ni dokazov, da izboljša preživetje brez bolezni. Pooperativno pride v poštev pri izbranih primerih v primeru kontaminacije s tumorskimi celicami med operacijo, upoštevajoč dejavnike tveganja: lokalni relaps, prizadetost cerviksa, parametrijev, seroze in histološki podtip tumorja. Za neresektabilne tumorje pride v poštev radioterapija do 60 Gy ali več. Upoštevati je treba tolerančne doze rizičnih organov v medenici: anus, rektum, sigma in glavici femurja (7).

SARKOMI KOSTI

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

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

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

Če že pred operacijo pričakujemo resekcijo R1 je priporočljiva predoperativna radioterapija do 50,4 Gy, s pooperativnim boostom 20 Gy po R1 oziroma 22–28 Gy po resekciji R2.

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

Pri Ewingovem sarkomu zdravimo z radioterapijo z naslednjimi odmerki:

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

Pooperativno obsevanje, resekcija:

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

Pri metastatski bolezni z razsojem v pljuča: obsevanje celotnih pljuč s TD 15–18 Gy, z dnevnimi frakcijami 1,5 Gy (7).

SEKUNDARNI SARKOMI

Resen pozen zaplet obsevanja je nastanek sekundarnih sarkomov v obsevanem področju. Obdobje latence je dolgo, povprečno 8 do 14 let. Nov sarkom mora vznikniti vsaj dve leti po zaključenem obsevanju, da ga lahko klasificiramo kot sekundarnega. Sekundarni sarkomi predstavljajo 2,5–5 % vseh sarkomov (16). Sekundarni sarkom se mora histopatološko razlikovati od primarnega. Najpogostejši tumorji, po katerih

se v obsevanem področju pojavi sekundarni sarkom, so: retinoblastom, karcinom dojke, ginekološki tumorji, tumorji testisa in limfomi. Sekundarni sarkomi so histološko najpogostejše: nediferenciran pleomorfni sarkom, angiosarkom, osteosarkom in MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor) (17). Pooperativna radioterapija ima dobrobit tudi pri sekundarnih sarkomih, vendar je dozo treba prilagoditi, ker gre za reiradiacijo.

PALIATIVNA RADIOTERAPIJA

Paliativna radioterapija ima pomembno vlogo v lažšanju simptomov ali v preprečevanju hitre tumorske rasti. V primerih lokaliziranega, vendar neresektabilnega tumorja je indicirana definitivna radioterapija do visoke TD 70 Gy ali več. Če so bolniki v dobrem performans statusu se uporablja standardna frakcionacija 1,8 do 2 Gy na dan.

Pogoste so hipofrakcionirane sheme 12- do 15-krat 3 Gy ali tipično 10-krat 3 Gy. Če potrebujemo hiter odgovor na obsevanje in je pričakovan kratek preostanek življenja, je smiselna shema 5-krat 4 Gy ali 1-krat 8 Gy.

Literatura:

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982; 196(3): 305–15.
2. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1): 197–203.
3. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996; 14(3): 859–68.
4. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B, Catton C, Bell RS, Fornasier VL. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect on radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21(6): 1595–9.
5. Virkus WW, Mollabashy A, Reith JD, Zlotecki RA, Berrey BH, Scarborough MT. Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 397: 177–89.
6. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9325): 2235–41.
7. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadavec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018. In press 2018.
8. Robinson MH, Gaunt T, Grimer R, Seddon B, Wylie J, Davis A, et al. Wortex Trial: A Randomized Controlled Multicenter Phase 3 Trial of Volume of Postoperative Radiation Therapy Given to Adult Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(2), p. S1.
9. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(3): 852–9.
10. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(4): 525–8.
11. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol.* 2010; 101(5): 345–50.
12. Trovik LH, Ovrebø K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients.

13. EORTC: A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma (RPS): STRASS. [cited 2018 Aug 3]. Available from: (<https://clinicaltrials.gov/et2/show/study/NCT01344018?term=STRASS&reer=Open&rank=1>).
14. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(3): 852–9.
15. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3): 10–9.
16. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, Marchal C, Resbeut M, Richaud P, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. *Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiology*. 2000; 216(1): 197–205.
17. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, Maru S, Brennan MF. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2004; 239(6): 903–9.