

PERIOPERAČNÍ HYPERFRAKCIONOVÁNA BRACHYTERAPIE S VYSOKÝM DÁVKOVÝM PŘÍKONEM V LÉČBĚ SARKOMŮ MĚKKÝCH TKÁNÍ

PERIOPERATIVE HYPERFRACTIONATED HIGH-DOSE RATE BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

PETERA J.¹, NEUMANOVÁ R.², ODRAŽKA K.¹, ONDRÁK M.³, ŽALOUDEK J.³, JANÍČEK P.⁴, PROCHÁZKA E.⁵, KOHLOVÁ T.¹

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

² ODDĚLENÍ RADIČNÍ ONKOLOGIE, FN BOHUNICE, BRNO

³ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

⁴ KLINIKA ORTOPEDIE, FN SVATÁ ANNA, BRNO

⁵ KLINIKA ORTOPEDIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem jako samostatná léčebná metoda nebo v kombinaci se zevním ozářením má pevné místo v adjuvantní léčbě po resekci sarkomů měkkých tkání. Zkušenosti s brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem v této indikaci jsou limitované. Cílem naší retrospektivní studie bylo hodnocení proveditelnosti hyperfrakcionované brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem u primárních a recidivujících sarkomů měkkých tkání. **Metodika:** Od února 1998 do června 2002 bylo léčeno 21 pacientů se sarkomy měkkých tkání intersticiální perioperační brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem. Brachyterapie byla použita u 10 pacientů v rámci primární léčby nádoru a u 11 pacientů pro léčbu recidivy. Deset pacientů bylo léčeno samostatnou brachyterapií (průměrná celková dávka 40 Gy) a 11 pacientů bylo léčeno kombinací zevního ozáření (40 – 50 Gy) a brachyterapie (celková průměrná dávka 24 Gy). Brachyterapie byla prováděna v hyperfrakcionovaném režimu 2,4 – 3 Gy dvakrát denně v 10 mm od roviny zdrojů. Doba sledování byla 14 – 65 měsíců (median 35 měsíců). **Výsledky:** Lokální kontrola u pacientů léčených pro primární tumor byla 100%. Lokální kontroly bylo dosaženo pouze u 2 z 11 pacientů léčených pro recidivu (12% pravděpodobnost pětileté lokální kontroly). Čtyři pacienti byli bez známek onemocnění po záchranném chirurgickém výkonu. Postradiační nekróza měkkých tkání byla pozorována ve 4 případech, podkožní píštěl v 1 případě a periferní neuropatie v 1 případě. **Závěr:** Naše studie přes malý počet pacientů prokazuje, že brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem je slibnou metodou v primární léčbě sarkomů měkkých tkání. Léčebné výsledky u opakovaných recidiv jsou špatné a v řadě případů by měla být brachyterapie použita časněji nebo by měla být upřednostněno radikální chirurgické řešení.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem, lokální kontrola, komplikace

Summary: Background: Low dose rate brachytherapy alone or in combination with external beam radiotherapy is well-established adjuvant treatment after surgical resection in soft tissue sarcomas (STS). The experience with high dose radiotherapy in this indication is limited. The purpose of our retrospective study was an evaluation of the viability of perioperative hyperfractionated high dose brachytherapy for primary and recurrent soft tissue sarcomas. **Patients and methods:** From February 1998 through June 2002, 21 adult patients with soft tissue sarcomas were treated by interstitial perioperative high dose rate brachytherapy. Brachytherapy was used as a part of the treatment in 10 cases of primary tumors and in 11 cases of recurrent tumors. Ten patients were treated with brachytherapy alone (total mean dose 40 Gy) and 11 were treated with combination of external beam radiotherapy (40 – 50 Gy) and brachytherapy (total mean dose 24 Gy). Hyperfractionation 2.4 – 3 Gy twice daily at 10 mm from the plane of sources was used for brachytherapy. Follow-up periods were between 14 and 65 months (median: 35 months). **Results:** Local control in patients treated for primary soft tissue sarcomas was 100%. Local control was achieved only in 2 of 11 patients treated for recurrent tumor (5-year local control probability 12%). Four patients were disease free after salvage surgery. Soft tissue necrosis was seen in 4 cases, subcutaneous fistula in one case, and peripheral nerve palsy in one case. **Conclusion:** Our study – despite small number of patients – suggests, that perioperative high dose brachytherapy is easy and promising when used as a part of primary treatment for STS. The treatment results for repeated recurrences are poor and in a lot of cases brachytherapy should be used earlier or radical surgical approach should be considered for the salvage.

Key words: soft tissue sarcomas, high dose rate brachytherapy, local control, complications

Úvod

Sarkomy měkkých tkání (STS) jsou vzácně se vyskytující nádory s vysokým rizikem lokální recidivy a s rizikem vzdálených metastáz. Od 70. let je standardním léčebným postupem kombinace konzervativní resekce a adjuvantní radioterapie. Jak zevní radioterapie (EBRT) tak brachyterapie (BT) byly použity k zlepšení lokální kontroly v porovnání se samostatným chirurgickým výkonem. Brachyterapie má několik teoretických předností před zevním ozářením: umožňuje dosažení vysokých dávek v cílovém objemu při šetření okolních zdravých tkání, krátká doba léčby limituje nebezpečí repopulace kmenových nádorových buněk, léčba může být zahájena bezprostředně po operaci, když počet klonogenních nádorových

rových buněk je na minimu. Ozářený objem je rovněž mnohem menší, což může mít příznivý efekt na funkci postižené části těla. Brachyterapie může být použita jako součást primární léčby STS nebo pro terapii recidivy po samostatném chirurgickém výkonu či chirurgické resekci a zevní radioterapii. Brachyterapie byla porovnána se samostatnou chirurgickou léčbou v randomizované studii, lokální kontrola byla lepší v rameni s brachyterapií (8).

Většina publikovaných klinických zkušeností je založena na použití manuálního afterloadingu a brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (LDR). V posledních letech se do klinické praxe dostala brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR BT). HDR BT má vyšší biologický efekt v porovnání

s LDR, který je ovšem více vyjádřen pro pozdně reagující tkáň než pro nádor. Důsledkem je zhoršený terapeutický poměr mezi dávkou nezbytnou ke kontrole nádoru a dávkou schopnou vyvolat pozdní postradiační poškození. HDR brachyterapii je třeba frakcionovat a použít vícečetné malé frakce záření k dosažení biologického efektu ekvivalentního k LDR. Předběžné zkušenosti s HDR intersticiální BT u STS jsou omezené a jsou cenná nová klinická data k zhodnocení úlohy HDR BT v léčbě STS.

Cílem naší retropektivní studie bylo hodnocení proveditelnosti, komplikací a lokální kontroly perioperační hyperfrakcionovaní HDR BT v léčbě STS.

Materiál a metoda

V období od února 1998 do června 2002 podstoupilo na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové a na oddělení radiační onkologie FN Bohunice perioperační HDR BT 21 pacientů, z toho 11 žen a 10 mužů. Průměrný věk pacientů v době BT byl 54 let (21 – 72). Perioperační BT byla použita v rámci primární léčby u 10 pacientů a u 11 byla kombinována s reoperací pro lokální recidivu. Histologicky se jednalo o epiteloidní sarkom (1x), leiomyosarkom (2x), synovialosarkom (3x), neurofibrosarkom (1x), fibrosarkom (3x), maligní fibrozní histiocytom (5x), extraoseální sarkom (1x), liposarkom (3x), chondrosarkom (1x), maligní mesenchymální tumor (1x). Stupeň diferenciacie byl G1 (3x), G2 (5x), G3 (5x), G4 (3x) a v 5 případech nebyl stanoven. Chirurgický okraj byl hodnocen patologem v 10 případech jako negativní, v 5 případech jako těsný, ve 3 případech jako pozitivní a u 3 případů nebyl popsán. Nádor byl lokalizován na končetinách u 16 pacientů, na trupu u 5 pacientů. V 6 případech byl průměr tumoru < 5 cm, v 15 případech > 5 cm.

Deset pacientů bylo léčeno samostatnou HDR BT a 11 kombinací EBRT a HDR BT. BT samostatná byla použita u případů předléčených v minulosti EBRT nebo pokud nebylo možné dosáhnout dostatečných okrajů brachyterapeutickým implantátem. Doba sledování byla 14 – 65 měsíců (median 35).

Technika radioterapie

Pro BT byla použita technika plastických trubiček. Afterloadingové katetry byly umístěny peroperačně do lůžka tumoru (Obr. 1). Lůžko tumoru bylo hodnocení simultánně chirurgem a radiačním onkologem. Cílový objem zaujímal lůžko tumoru s bezpečnostním okrajem 2 cm v kraniálním a kaudálním

směru a 1,5 – 2 cm ve mediálním a laterálním směru. Afterloadingové katetry byly aplikovány ze separátních perkutánních vpichů paralelně s rozestupy 1 – 2 cm. Katetry byly fixovány absorbovatelnými stehy k lůžku nádoru a v oblasti kožních výstupů fixačními knoflíky a suturou. Poté byla provedena sutura operační rány po vrstvách. Pooperačně byly provedeny ortogonální rentgenové snímky se zavedenými markery zdrojů a výpočet distribuce dávky na plánovacím systému. Frakcionovaná HDR BT byla zahájena pátý až jedenáctý den po operaci pomocí automatického afterloadingového přístroje Gammamed (MDS Nordion – Gammamed, Německá spolková republika). Byly aplikovány jednotlivé frakce 2,4 – 3 Gy dvakrát denně, specifikované ve vzdálenosti 10 mm od roviny aplikace. Interval mezi dvěma frakcemi byl minimálně 6 hodin. Celkové použité dávky byly 30 – 54 Gy (median 40 Gy) při samostatné brachyterapii a 18 – 24 Gy (median 24 Gy) v kombinaci se zevním ozářením.

Dávky ze zevního ozáření byly 40 – 50 Gy. Cílový objem pro zevní radioterapii zaujímal postižený kompartment. Pro léčbu byl použit lineární urychlovač a trojdimenzionální technika plánování.

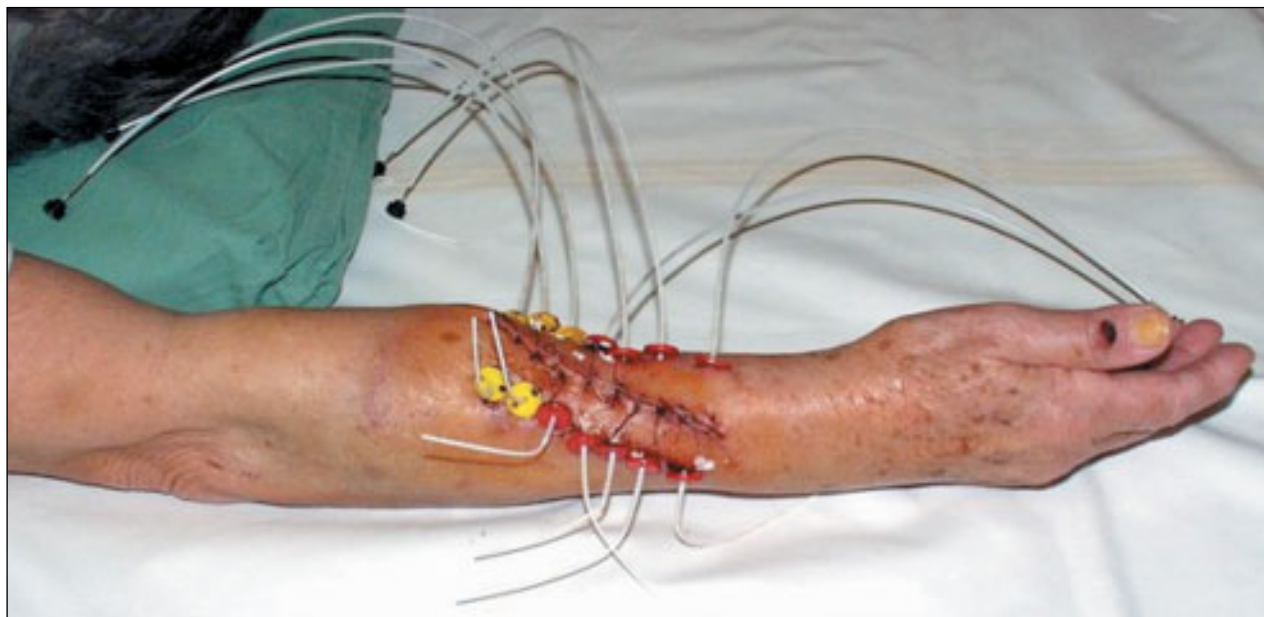
U pacientů s vysokým gradingem tumoru byla podána adjuvantní chemoterapie založená na doxorubicinu a ifosfamidu.

Výsledky

Výsledky ve skupině pacientů léčených brachyterapií v rámci primární léčby a ve skupině léčené pro recidivu jsou shrnuty v tabulkách 1 a 2. V první skupině byla lokální kontrola dosažena u všech 10 pacientů. Dva pacienti zemřeli na vzdálené metastázy a jeden pacient podstoupil resekci a chemoterapii pro plicní metastázu a byl bez známek onemocnění. Ve druhé skupině byli 2 pacienti bez známek onemocnění 57 a 18 měsíců po BT. Lokální recidiva se objevila u 6 pacientů a 3 pacienti byli postiženi jak lokální recidivou tak plicními metastázami. Po záchranném chirurgickém výkonu bylo 6 pacientů bez známek onemocnění, 3 pacienti zemřeli na progresi onemocnění, jeden pacient zemřel na toxicitu chemoterapie a jeden pacient byl naživu s plicními metastázami.

Lokální kontrola byla dosažena u 5 z 11 pacientů s pozitivními, těsnými nebo neurčenými chirurgickými okraji a u 7 z 10 pacientů s negativními okraji. U pacientů léčených kombinací EBRT a BT bylo bez recidivy 10 z 11 pacientů, ale pouze 2 z 10 pacientů ve skupině léčené BT samostatnou.

Čas do lokální recidivy byl 4 – 41 měsíců (median 16). Neby-



Obr. 1: Technika intersticiální brachyterapie.

Tabulka 1: Perioperační HDR brachyterapie v primární léčbě.

Pacient č.	Chirurgický okraj	EBRT	HDR	Doba sledování stav měs.	Recidiva (měs.)	Záchraná léčba	Vzdálené metastázy	Léčba	Komplikace
1	positivní		18x3 Gy	NED 24					
2	negativní	40 Gy	12x2,5 Gy	DM 51			mozek plíce	CHT	nekróza měkkých tkání
3	negativní	45 Gy	8x3 Gy	NED 33					
4	těsný	40 Gy	8x3 Gy	NED 29			plíce	extirpace CHT	
5	neurčen	40 Gy	8x2,5 Gy	NED 32					
6	negativní	40 Gy	8x3 Gy	NED 35					
7	těsný	50 Gy	10x3 Gy	NED 42					subkutánní píštěl
8	negativní	40 Gy	8x3 Gy	NED 65				extirpace, EBRT, CHT	
9	negative	45 Gy	8x3 Gy	NED 40					
10	negative	50 Gy	6x3 Gy	DM 14			plíce	CHT	

CHT = chemoterapie
měs. = měsíce

EBRT = zevní radioterapie
NED = bez známek onemocnění

HDR = brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
DM = zemřel na vzdálené metastázy

Tabulka 2: Perioperační HDR brachyterapie pro recidivy.

Pacient č.	Předchozí léčba	Chirurg. okraj	HDR	EBRT	Doba sledování stav měs.	Recidiva (měs.)	Záchraná léčba	Vzdálené metastázy	Léčba	Komplikace
1	resekce i.a. CHT	těsný	17x3 Gy		NED 23	+ 4	amputace			kožní nekróza
2	8x resekce, CHT	neurčen	18x3 Gy		NED 32	+ 19	resekce			
3	resekce i.a. CHT	positivní	6x3 Gy	40 Gy	NED 57					parestézie
4	12x resekce i.a. CHT	positivní	16x3 Gy		DM 42	+ 16	amputace	plíce	extirpace CHT	subkutánní nekróza
5	resekce, EBRT, CHT	neurčen	15 x 3 Gy		Zemřel 14 na txc CHT	+ 13	resekce CHT			
6	resekce	negativní	6x3x Gy	44 Gy	NED 18					
7	2x resekce EBRT, i.a. CHT	negativní	8x2,4 Gy		DTM 18	+ 16	EBRT	plíce	CHT	
8	opakované resekce CHT, EBRT	negativní	15 x 3 Gy		DT 39	+ 15	resekce			nekróza měkkých tkání
9	opakované resekce EBRT	těsné	8 x 3 Gy		NED 45	+ 14	resekce EBRT			
10	2x resekce	negativní	6 x 3 Gy	50 Gy	NED 51	+ 41	resekce			
11	2x resekce	těsné	10 x 3 Gy		naživu 51 generalizace	+30		plíce	CHT	

CHT = chemoterapie
HDR = brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem
DTM = zemřel na lokální progresi a metastázy

DM = zemřel na vzdálené metastázy
i.a. = intraarteriální
měs.=měsíce

DT = zemřel na lokální progresi
EBRT = zevní radioterapie
NED = bez známek onemocnění
Txc = toxicita

ly pozorovány komplikace hojení či infekce v důsledku intersticiální aplikace. Závažná pozdní toxicita BT byla pozorována v 5 případech – 4x nekróza měkkých tkání, která se vždy zhojila po konservativní léčbě a 1x podkožní píštěl, která se zhojila po extirpaci. U jedné pacientky byla pozorována postradiční periferní neuropatie, v tomto případě byl v těsné blízkosti afterloadingových kateterů ischiadický nerv.

Diskuse

Výsledky perioperační BT s LDR iridiem a celkovou dávkou 45 Gy ve 4 – 5 dnech demonstrovaly lokální kontrolu 80% u nepředlčených STS. Léčba pacientů s recidivou po chirurgickém výkonu a zejména po adjuvantní EBRT je velmi obtížná. Nicméně některé publikované práce dokladují, že i u těchto pacientů může být končetinu šetřící chirurgický výkon doplněný brachyterapií efektivní léčebnou metodou zachovávající funkci orgánu. LDR BT s dávkami 45 Gy se zdá být nejméně toxickou léčebnou modalitou (2,6).

Téměř veškeré publikované zkušenosti s BT u STS byly získány s užitím LDR BT. V současné době lze pozorovat posun k používání automatických afterloadingových přístrojů s vysokým dávkovým příkonem (> 12 Gy/hod). Je způsoben vyšším stupněm radiální bezpečnosti této techniky, kratší dobou léčby a vyšším komfortem pro pacienta. Přechod od LDR k HDR

je spojen s nebezpečím vyššího počtu komplikací pro danou úroveň kontroly nádoru, což platí zejména pro intersticiální aplikace. Data pro HDR BT v léčbě STS jsou vzácná a vyznačují se malými počty pacientů, krátkou dobou sledování a velkou variabilitou frakcionačních schémat. K publikování našich zkušeností jsme se rozhodli vzhledem k užítí homogenní frakcionace 3 Gy 2x denně a zatím nejdelší publikované době sledování.

Alekhteyar (1) dosáhl 77% (10 ze 13 případů) lokální kontroly u STS léčených perioperační HDR BT (40 – 48 Gy/12 – 14 frakcí) samostatnou nebo kombinací EBRT (30 – 50 Gy) a HDR BT (20 – 24 Gy/7 – 8 frakcí). Masahiko Koizumi (5) léčil pomocí HDR BT 16 STS u 14 pacientů. Celková dávka z BT byla 40 – 50 Gy/7 – 10 frakcí při hyperfrakcionaci 2x denně. Doba sledování byla 19 – 46 měsíců (median 30). Lokální kontrola byla 75% po jednom roce a 48% po 2 letech. Z 8 případů, kde došlo k recidivě, 5 mělo makroskopicky pozitivní resekční okraje. Periferní postradiační neuropatie byla pozorována v 1 případě. Ve studii Rachbauerově (9), která používala techniku intraoperativní muláže, bylo dosaženo 100% lokální kontroly s medianem doby sledování 26 měsíců. Classen (3) popsal techniku hyperfrakcionované HDR BT u 2 pacientů s recidivou retroperitoneálních STS.

V naší studii s medianem sledování 35 měsíců byla lokální kontrola dosažena u všech 10 pacientů léčených pro primární sarkom, ale pětiletá pravděpodobnost lokální kontroly byla

jen 12% u pacientů léčených pro recidivu. Výsledky v této druhé skupině byly horší v porovnání se studiemi používajícími LDR BT. Pearistone (7) udává pravděpodobnost pětileté lokální kontroly 52% s medianem sledování 16 měsíců a Nori (6) 68% pětiletou lokální kontrolu. Všechny recidivy po BT se objevily u pacientů s více než 2 předchozími recidivami. V naší studii většina pacientů s recidivou měla intenzivní předchozí léčbu, tj. opakované resekce a event. chemoterapii včetně intraarteriálního podání a EBRT. Důvodem špatných výsledků může být jak vysoká biologická agresivita recidivujících nádorů tak hypoxie v těžce předléčených oblastech.

V našem retrospektivním souboru se v několika případech vyskytl nedostatečný popis histologického vyšetření, tj. neurčený stupeň diferenciacie sarkomu nebo chybějící údaj o okrajích chirurgické resekce. V současné době tyto údaje u pacientů striktně vyžadujeme.

Závěr

Naše studie přes malý počet pacientů prokazuje proveditelnost HDR BT u STS s přijatelným počtem komplikací. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem byla spojena se slibnými výsledky, pokud byla použita u primárních tumorů, u opakovaných recidiv byly výsledky špatné a brachyterapie by měla být použita časně nebo by mělo být upřednostněno radikální chirurgické řešení.

Literatura

1. Alekhteyar KM, Porter AT, Herskovic AM, Ryan J, Orton CG, Forman JD, Ahmad K: Preliminary results of hyperfractionated high dose rate brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Endocuriether Hypertherm Oncol* 1994; 10: 179 – 184.
2. Chaudhary AJ, Laskar S., Bedhwar R.: Interstitial brachytherapy in soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:522 – 528.
3. Classen J, Hehr T, Lamprecht U, Zumbärgel A, Bamberg M, Budach W.: Hyperfractionated 192 Ir brachytherapy for recurrent retroperitoneal sarcoma: a technique for delivery of local tumor boost dose. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 118 – 122.
4. Harrison LB, Franzese F, Gaynor JJ: Long term results of a prospective 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 – 259.
5. Koizumi M, Inoue T, Yamzaki H, Teshima T, Tanaka E, Yushida K, Imai A, Shiomi H, Kagawa K, Araki N, Kuratsu S, Uchida A, Inoue T: Perioperative

fractionated high-dose rate brachytherapy for malignant bone and soft tissue tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 980 – 993.

6. Nori D, Shupak K, Siu M: Role of brachytherapy in recurrent extremity sarcoma in patients treated with prior surgery and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1229 – 1233.
7. Pearistone DB., Janjan NA, Feig BW, Yasko AW, Hunt KK, Pollock RE, Lawyer A, Horton J, Pist: Re resection with brachytherapy for locally recurrent soft tissue sarcoma arising in a previously radiated field. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 26 – 33.
8. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM: 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 – 1155.
9. Rachbauer F., Sztankay A., Kreczy A., Sununu T., Bach Ch., Nogler M., Krismser M., Eichberger P., Schiest B., Lukas P.: High – dose rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 2003; 7: 480 – 485.