

Rola pooperacyjnej teleradioterapii w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn

Paweł Dymek, Marian Reinfuss, Zbigniew Kojs

Leczenie skojarzone: chirurgiczne, oszczędzające kończynę i napromienianiem, jest obecnie stosowane u ponad 90% chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyny (MTMK). Postępowanie to pozwala uzyskać 5-letnie wyleczenie miejscowe u 80-90% chorych. U zdecydowanej większości chorych stosowana jest radioterapia pooperacyjna, choć są również zwolennicy radioterapii przed- lub śródoperacyjnej. Pooperacyjna teleradioterapia zmniejsza częstość wznów miejscowych u chorych na MTMK, ale jej wpływ na przeżycia odległe jest wątpliwy. Celem pooperacyjnego napromieniania chorych na MTMK jest więc stworzenie jak najwyższej szansy miejscowego wyleczenia radykalnie usuniętego nowotworu, przy jednoczesnym utrzymaniu prawidłowej funkcji napromienianej kończyny. Cel ten jest możliwy do osiągnięcia jedynie przy zastosowaniu wysoce zindywidualizowanych technik napromieniania, opartych o doskonałą znajomość histokliniki mięsaka, anatomii terenu, w którym nowotwór się rozwija, topografii guza oraz rozległości i zasięgu wykonanego zabiegu operacyjnego. Konieczne jest też wykorzystanie całego arsenału dodatkowych urządzeń, służących kolimacji i kształtowaniu wiązki (kolimatory pierwotne i wtórne, filtry klinowe i kompensacyjne), ochronie tkanek zdrowych (indywidualne osłony), zapewnieniu powtarzalności seansów napromieniania (indywidualne odlewy dla unieruchomienia kończyny). Integralną częścią planowania napromieniania jest zastosowanie tomografii komputerowej i ewentualnie NMR. Wysoce pożądane jest stosowanie radioterapii konformalnej.

Prezentowana praca przedstawia szczegółowe zasady pooperacyjnej teleradioterapii MTMK: obszar wymagający napromieniania, techniki i warunki napromieniania, problem optymalnej dawki, wreszcie niebezpieczeństwa związane z tą metodą leczenia.

The role of postoperative teleradiotherapy in the treatment of patients with soft tissue sarcomas of the limbs

At present over 90% of patients with soft tissue sarcomas of the limbs (STSL) are treated with limb sparing surgery followed by adjuvant radiotherapy. This approach results in 5-year local control in some 80–90% of patients. In the vast majority of patients postoperative teleradiotherapy is performed, although some institutions advocate pre- or intraoperative radiotherapy. Postoperative radiotherapy reduces the frequency of local recurrence in patients with STSL, but its influence on overall survival is unclear. Thus the aim of adjuvant radiotherapy in patients with STSL is to improve the likelihood of local control after radical surgery and to preserve the function of the irradiated limb. This can be achieved only when individualized treatment planning is employed. It should base on detailed knowledge of the histological, clinical and topographic characteristics of the tumour; of local anatomy and of the extent of previous surgical treatment. The procedure calls for a choice of accessories enabling beam shaping and collimation (primary and secondary collimators, wedges and compensating filters), sparing healthy tissues (individual shields) and allowing for treatment repetition (individual forms fixing the limb). CT and (if possible) MRI scans should form an integral part of treatment planning. Conformal radiotherapy is highly desirable. This paper presents detailed principles of conducting postoperative radiotherapy of STSL – the target volumes, radiotherapy techniques and dose optimization and discusses treatment complications and risks.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich kończyn, pooperacyjna teleradioterapia

Key words: soft tissue sarcomas, extremities, postoperative teleradiotherapy

Wskazania

Najczęstszą lokalizacją mięsaków tkanek miękkich (MTM) są kończyny (50-60% przypadków), zwłaszcza kończyna dolna, na której występuje 35-45% wszystkich MTM u dorosłych [1-8].

Pierwotnym postępowaniem z wyboru u chorych na MTM kończyn (MTMK) jest leczenie chirurgiczne [2-5, 7, 9-11]. Jeszcze w latach 60. i 70. połowa chorych na MKMK leczona była amputacją kończyny [2, 9, 11]; obecnie u 90-95% chorych stosowane jest leczenie skojarzone; chirurgiczne, oszczędzające kończynę (*limb-sparing surgery* – LSS) z napromienianiem [1-3, 5, 9, 11-14]. Przełomem były tu badania przeprowadzone z początkiem lat 80., zarówno randomizowane [15, 16], jak i nierandomizowane [17-20], które wykazały wysoką skuteczność skojarzonego leczenia oszczędzającego kończynę.

W 1985 roku National Institute of Health zarekomendował LSS jako podstawową metodę postępowania u większości chorych na MTMK [21].

Amputacja pozostaje leczeniem z wyboru niewielkiej liczby (<10%) chorych, u których przy zastosowaniu LSS nie udaje się usunąć nowotworu, bez ciężkiego upośledzenia funkcji kończyny lub, u których przeciwskazana jest radioterapia [2, 4, 9, 11, 22, 23].

Najprawdopodobniej istnieje również pewna grupa chorych na MTMK, u których wystarczającym leczeniem jest sama LSS, bez uzupełniającej radioterapii. Szczegółowa selekcja tej grupy chorych jest przedmiotem dyskusji w piśmiennictwie; większość autorów sugeruje, iż mogą to być chorzy na wysokozróżnicowanego MTM, z guzem poniżej 5 cm średnicy, u których uzyskano szeroki, wolny od nowotworu margines operacyjny (IA°) [2, 4, 9, 11, 24-29]. Wszyscy pozostali chorzy na MTMK od stopnia IB do III (AJCC/UICC z 1997 roku) kwalifikują się do leczenia skojarzonego: LSS z napromienianiem i ewentualnie (IIIB°) leczeniem systemowym.

Wbrew krążącym w piśmiennictwie, jeszcze w latach 70. opinii, badania radiobiologiczne i kliniczne przeprowadzone w latach 80. i 90. udowodniły, iż MTM są nowotworami o dobrej promieniowrażliwości; dotyczy to w szczególności MTM o średnim i niskim stopniu zróżnicowania [7, 9, 17, 30-36].

Skojarzenie LSS z napromienianiem pozwala uzyskać 5-letnie wyleczenie miejscowe u 80-95% wszystkich chorych na MTMK [7, 11, 15, 17, 31, 37]. Wartość tego leczenia i jego przewagę nad leczeniem wyłącznie chirurgicznym potwierdziły liczne badania nie randomizowane [17, 31, 38-40], jak i dwa kontrolowane prospektywne badania kliniczne [37, 41]. Yang i wsp. z National Cancer Institute przeprowadzili takie badanie w grupie 141 chorych na MTMK leczonych pierwotnie LSS; 91 chorych na niskozróżnicowane MTMK otrzymało uzupełniająco, bądź to samą chemioterapię, bądź też chemioterapię skojarzoną z radioterapią; natomiast 50 chorych na wysokozróżnicowane MTMK leczono albo wyłącznie chirurgicznie, albo uzupełniająco napromienianiem. 10-letnie wyleczenie miejscowe uzyskano u 98% chorych napromienianych pooperacyjnie i tylko u 70% nie napromienianych [37].

W Memorial Sloan-Kettering Cancer Center przeprowadzono prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne w grupie 164 chorych na MTM kończyn i tułowia, randomizując pacjentów wyłącznie do LSS lub LSS skojarzonej z brachyterapią. 5-letnie wyleczenie miejscowe, w grupie chorych na niskozróżnicowanego MTM, wyniosło 89% wśród chorych pooperacyjnie napromienianych i 66% pooperacyjnie obserwowanych. Uzupełniająca brachyterapia nie miała natomiast statystycznie znamiennego wpływu na wyniki leczenia w grupie chorych na wysokozróżnicowanego MTM [41, 42].

W grupie chorych na MTMK napromienianie może być stosowane, w skojarzeniu z LSS, jako leczenie przedoperacyjne [4, 7, 18, 31, 39, 43-48], śródoperacyjne [9-11, 49, 50] i pooperacyjne [2-7, 9-11, 14, 17, 20, 24, 45-47].

Radioterapia przedoperacyjna ma wielu zwolenników podnoszących takie jej potencjalne zalety, jak: zmniejszenie niebezpieczeństwa rozsiewu komórek nowotworowych w trakcie operacji, możliwość ograniczenia wielkości obszaru napromienianego i obniżenia dawki promieniowania, w porównaniu z radioterapią pooperacyjną (lepsze utlenowanie guza), zmniejszenie wymiarów guza pierwotnego, ułatwiające leczenie chirurgiczne [3, 4, 9, 11, 47]. Dotychczasowe badania nie wykazały jednak przewagi skuteczności przedoperacyjnej radioterapii nad pooperacyjną [3, 4, 9, 11, 45, 46]. Kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone przez Canadian Sarcoma Group, porównujące te dwa sposoby kojarzenia radioterapii z LSS w MTMK zostało przerwane. W badaniu tym nie stwierdzono jak dotąd istotnych różnic w wyleczalności miejscowej, natomiast znamienne statystycznie różnice w częstości powikłań gojenia się rany operacyjnej: 35% (31/88 chorych) w grupie napromienianej przedoperacyjnie i tylko 17% (16/94 chorych) napromienianej pooperacyjnie [48].

Doniesienia na temat śródoperacyjnej radioterapii MTMK są nieliczne i nie pozwalają na ocenę rzeczywistej wartości tej metody leczenia uzupełniającego LSS [49, 50].

Wydaje się więc, że w chwili obecnej, u zdecydowanej większości chorych na MTMK, postępowaniem optymalnym jest LSS z pooperacyjną radioterapią [3, 9, 11]. W ośrodkach referencyjnych i w ramach prospektywnych badań klinicznych możliwe jest stosowanie radioterapii przedoperacyjnej, szczególnie u chorych na niskozróżnicowanego (G3) MTMK z guzem powyżej 10 cm (IIIB°) [31, 46].

Obok teleradioterapii coraz większą rolę w skojarzonym leczeniu chorych na MTMK odgrywa brachyterapia. Jej niewątpliwe zalety to między innymi: krótki (4-6 dni) czas leczenia, ograniczenie wielkości terenu napromienianego wysoką dawką, niższe w porównaniu z teleradioterapią koszty leczenia [4, 9, 11, 41, 42, 51-53]. Podejmowane są próby kojarzenia tele- i brachyterapii, tej ostatniej jako metody podwyższania (boost) dawki na łzę po usuniętym guzie [52, 54, 55].

Podejmowane są liczne eksperymentalne próby poprawy skuteczności radioterapii w leczeniu MTM poprzez: zastosowanie promieniowania cząsteczkowego (neutrony, protony, mezony pi) [2-4, 7, 56, 57], kojarzenie napromieniania z hipertermią [3, 4, 9, 58] lub chemioterapią [2-4, 9-11].

Pooperacyjna teleradioterapia zmniejsza częstość wznów miejscowych u chorych na MTMK, ale jej wpływ na przeżycia odległe jest wątpliwy [2, 4, 7, 9-11]. Wyniki pooperacyjnej teleradioterapii są jednak ściśle związane z jej jakością.

Szczegółowe zasady pooperacyjnej teleradioterapii MTMK

Celem pooperacyjnego napromieniania chorych na mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane na kończynie jest stworzenie jak najwyższej szansy miejscowego wyleczenia nieradykalnie usuniętego nowotworu, przy jednoczesnym utrzymaniu prawidłowej funkcji napromienianej kończyny. Cel ten jest możliwy do osiągnięcia jedynie przy zastosowaniu wysoce zindywidualizowanych technik napromieniania, opartych o doskonałą znajomość histokliniki mięsaka, anatomii terenu, w którym nowotwór się rozwija, topografii guza oraz rozległości i zasięgu wykonanego zabiegu operacyjnego. Konieczne jest też wykorzystanie całego arsenału dodatkowych urządzeń służących kolimacji i kształtowaniu wiązki (kolimatory pierwotne i wtórne, filtry klinowe i kompensacyjne), ochronie tkanek zdrowych (indywidualne osłony), zapewnieniu powtarzalności seansów napromieniania (indywidualne odlewy dla unieruchomienia kończyny). Integralną częścią planowania napromieniania jest zastosowanie tomografii komputerowej i ewentualnie NMR [2, 4, 9, 11, 59]. Wysoce pożądane jest stosowanie radioterapii konformalnej [4, 7, 11, 59].

Obszar wymagający napromieniania

MTMK szerzą się wzdłuż długiej osi kończyny wewnątrz przedziału mięśniowego. Struktury takie jak: powięź, okostna, przydanka dużych tętnic, pochewka pni nerwowych, stanowią, przynajmniej przez pewien czas, barierę dla ich rozprzestrzeniania się. Naciekanie mięsaka do sąsiedniego przedziału mięśniowego następuje w pierwszym rzędzie poprzez naturalne otwory w powięzi, np. wzdłuż naczyń przesywających. Natomiast prawie nigdy nie stwierdza się szerzenia MTMK na kość poprzez wiązadła lub ścięgna, w miejscach przyczepów mięśniowych. Zajęcie kości jest prawie zawsze wynikiem naciekania przez ciągłość [2, 4, 7, 9, 10].

Podstawowym problemem jest określenie w każdym przypadku obszaru zagrożonego ponownym wzrostem nowotworu, a więc wymagającego napromieniania. Dokonuje się go w oparciu o ocenę:

1. postaci mikroskopowej mięsaka,
2. stopnia jego zróżnicowania,
3. wielkości guza pierwotnego,

4. danych dotyczących przeprowadzonego zabiegu operacyjnego [2, 4, 7, 9-11].

Ad. 1. Ogólnie uważa się, że dla planowania leczenia napromienianiem istotniejsza jest znajomość stopnia zróżnicowania mięsaka aniżeli dokładnej postaci mikroskopowej. U większości chorych na MTMK prawdopodobieństwo przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest bardzo małe i jeśli węzły są klinicznie niezmiennione, nie muszą być włączane w teren napromieniania.

Ad. 2 i 3. Obszar napromieniany zależy od wielkości guza pierwotnego oraz stopnia jego złośliwości mikroskopowej. Wymagany margines zdrowych tkanek jest w piśmiennictwie przedmiotem licznych kontrowersji. W latach 80. i do dzisiaj w części ośrodków uważa się, że wymagane jest objęcie polem napromienianym całego przedziału mięśniowego, w którym rozwija się mięsak. Dla małych guzów o średnicy do 5 cm, o wysokim stopniu zróżnicowania (G1) margines winien wynosić 5-7 cm, dla guzów o średnicy powyżej 5 cm i niskim stopniu zróżnicowania (G3) 10-15 cm. W tych sytuacjach długość pola napromienianego może sięgać nawet 30-40 cm [7, 9, 17, 38, 60, 61].

Retrospektywne badanie Mundt i wsp. wykazało, że 5-letnie wyleczenie miejscowe uzyskano jedynie u 30% chorych, gdy margines zdrowych tkanek przy pooperacyjnej teleradioterapii wynosił <5 cm i u 93% chorych, gdy był większy [35]. W prospektywnym badaniu Canadian Sarcoma Group, porównującym pooperacyjną i przedoperacyjną radioterapię, margines wynosił 5 cm wokół GTV (*gross tumor volume*) [48]. W Massachusetts General Hospital w pierwszym etapie napromieniania stosuje się margines: poniżej 5 cm dla małych guzów – G1, 5-10 cm dla dużych guzów – G1 i małych G2 i G3, oraz 10-15 cm dla dużych guzów – G2, G3 [38]. Lindberg i wsp. proponują 5 i 7 cm margines odpowiednio dla MTM G1 oraz G2, G3, a Tepper powyżej 10 cm we wszystkich przypadkach [17, 61].

Z drugiej strony, przy stosowaniu pooperacyjnej brachyterapii, margines zdrowych tkanek objętych napromienianiem jest mały, np. w protokole MSKCC wynosi jedynie 2 cm i mimo to wyleczalność miejscowa sięga 90% [41, 51]. Być może postęp w technice chirurgicznej, zmniejszając niebezpieczeństwo rozsiewu mięsaka w trakcie zabiegu, pozwala ograniczyć teren pooperacyjnie napromieniany.

Badania retrospektywne nie wykazały, że zwiększenie marginesu z 5-9,9 cm do powyżej 10 cm lub włączenie w teren napromieniany całego przedziału mięśniowego, poprawiało wyleczalność miejscową [32, 35].

W sumie standardem jest margines 5-7 cm, a większy margines zalecany jest w dużych guzach lub nisko zróżnicowanych [2, 9-11].

Dla prawidłowego zaplanowania leczenia napromienianiem konieczna jest dokładna znajomość wielu elementów leczenia chirurgicznego. Wysoce pożądana jest obecność radioterapeuty przy zabiegu operacyjnym, która pozwala mu zapoznać się z takimi danymi, jak: przebieg cięcia operacyjnego, wielkość i lokalizacja guza, zasięg cięcia operacyjnego, stosunek do mięśni, naczyń, nerwów i ko-

ści, ewentualnie obecność guzków satelitarnych, zasięg wykonanego zabiegu. Szczególnie istotnym elementem jest stopień radykalności zabiegu operacyjnego, ponieważ u wielu chorych zoperowanych radykalnie nie ma wskazań do radioterapii pooperacyjnej, a wymagana dawka promieniowania jest niższa i prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego wyższe, jeśli zabieg był jedynie mikroskopowo nieradykalny. Rutynowym postępowaniem powinno być zakładanie klipsów wokół brzegów operowanego terenu, co ułatwia określenie obszaru wymagającego napromieniania, a więc i osłonę struktur niezagrażonych wzrostem nowotworu. Należy podkreślić, że sama blizna skórna rzadko kiedy jest dobrym wskaźnikiem obszaru wymagającego napromieniania.

Technika napromieniania

Podstawową zasadą napromieniania MTMK jest stosowanie techniki „zmniejszanych pól” (*shrinking field technique*). Większa część zarówno kończyny górnej, jak i dolnej dobrze toleruje średnie dawki promieniowania w granicach 50 Gy, powyżej tej dawki obszar napromieniany winien być systematycznie ograniczany.

Na cały obszar zagrożony wzrostem mięsaka (margines 7-12 cm) można podać dawkę 50 Gy, na zmniejszony obszar (margines 3-5 cm) dawkę 60 Gy i na samą łożę po usuniętym guzie dawką ok. 66 Gy.

Przy modelowaniu obszaru wymagającego napromieniania należy szczególnie unikać:

- a) napromieniania całej grubości (obwodu) kończyny. Konieczne jest pozostawienie poza polem napromienianym przynajmniej wąskiego pasma tkanek miękkich, biegnących wzdłuż osi długiej kończyny. Napromienianie całej grubości kończyny, bez ochrony pasma skóry i tkanki podskórnej, prowadzi do ciężkich powikłań w postaci: rozległego zwłóknienia w terenie leczonym, obrzęku części dystalnej kończyny, bólu i znacznego ograniczenia funkcji kończyny, wymagających niekiedy nawet amputacji.
- b) napromieniania kości. Pożądana jest osłona każdego, nawet najmniejszego, obszaru kości nie wymagającego napromieniania. Szczególnie ważne jest unikanie napromieniania całej grubości kości, gdyż zwiększa ono w znacznym stopniu ryzyko popromiennych złamań.
- c) napromieniania specjalnych miejsc na kończynach, fizjologicznie szczególnie narażonych na urazy i tym samym bardziej podatnych na uszkodzenia popromienne. Do miejsc tych należą: łokcie, pachwina, skóra przyśrodkowej powierzchni uda, rzepki i przedniej powierzchni piszczeli, ścięgno Achillesa, pięta i podeszwa stopy, palce nóg, paznokcie. Uważa się, że chorzy z zaawansowanym mięsakiem, wymagającym napromieniania całej stopy albo dużej części pięty, czy ścięgna Achillesa, kwalifikują się raczej do amputacji aniżeli do leczenia skojarzonego.
- d) napromieniania gonad. Chorzy (zwłaszcza młodzi) na mięsaki zlokalizowane na udzie powinni mieć osłaniane jądra.

Dla spełnienia omówionych powyżej warunków skutecznego i bezpiecznego pooperacyjnego napromieniania MTM, zlokalizowanych na kończynach, wykonuje się indywidualnie dla każdego chorego:

- odlew gipsowy, zapewniający unieruchomienie kończyny i tym samym powtarzalność poszczególnych sesji napromieniania. Na ułożenie kończyny wpływa położenie dłoni lub stopy, stąd unieruchomienie w odlewie gipsowym tych części kończyny jest szczególnie ważne,
- bloki z niskotopliwych stopów metali, np. stopu Woda, pozwalających na dowolne modelowanie osłon dla eliminacji części tkanek z obszaru napromienianego,
- weryfikację radiologiczną wymodelowanego pola wymagającego napromieniania, dla uwidocznienia ważnych struktur, np. kości, klipsów pozostawionych przez chirurga, zastosowanych osłon [7, 9-11, 31, 62].

Najczęściej stosowaną techniką napromieniania MTM zlokalizowanych na kończynach jest technika 2 pól przeciwstawnych: przedniego i tylnego lub przyśrodkowego i bocznego. Nie zawsze jednak jest ona możliwa do zastosowania. Dość często uzyskanie dobrego rozkładu dawki możliwe jest jedynie przy użyciu wiązek ukośnych z filtrami klinowymi lub kompensatorami tkankowymi. Niejednokrotnie, ze względu na anatomie napromienianego terenu, planowany obszar jest tak długi, że zachodzi konieczność podzielenia go na 2 lub 3 stykające się pola.

Celem uniknięcia powstawania obszarów niedodawkowania lub przedawkowania stosuje się wtedy dwie techniki napromieniania:

- filtrów klinowych umieszczonych na krawędzi pól,
- „przesuwanych przerw” (*moving gap technique*), w której stykające się krawędzie pól są przesuwane kilkakrotnie o 1 cm w trakcie leczenia.

W niezaawansowanych, względnie powierzchownie położonych guzach, możliwe jest również stosowanie jednej wiązki prostopadłej do powierzchni terenu leczonego.

Warunki napromieniania

W większości przypadków MTMK optymalnym jest napromienianie chorego w warunkach teleradioterapii megawoltowej o energii nie przekraczającej 6 MeV. Istotnym zagadnieniem technicznym jest podanie odpowiedniej dawki na bliznę i skórę ją otaczającą. Jeżeli teren ten nie jest napromieniany stycznie, konieczne jest bolusowanie celem uniknięcia niekorzystnego w tej sytuacji zjawiska głębokościowego narastania dawki („*build up*”).

Obok promieniowania fotonowego istotną rolę w teleradioterapii mięsaków kończyn odgrywa promieniowanie elektronowe. Jest ono stosowane:

- jako składowa wiązki mieszanej fotonowo-elektronowej, gdzie zazwyczaj 1/3 do 1/2 dawki całkowitej pochodzi z elektronów,
- w postaci uzupełnienia dawki całkowitej na zmniejszone pole w wysokości 5-10 Gy, tzw. „*boost* elektro-*nowy*”.

Dawka promieniowania

Optymalna całkowita dawka promieniowania przy pooperacyjnej teleradioterapii MTMK jest nieznaną; w większości ośrodków waha się ona od 60 do 70 Gy [2, 4, 9-11], najczęściej wynosi 63-66 Gy [10, 17, 31, 33]. Do przeszłości należy stosowanie dawek powyżej 70 Gy [17].

Powszechnie podkreśla się, że wielkość całkowitej dawki promieniowania generalnie zależeć powinna od stopnia zróżnicowania MTMK oraz marginesu operacyjnego [4, 10, 37, 40].

W M. D. Anderson Cancer Center zredukowano dawkę z 70 Gy do 60 Gy i 65 Gy, odpowiednio dla chorych na MTMK o wysokim i niskim stopniu zróżnicowania nowotworu, nie pogarszając wyleczeń miejscowych [17]. Fein i wsp. wykazali, że dawka wyższa od 62,5 Gy znacznie poprawia miejscową wyleczalność MTMK [33].

Wolfson i wsp. wykazali poprawę przeżyć całkowitych wraz ze wzrostem dawki pooperacyjnej teleradioterapii [63].

Z drugiej strony Mundt i wsp. nie wykazali różnic w miejscowej wyleczalności pomiędzy grupą chorych, którzy otrzymali dawkę 60-63 Gy, a tymi, którzy otrzymali 64-66 Gy [35]. Podobne obserwacje poczynili badacze z Malinckrodt Institute, porównując dawki 60-64,9 Gy i 65 Gy [32]. Das Gupta i Chaudhuri zalecają dawkę 60 Gy u chorych z wolnym od nowotworu marginesem operacyjnym i 65-70 Gy, gdy w marginesie stwierdza się nacieki mięsaka [10]. Nie ulega wątpliwości, że im wyższa jest całkowita dawka promieniowania, tym wyższe jest niebezpieczeństwo późnych powikłań [10, 35, 62]; z kolei zbyt niskie dawki zwiększają niebezpieczeństwo wznów miejscowych [10].

Powszechnie stosowana dawka frakcyjna wynosi 1,8-2 Gy [2, 4, 11, 38, 40]. Podjęte były próby zmiany systemów frakcjacji poprzez zastosowanie przyspieszonej hyperfrakcjacji [64, 65], hypofrakcjacji [2, 66] i hyperfrakcjacji [4, 67]. Nie udowodniono w sposób przekonujący przewagi tych systemów nad konwencjonalną frakcjacją [37, 38, 40].

Powikłania pooperacyjnej teleradioterapii MTMK

Ocenia się, że u ok. 16-37% chorych na MTMK, napromienianych przedoperacyjnie i u 5-20% pooperacyjnie, występują powikłania związane z gojeniem się rany pooperacyjnej [11, 46, 53, 68, 69]. Najczęstsze powikłania związane z raną operacyjną to: opóźnienie gojenia, rozęście się, martwica wymagająca wycięcia chirurgicznego, owrzodzenie. Chory winien być uprzedzony również o niebezpieczeństwie powikłań ze strony wolnego płata skóry do przeszczepu i konieczności dodatkowej interwencji chirurgicznej [2, 4, 10, 11]. Oczywiście ryzyko tych powikłań zależy od wieku pacjenta, stanu odżywienia, stanu sprawności, lokalizacji i wielkości mięsaka, jak również od czynników związanych z jakością teleradioterapii: techniką napromieniania, wielkością napromienianego obszaru, dawką całkowitą i frakcyjną, itd. [2, 4].

Najczęstsze odległe powikłania pooperacyjnej teleradioterapii MTMK (>1 roku po zakończeniu leczenia) to: zwłóknienie, martwica, obrzęk, złamania, przykurcze. Wiele z tych powikłań powoduje w efekcie ograniczenie funkcji kończyny. Na częstość tych powikłań ma wpływ: wielkość guza, zastosowanie wysokiej dawki promieniowania (>63 Gy), długość pola napromienianego (>35 cm), zła technika napromieniania, wycięcie nerwów, powikłania gojenia się rany pooperacyjnej [4, 10, 62, 70]. Ryzyko obrzęku i złamań jest większe w dolnej kończynie i powinno być przedyskutowane z chorym. Dla ograniczenia tego powikłania konieczne jest ograniczenie obszaru napromienianego najwyżej do 2/3 obwodu kończyny, połowy stawu i połowy obwodu kości [11].

Dla oceny funkcjonalnych efektów leczenia chorych na MTM opracowano w 1981 roku skalę Ennekinga; obecnie częściej stosowana jest skala LENT-SOMA, zaproponowana w 1995 roku przez EORTC i RTOG [71].

Dr n. med. Paweł Dymek

Zakład Teleradioterapii

Centrum Onkologii – Instytut Oddział w Krakowie

ul. Garncarska 11

31-115 Kraków

E-mail: z5dymekp@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF. Weichgewebssarkome – prognostische Faktoren und multimodale Therapie. *Chirurg* 2000; 71: 787-94.
2. O'Sullivan B, Bell RS, Bramwell VHC. Sarcomas of the soft tissues. In: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC, (eds.) *Oxford Textbook of Oncology*. Ed. 2. Oxford University Press; 2002, 2495-523.
3. Pisters PWT, Brennan MF. Sarcomas of soft tissue. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, (eds.) *Clinical oncology*. Ed. 2. New York: Churchill Livingstone; 2000, 2273-313.
4. Pisters PWT, O'Sullivan B, Demetri GD. Sarcomas of nonosseous tissues. W: Holland JF, Frei E, (eds.) *Cancer medicine*. Ed. 5. Hamilton, London: B. C. Decker Inc.; 2000, 1903-1930.
5. Yasko AW, Patel SR, Pollack A i wsp. Sarcomas of soft tissue and bone. W: Lenhard RE, Osteon RT, Gansler T, (eds.) *Clinical Oncology*. Atlanta, Georgia: The American Cancer Society Inc.; 2001, 611-631.
6. McGinn CJ, Lawrence TS. Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum). W: Perez CA, Brady LW, (eds.) *Principles and practice of radiation oncology*. Ed. 3. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publ.; 1997, 2051-72.
7. Reinfuss M. *Radioterapia złośliwych nowotworów tkanek miękkich*. Raport 1356/87. Kraków: Instytut Fizyki Jądrowej; 1997.
8. Valle AA, Kraybill WG. Management of soft tissue sarcomas of the extremity in adults. *J Surg Oncol* 1996; 63: 271-9.
9. Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG. Soft tissue sarcoma. W: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds.) *Cancer. Principles and practice of oncology*. Ed. 6. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001, 1841-91.
10. Das Gupta TK, Chaudhuri PK. *Tumors of the Soft Tissues*. Ed. 2. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange; 1998.
11. Pollock RE. *American Cancer Society. Atlas of clinical oncology. Soft tissue sarcomas*. Hamilton, London: B. C. Decker Inc.; 2002.
12. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD i wsp. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 2003; 237: 218-26.
13. Zagars GK, Ballo MT. Sequencing radiotherapy for soft tissue sarcoma when re-resection is planned. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 21-7.
14. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT i wsp. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003; 97: 2530-43.

15. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E i wsp. 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: 305-14.
16. Potter DA, Kinsella T, Glatstein E i wsp. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1986; 58: 190-205.
17. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM i wsp. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47: 2391-7.
18. Suit HD, Proppe KH, Mankin HJ i wsp. Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981; 47: 2269-74.
19. Abbatucci JS, Boulier N, de Ranieri J i wsp. Radiotherapy as an integrated part of the treatment of soft tissue sarcomas. *Radiother Oncol* 1984; 2: 115-21.
20. Leibel SA, Tranbaugh RF, Wara WM i wsp. Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. *Cancer* 1982; 50: 1076-83.
21. National consensus development panel on limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcoma and osteosarcomas. *Cancer Treat Symp* 1985; 3: 1-5.
22. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB i wsp. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991; 214: 328-36.
23. Yang JC, Rosenberg SA. Surgery for adult patients with soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1989; 16: 289-96.
24. Karakousis CP, Proimakis C, Walsh DL. Primary soft tissue sarcoma of the extremities in adults. *Br J Surg* 1995; 82: 1208-12.
25. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES i wsp. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch Surg* 1992; 127: 1285-9.
26. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B i wsp. Limb-sparing surgery without radiotherapy based on anatomic location of soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1757-65.
27. Healy B, Corson J, Demetri G. Surgery alone may be adequate treatment for select stage IA – IIIA soft tissue sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 517.
28. Choong PF, Petersen IA, Nascimento AG i wsp. Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity? *Clin Orthop* 2001; 387: 191-9.
29. O'Sullivan B, Ward I, Catton C. Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 274-81.
30. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of the soft tissue. *Cancer* 1985; 56: 475-9.
31. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC i wsp. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 854-62.
32. Pao WJ, Pilepich MV. Postoperative radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 907-11.
33. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM i wsp. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 969-76.
34. Weichselbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar S i wsp. Radiobiological characterization of head and neck and sarcoma cells lines derived from patients prior to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 313-9.
35. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS i wsp. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 977-85.
36. Ruka W, Taghian A, Gioioso D i wsp. Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. *J Surg Oncol* 1996; 61: 290-4.
37. Yang JC, Chang AE, Baker AR i wsp. 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.
38. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 347-56.
39. Barkley HT, Martin RG, Romsdahl MM i wsp. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 693-9.
40. Wilson AN, Davis A, Bell RS i wsp. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 746-51.
41. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH i wsp. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 859-68.
42. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM i wsp. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1150-5.
43. Einarsdottir H, Wejde J, Bauer HC. Pre-operative radiotherapy in soft tissue tumors. Assessment of response by static post-contrast MR imaging compared to histopathology. *Acta Radiol* 2001; 421: 1-5.
44. Brant TA, Parsons JT, Marcus RB i wsp. Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 899-906.
45. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR i wsp. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996; 61: 90-9.
46. Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS i wsp. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 563-72.
47. Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B i wsp. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: effect of radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1595-9.
48. O'Sullivan B, Davis A, Bell RS. Phase III randomized trial of pre-operative versus post-operative radiotherapy in the curative management of extremity soft tissue sarcoma. A Canadian Sarcoma Group and NCI Canada Clinical Trials Group Study (abstract 2066). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 535a.
49. Dubois JB, Debrigode C, Hay M i wsp. Intra-operative radiotherapy in soft tissue sarcomas. *Radiother Oncol* 1995; 34: 160-3.
50. Haddock MG, Petersen IA, Pritchard D i wsp. IORT in the management of extremity and limb girdle soft tissue sarcomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 151-2.
51. Harrison LB, Franzese F, Gaynor JJ i wsp. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 259-65.
52. Janjan NA, Yasko AW, Reece GP i wsp. Comparison of charges related to radiotherapy for soft-tissue sarcomas treated by preoperative external-beam irradiation versus interstitial implantation. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 415-22.
53. Schray MF, Gunderson LL, Sim FH i wsp. Soft tissue sarcoma. Integration of brachytherapy, resection, and external irradiation. *Cancer* 1990; 66: 451-6.
54. Thomas L, Delannes M, Stockle E i wsp. Intraoperative interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcomas: preliminary results of a feasibility phase II study. *Radiother Oncol* 1994; 33: 99-105.
55. Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF i wsp. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 321-4.
56. Prott FJ, Micke O, Haverkamp U i wsp. Treatment results of fast neutron irradiation in soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (suppl. 2): 76-8.
57. Schonekaes KG, Prott FJ, Micke O i wsp. Radiotherapy on adult patients with soft tissue sarcoma with fast neutrons or photons. *Anticancer Res* 1999; 19: 2355-9.
58. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM i wsp. The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 941-9.
59. Robinson MH, Bidmead AM, Harmer CL. Value of conformal planning in the radiotherapy of soft tissue sarcoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992; 4: 290-3.
60. Eilber FR, Eckhardt J, Morton DL. Advances in the treatment of sarcomas of the extremity. Current status of limb salvage. *Cancer* 1984; 54 (suppl. 11): 2695-701.
61. Tepper J, Rosenberg SA, Glatstein E. Radiation therapy technique in soft tissue sarcomas of the extremity – policies of treatment at the National Cancer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 263-73.
62. Stinson SF, De Laney TF, Greenberg J i wsp. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1493-9.
63. Wolfson AH, Benedetto PW, Mnamneh W i wsp. Does a radiation dose-response relation exist concerning survival of patients who have soft-tissue sarcomas of the extremities? Radiation dose-response relation for soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 270-4.
64. Robinson MH, Spruce L, Eeles R i wsp. Limb function following conservation treatment of adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1567-74.
65. Ashby MA, Ago CT, Harmer CL. Hypofractionated radiotherapy for sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 13-7.
66. Le Pechoux C, Le Deley MC, Delalogue S i wsp. Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the

- extremities: results with two different total dose, fractionation, and overall treatment time schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 879-86.
67. Robinson M, Cassoni A, Harmer C i wsp. High dose hyperfractionated radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Radiother Oncol* 1991; 22: 118-26.
 68. Rhomberg W, Hassenstein EO, Gefeller D. Radiotherapy vs. radiotherapy and razoxane in the treatment of soft tissue sarcomas: final results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1077-84.
 69. Bujko K, Suit HD, Springfield DS i wsp. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 124-34.
 70. Wylie JP, O'Sullivan B, Catton C i wsp. Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17(1): 33-46.
 71. Tawfiq N, Lagarde P, Stöckle E i wsp. Traitement conservateur des sarcomes des tissus mous des membres. Evaluation du résultat fonctionnel selon l'échelle LENT-SOMA et le score de Enneking. *Cancer Radiother* 2000; 4: 421-7.

Otrzymano: 26 listopada 2003 r.

Przyjęto do druku: 18 grudnia 2003 r.