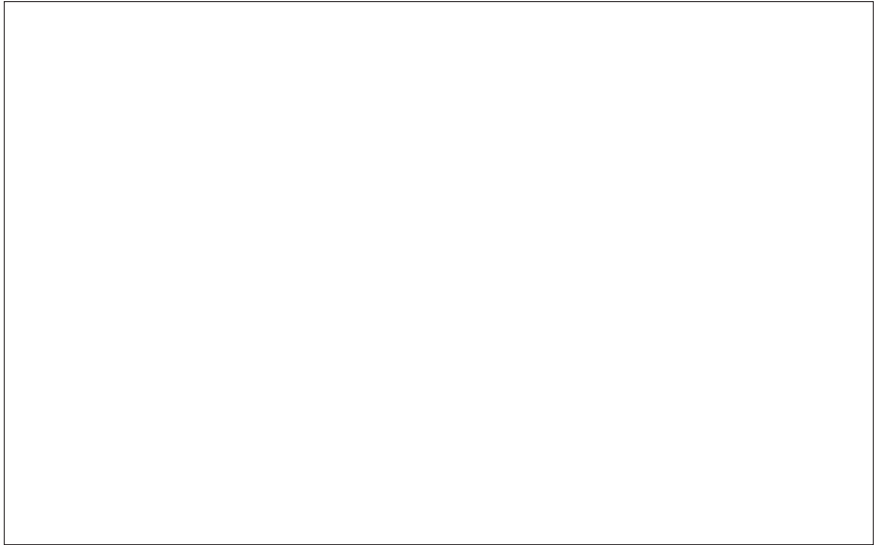


Radioterapia

Tadeusz Morysiński

Radiobiologia mięsaków tkanek miękkich

Doniesienie na temat wartości skojarzonego leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM) w eksperymencie radiobiologicznym przekonująco przedstawił jako jeden z pierwszych W. Ruka. Podał, że badania *in vitro* wrażliwości na napromienianie linii komórkowych ludzkich MTM w warunkach tlenowych wykazały, że odsetki (frakcje) komórek przeżywających po napromienianiu pojedynczą dawką 2 Gy (single fraction 2 Gy, SF2) wahały się od 0,24 do 0,34. W badaniach własnych wartości SF2 wahały się od 0,24 do 0,53 w zależności od typu hodowanych komórek mięsakowych (średnio 0,39 +/- 0,09). Uzyskane wyniki nie różniły się od wartości frakcji przeżywających komórek hodowanych linii ludzkich raków piersi (0,38 +/- 0,09), ale były istotnie mniejsze niż wartości SF2 (0,50 +/- 0,14) dla linii komórkowych glejaka wielopostaciowego. Uzyskane dane nie potwierdzają poglądu, że komórki MTM są niezwykle odporne na napromienianie. O ile wyniki w warunkach *in vitro* mogą pozwalać na przewidywanie efektów w warunkach *in vivo*, to na podstawie powyższych obserwacji można zakładać porównywalność rezultatów napromieniania MTM i raków piersi o podobnych wymiarach. Dane kliniczne świadczą, że oszczędzające leczenie operacyjne raków piersi i MTM kończyn skojarzone z radioterapią zabezpieczają przed wznową miejscową ponad 90% chorych (dodatkowo należy uwzględnić znamienne większe średnie wielkości operowanych MTM niż raków piersi). W przypadkach nieoperacyjnych odsetki progresji miejscowych po leczeniu tylko napromienianiem zaawansowanych miejscowo raków piersi wahają się w granicach 41-75% i są podobne do obserwowanych w przypadkach wyłącznie napromienianych MTM (50-70%). Czynnikiem utrudniającym bezpośrednie przeniesienie wyników z badań *in vitro* do sytuacji *in vivo* jest fakt, że komórki linii MTM badane są *in vitro* z reguły w optymalnych warunkach metabolicznych. Niektóre z warunków *in vivo* mogą wpływać na przyżyciową promieniowrażliwość komórek nowotworowych. Uzasadnione były w związku z tym badania *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych, w których do oceny odpowiedzi na napromienianie ksenograftów ludzkich MTM u myszy posłużono się wskaźnikiem TCD50 (tumor control dose at 50%) określającym dawkę promieniowania, która prowadzi do wyleczenia miejscowego 50% zwierząt doświadczalnych. Wartości TCD50 dla ksenograftów wielkości 6,5 mm uzyskanych z trzech linii komórkowych MTM nie różniły się znacząco przy napromienianiu w warunkach normalnego utlenowania i doświadczalnie spowodowanego niedotlenienia (hipoksji) oraz nie zależały od rodzaju myszy używanych do wykonania eksperymentów. Wraz ze wzrostem wielkości ksenograftów poszczegól-



Rycina 1. Stan po 8 latach od skojarzonego leczenia sarcoma synoviale stopy

nych linii komórkowych obserwuje się narastający odsetek komórek niedotlenionych, przy podobnych wskaźnikach wzrostu wartości TCD50 dla warunków hipoksji w porównaniu z wynikami uzyskanymi w warunkach tlenowych. Zwraca natomiast uwagę fakt, że wartości TCD50 dla zmian mikroskopowych (napromienianie po 5 dniach od inokulacji) w warunkach tlenowych wynoszą 19,5-22,0 Gy i różnią się znamienne od wartości 45,1-47,1 Gy uzyskanych w warunkach wywołanego niedotlenienia. Wskaźnik wzrostu TCD50 dla zmian mikroskopowych w warunkach hipoksji wynosił 2,14 i 2,36 i różnił się znacznie od wartości obserwowanych dla ksenograftów mierzalnych makroskopowo (6,5 i 8,5 mm). Podobnie obliczone odsetki niedotlenionych komórek (0,04 i 0,02%) były znacząco niższe dla ksenograftów wielkości 6,5 i 8,5 mm. Zaobserwowane różnice nie były natomiast zależne od typu myszy doświadczalnych. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy. Wnioski z badań doświadczalnych w warunkach *in vivo* odpowiadają obserwacjom klinicznym. Po pierwsze wielkość całkowitej dawki w radioterapii chorych na MTM jest ograniczona tolerancją krytycznych narządów w polu napromieniania. Po drugie skutecznego wyleczenia miejscowego można spodziewać się jedynie przy skojarzeniu radioterapii z leczeniem chirurgicznym. W celu określenia optymalnego schematu (przed lub po operacji) zastosowania uzupełniającej radioterapii oznaczono TCD50 w eksperymentach *in vivo*, napromieniając ksenografty ludzkich MTM na 5 dni przed ich brzeźnym wycięciem lub napromieniając bliźnę po wycięciu ksenograftów 5 dni później. Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta, u których napromieniano zmiany mikroskopowe (5 dni po inokulacji ksenograftu). Wszystkie eksperymenty wykonano dwukrotnie w warunkach normalnego utlenowania tkanek. Okazało się, że wartości TCD50 nie różniły się w trzech grupach badanych zwierząt. Oznacza to, że wyniki uzyskane po radioterapii połączonej z operacyjnym wyluszczeniem (margines brzeźny) ksenograftów są podobne do efektu napromieniania nacieków mikroskopowych. Odroczenie wycięcia ksenograftów o 5 dni nie pogarsza wartości TCD50

w porównaniu z grupą zwierząt napromienianych pooperacyjnie. Opóźnienie stosowania jednej z metod leczenia nie wpływa znamienne w niekorzystny sposób na występowanie przerzutów do płuc – odsetek badanych zwierząt z przerzutami do płuc wynosił 60% dla grupy napromienianej przed wycięciem, 69% dla grupy napromienianej 5 dni po wycięciu ksenograftu i 65% dla grupy kontrolnej (wyłącznie operacja). Opóźnienie wycięcia ksenograftu z powodu wdrożenia radioterapii przedoperacyjnej nie wpłynęło negatywnie na zwiększenie odsetka badanych zwierząt z przerzutami do płuc.

Ogólne zasady radioterapii

Historycznie metodą leczenia z wyboru był rozległy, okaleczający zabieg operacyjny. W celu ograniczenia okaleczających zabiegów chirurgicznych, a jednocześnie zapewniając porównywalne wyniki kontroli miejscowej, wdrożono skojarzone leczenie chirurgiczne z napromienieniem. Randomizowane prospektywne badania kliniczne potwierdziły, że radioterapia w skojarzeniu z chirurgią daje w przypadkach mięsaków w lokalizacjach kończynowych podobną kontrolę miejscową nowotworu (zmniejszenie odsetka wznów miejscowych) jak amputacja.

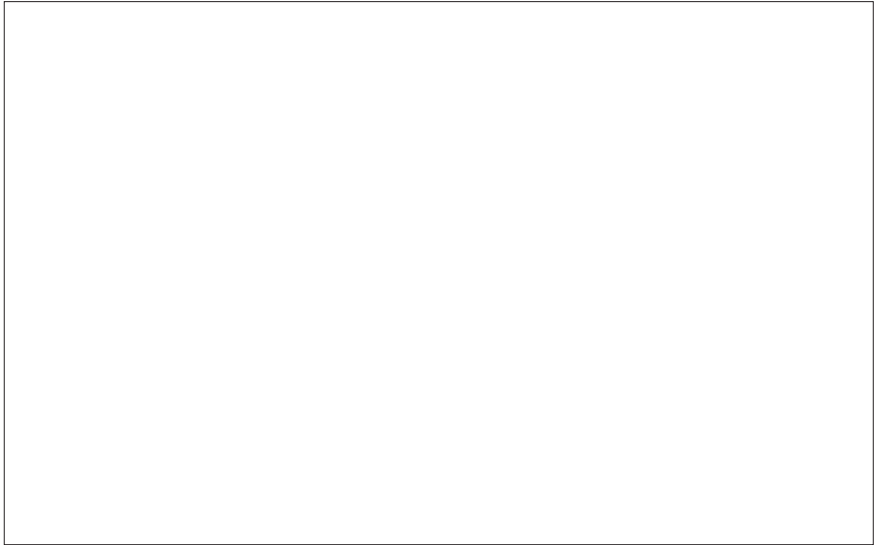
Współcześnie u chorych na mięsaki tkanek miękkich leczeniem z wyboru jest skojarzone leczenie chirurgiczne z napromienieniem. Kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje sekwencja napromieniania w stosunku do leczenia chirurgicznego. Zakończone niedawno badanie kliniczne III fazy prowadzone przez National Cancer Institute of Canada nie dało jednoznacznej odpowiedzi o przewadze radioterapii stosowanej przedoperacyjnie lub pooperacyjnie. Standardowym postępowaniem jest teleradioterapia po zabiegu chirurgicznym.

Ze względu na rzadkie występowanie tych nowotworów leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich wymaga doświadczonego zespołu lekarskiego składającego się z chirurga, radiologa, patologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego.

Skojarzone leczenie znacząco zmniejszyło odsetek amputacji w lokalizacjach kończynowych. W ośrodkach referencyjnych odsetek amputacji wynosi 5%. Przed wprowadzeniem leczenia skojarzonego amputacje wykonywano u 25-30% chorych. Skuteczność radioterapii jest ściśle związana z jakością leczenia chirurgicznego. Niedośćwątne usunięcie guza znacząco pogarsza wyniki kontroli miejscowej. Nieradykalne usunięcie guza może także zwiększyć ryzyko powstania przerzutów odległych. Dane z piśmiennictwa wskazują, że wystąpienie wznowy miejscowej może korelować z odsetkiem przerzutów odległych, a także wpływać na przeżycie chorych.

Napromienianie pooperacyjne

Do radykalnego leczenia kwalifikują się chorzy na mięsaki tkanek miękkich w drugim lub trzecim (G2 i G3) stopniu histologicznej złośliwości oraz wznowy guzów o niskim stopniu złośliwości (G1) bez przerzutów odległych. Ponad 60% mięsaków tkanek miękkich umiejscowionych jest na kończynach. W referencyjnych ośrodkach stosujących w leczeniu mięsaków leczenie operacyjne w skojarzeniu z napromienieniem można uzyskać 5-letnie przeżycie bez wznowy miejscowej w granicach 80-95%. Skuteczność leczenia skojarzonego potwierdziły badania retrospektywne i randomizowane. Yang i wsp. w 1998 roku wykazali 10-letnie wyleczenie miejscowe u 98% chorych napromienianych z pól zewnętrznych po leczeniu operacyjnym w stosunku do 70% u chorych nienapromienianych. Drugim badaniem randomizowanym wyka-



Rycina 2. Chora po uzupełniającej radioterapii z powodu mięsaka okolicy ramienia

zującym wyższość leczenia skojarzonego jest badanie przeprowadzone w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. W badaniu tym 5-letnie wyleczenie miejscowe w grupie MTM G2-G3 wynosiło 89% wśród chorych napromienianych w stosunku do 66% wśród nienapromienianych. W badaniu tym stosowano brachyterapię jako napromienianie uzupełniające. W mięsakach o niskim stopniu histologicznej złośliwości uzupełniająca brachyterapia nie miała znaczenia. Wyższość skojarzonego leczenia potwierdzają retrospektywne badania wielu autorów.

Analizując doniesienia dotyczące stosowanych technik napromienienia wzrasta znaczenie brachyterapii. Do jej zalet należą:

- krótki czas leczenia
- ograniczenie obszaru napromieniania wysoką dawką
- niższe koszty leczenia

Coraz częściej kojarzy się teleradioterapię z brachyterapią jako boost łożu pooperacyjnej.

W lokalizacjach pozakończynowych, to jest: głowy i szyi, piersi, macicy, okolicy zaotrzewnowej przy zastosowaniu uzupełniającej radioterapii nie obserwowano wyraźnej poprawy wyleczenia miejscowego. Jednakże spotyka się też opinie (zwłaszcza dla przestrzeni zaotrzewnowej), gdzie obserwuje się wzrost miejscowych wyleczeń po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii.

Są prowadzone próby poprawy skuteczności radioterapii u chorych na mięsaki tkanek miękkich przy zastosowaniu promieniowania cząsteczkowego (neutrony, protony, mezony pi) lub skojarzenia napromieniania z hipertermią i/lub chemioterapią.

Zasady pooperacyjnej radioterapii

Celem pooperacyjnej radioterapii u chorych po operacji mięsaka w lokalizacji kończynowej i ściany tułowia jest wyleczenie miejscowe. Uzyskując jednocześnie zadawa-

lającą czynność leczonego narządu, można to osiągnąć stosując indywidualne techniki diagnostyki obrazowej, jak badanie tomografii komputerowej (TK) i/lub rezonansu magnetycznego (MR) przed zabiegiem operacyjnym, dysponując dokładnym badaniem histopatologicznym materiału pooperacyjnego i opisem zabiegu operacyjnego. Prawidłowe zaplanowane napromienianie pooperacyjne wymaga odpowiedniego odtwarzania napromienianego obszaru oraz konformalnej radioterapii. Należy podkreślić, że tego typu leczenie musi przeprowadzić doświadczony zespół lekarski: diagnosta radiolog, histopatolog, chirurg, radioterapeuta, fizyk medyczny, rehabilitant oraz odpowiednio wyposażony zakład radioterapii. Mięsaaki tkanek miękkich szerzą się wzdłuż długiej osi kończyny. Powięź, okostna, przydanka dużych naczyń, pochewki dużych pni nerwowych stanowią przez dłuższy czas barierę ochronną dla ich rozprzestrzeniania się. Mięsaaki głównie rozprzestrzeniają się przez naturalne otwory w powięzi – wzdłuż naczyń przesywających, rzadko natomiast przez wiązadła lub ścięgna. Zajęcie kości jest wynikiem naciekania przez ciążłość.

Rokowanie chorych na MTM zależy głównie od stopnia histologicznej złośliwości, wielkości guza, wyniku przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Obszar napromieniany zależy od wielkości guza i stopnia histologicznej złośliwości, marginesy tkanek zdrowych objęte obszarem napromieniania w piśmiennictwie są przedmiotem licznych kontrowersji. Przyjmuje się, że przy napromienianiu guzów do 5 cm o złośliwości G1 wystarczy margines do 5 cm. Dla mięsaków o średnicy powyżej 5 cm i stopniu histologicznej złośliwości G2-G3 zalecany margines wynosi minimum 5 cm (Massachusetts General Hospital, Canadian Sarcoma Group).

Retrospektywne badanie Mundt i wsp. wykazało, że 5-letnie wyleczenie miejscowe uzyskano w 30% przypadków przy marginesie < 5 cm i u 93% chorych, gdy margines był większy. Tepper stosowała marginesy powyżej 10 cm we wszystkich przypadkach. Strander i wsp. (2003 r.) na podstawie metaanalizy wielu badań zaleca marginesy w teleterapii co najmniej 5 cm i 2 cm w brachyterapii.

Dla wysokiej jakości napromieniania bardzo ważna jest bliska współpraca chirurga i radioterapeuty. Dokładny opis zabiegu chirurgicznego musi uwzględniać: lokalizację i wielkość guza, naciekanie tkanek zdrowych, stosunek do mięśni, naczyń i nerwów. Szczególnie istotnym elementem jest ocena radykalności zabiegu operacyjnego, bo to uzależnia wysokość dawki. Zawsze powinien być oznaczony klipsami tytanowymi obszar wyciętego guza.

W leczeniu mięsaków tkanek miękkich należy stosować technikę zmniejszających pól. Należy unikać napromieniania całego obwodu kończyny, to jest pozostawić poza polem napromienianym część skóry i tkanek miękkich biegnących wzdłuż osi długiej kończyny. W terenie napromienianym należy ograniczyć obszar napromieniany kości, stawów, rzepki, ścięgna Achillesa oraz dłoni, stopy, przedniej powierzchni podudzia i przyśrodkowej powierzchni uda, pachwiny, gonad, warg sromowych i prącia.

Odtwarzalność pól napromienianych jest proporcjonalna do unieruchomienia chorego podczas napromieniania. W przypadkach mięsaka na kończynie dolnej wykonujemy maskę na stopę i prowadzimy lasery na brzuch chorego lub ze stopy na okolicę lędźwiową w przypadkach, gdy chory leży na brzuchu. Identycznie postępujemy w lokalizacjach na podudziu. Podczas napromieniania stopy układamy chorego na boku wykonując maskę na stopę lub unieruchamiamy staw kolanowy. W przypadkach owrzodzonych lub krwawiących zmian na stopie kończynę unieruchamiamy w stawie kolanowym. W bardzo podobny sposób postępujemy podczas lokalizacji zmian na dłoni lub

przedramieniu. Szczególnego doświadczenia wymaga unieruchomienie chorego podczas napromieniania zmian zlokalizowanych na ramieniu.

Często trzeba wykonać odlew w wosku lub wyrzeźbić formę za styropianu. Bardzo często tak unieruchomiony chory nie mieści się w tomografie komputerowym. Podczas napromieniania ramienia w pozycji odwiedzonej nie można wykonać planu leczenia w 3D. Standardem jest planowanie 3D, skany wykonane co 7 mm, częścię stosowane są dwa pola przeciwległe. Rozkład dawki korelowany jest filtrami klinowymi lub kompensatorami tkankowymi. Należy unikać planów leczenia, gdzie pola się stykają. Optymalne napromienianie osiągnąć można przy warunkach teleterapii megawoltowej 6-15 MeV. Należy uwzględnić obszar skóry i blizny pooperacyjnej, stosując bolus na ten obszar. Promieniowanie elektronowe stosowane jest często jako boost elektronowy o wartości 5-10 Gy.

Optymalna dawka promieniowania w leczeniu pooperacyjnym mieści się w granicach 60-70 Gy. Najczęściej wynosi 63-66 Gy. Uważa się, że wielkość dawki całkowitej zależy od stopnia zróżnicowania histologicznego mięsaka oraz marginesu operacyjnego. W Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie w pierwszym etapie leczenia podaje się 50 Gy, a na zmniejszony obszar 16 Gy. Dawka frakcyjna wynosi 1,8-2 Gy.

Nie udowodniono w sposób przekonujący, że zastosowanie przyspieszonego hiperfrakcjonowania, hipofrakcjonowania i hiperfrakcjonowania, ma przewagę nad konwencjonalnym frakcjonowaniem dawki.

Planując leczenie pooperacyjne należy uwzględnić możliwość oszczędzenia skóry, tkanki podskórnej i mięśni, aby można było wykonać amputację w przypadku wznowy miejscowej i przykryć ubytek tkankami nienapromienianymi.

Do zalet pooperacyjnej radioterapii zalicza się:

- zabieg operacyjny wykonywany jest bez czekania na leczenie przedoperacyjne (ryzyko progresji choroby)
- dokładna ocena histopatologiczna
- mniejsze ryzyko niezagojenia się rany pooperacyjnej
- wysoka skuteczność leczenia
- uniknięcie sytuacji, gdy radioterapia jest niepotrzebna

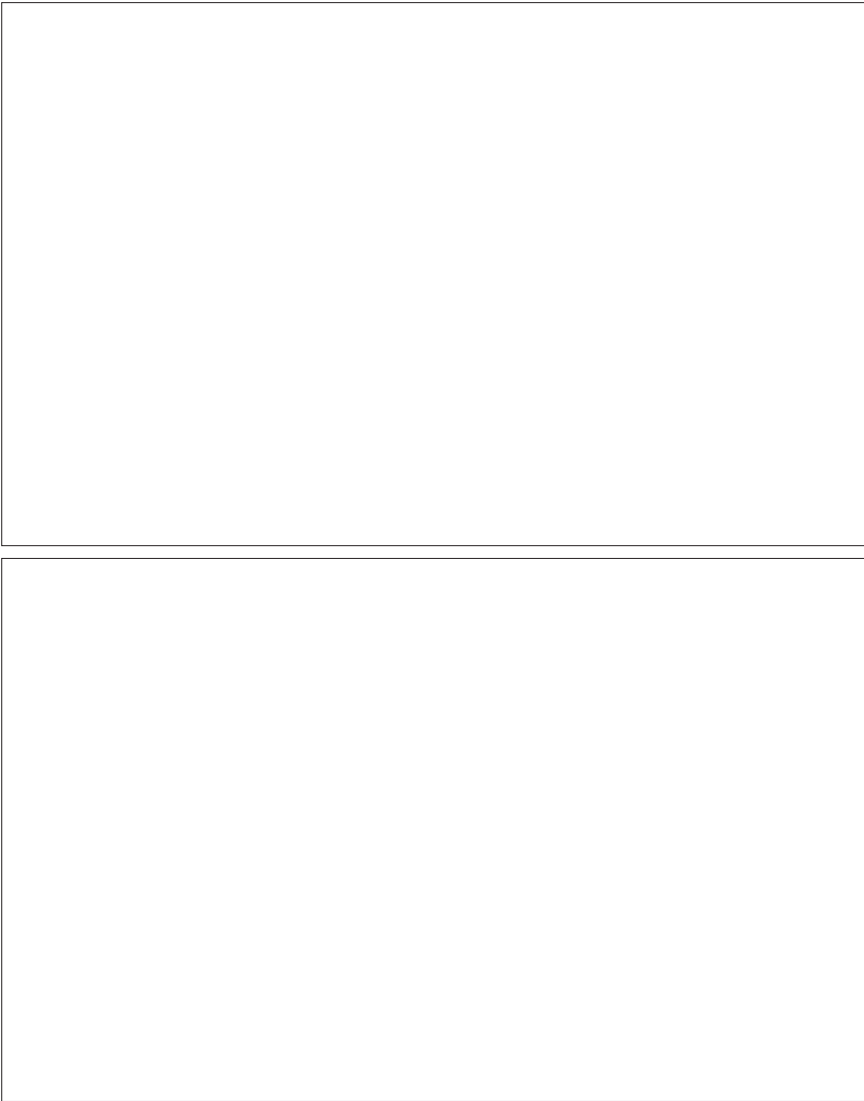
Powikłania radioterapii pooperacyjnej

Najczęstszym powikłaniem jest zwłóknienie skóry i tkanki podskórnej oraz obrzęk tkanek napromienianych. Na częstość powikłań ma wpływ dawka całkowita, dawka frakcyjna, wielkość obszaru napromienianego. Do rzadszych powikłań należy przykurcz w stawach lub złamanie kości. Należy unikać napromieniania całego obwodu kości i stawów pełną dawką.

Rehabilitacja kończyn po napromienianiu zmniejsza narastanie powikłań po leczeniu i ogranicza dysfunkcję kończyn. Najbardziej niebezpiecznym powikłaniem po napromienianiu jest martwica skóry i tkanki podskórnej, co najczęściej można leczyć tylko chirurgicznie.

Radioterapia przedoperacyjna

W ośrodkach referencyjnych w grupie chorych o wysokim stopniu histologicznej złośliwości (G2, G3) z guzem o średnicy 8 cm i powyżej leczenie rozpoczyna się często od chemioterapii z przedoperacyjną radioterapią, następnie wykonuje się zabieg ope-



Rycina 3. Techniki planowania dla potrzeb konformalnej radioterapii MTM

racyjny, napromienianie pooperacyjne i stosuje dalszą chemioterapię uzupełniającą. Takie leczenie poprawia wyniki miejscowe oraz zmniejsza liczbę przerzutów odległych. Spiro i wsp. podają ryzyko powstania przerzutów dla MTM o wielkości 5-10 cm – 34% , 10-15 cm – 42%, a 15-20 cm – 58%. W prowadzonym przez Klinikę Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie badaniu u chorych na sarcoma synoviale uzyskano 5-letnie przeżycia całkowite 75%. Podobne wyniki publikuje Kraybill i wsp.

Do zalet radioterapii przedoperacyjnej zalicza się:

- zmniejszenie niebezpieczeństwa rozsiewu komórek nowotworowych w trakcie operacji

- ograniczenie wielkości obszaru napromienianego
 - mniejszą dawkę promieniowania w porównaniu z dawką pooperacyjną (lepsze utlenowanie guza)
 - zmniejszenie wymiarów guza przed operacją, co ułatwia wykonanie operacji oszczędzającej
 - przygotowanie do operacji przez chirurga doświadczonego w operacjach mięsaków.
- Wadami przedoperacyjnej radioterapii są:

- brak dokładnego badania histopatologicznego materiału niepoddanego wcześniej leczeniu (badanie tylko fragmentu guza z biopsji przed leczeniem)
- większy odsetek powikłań w gojeniu ran

Bujko i wsp. podają w materiale Massachusetts General Hospital do 37% powikłań i 16,5% reoperacji po zastosowaniu radioterapii przedoperacyjnej.

Rozważając kolejność radioterapii w procesie leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich trzeba podkreślić wyniki kontrolowanego badania klinicznego prowadzonego przed Canadian Sarcoma Group, gdzie przerwano badanie ze względu na brak różnic w wyleczalności miejscowej, a stwierdzono znamienne statystycznie różnice w częstości powikłań gojenia się rany operacyjnej (35% w grupie przedoperacyjnej i 17% napromienianych pooperacyjnie). Zagors i wsp. z M.D. Anderson z Houston również podają porównywalne wyniki radioterapii przed- i pooperacyjnej. Analizując powikłania radioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej uzyskano więcej powikłań w gojeniu ran pooperacyjnych w napromienianiu przedoperacyjnym i więcej powikłań późnych w napromienianiu pooperacyjnym z powodu wyższej dawki jaką stosuje się w radioterapii pooperacyjnej.

Prace Kraybill i wsp. (RTOG 9514) na temat skojarzonego leczenia MTM za pomocą chemioterapii przed- i pooperacyjnej (schemat: mesna, doksorubicyna, ifosfamid i dakarbazylna) z radioterapią przed- i pooperacyjną (dawki radioterapii przedoperacyjnej 44 Gy w dawce dziennej 200 cGy, a po zabiegu operacyjnym 16 Gy we frakcjach po 200 cGy) dostarczają następujących wyników: 79% chorych otrzymało pełną chemioterapię przedoperacyjną, a 59% zaplanowaną; u trzech chorych (5%) obserwowano powikłania 5-go stopnia (dwa zgony z powodu mielodysplazji i jeden z powodu zakażenia), a u 83% toksyczność 4 stopnia. W grupie 64 chorych operacji poddano 61 chorych, resekcję oceniono jako R0 (w mikroskopowo niezmiennych granicach) w 58 przypadkach (w tym 5 amputacji), a trzy przypadki oceniono jako R1 (naciek mikroskopowy marginesów resekcji). 3-letnie przeżycia bezobjawowe wyniosły 56,6%, a przeżycia całkowite 75,1%.

Fibromatosis aggressiva – zasady radioterapii

Napromieniając chorych na fibromatosis aggressiva należy uwzględnić następujące zagadnienia:

- w diagnostyce obrazowej musi być zastosowane badanie MR
- marginesy tkanek zdrowych powinny wynosić 7-10 cm
- dawka frakcyjna powinna wynieść 180-200 cGy w zależności od wielkości obszaru napromienianego
- zalecana dawka całkowita 50 Gy
- technika napromieniania jak w innych mięsakach tkanek miękkich
- w lokalizacji brzusznej po operacji, gdy w ewentualnym obszarze napromienia-

nym znajduje się jelito, a szczególnie jelito cienkie, należy rozważyć ścisłą obserwację chorych, odraczając radioterapię do wznowy lub progresji

Możliwa jest też ponowna radioterapia przy wznowach lub progresji po kilka lub kilkunastu latach w tym samym obszarze, ale po potwierdzeniu progresji fibromatosis aggressiva za pomocą badania histopatologicznego.

Mięsaki zaotrzewnowe

Mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej występują rzadko. W Stanach Zjednoczonych stanowią 0,1% chorób nowotworowych. W piśmiennictwie są doniesienia na temat leczenia tej grupy chorych obejmujące po kilkadziesiąt przypadków. MTM o lokalizacji zaotrzewnowej dają częściej wznowy miejscowe w porównaniu z mięsakami umiejscowionymi na kończynach. Radioterapia zastosowana w leczeniu skojarzonym z zabiegiem operacyjnym u chorych na mięsaki zaotrzewnowe, podobnie jak w innych lokalizacjach, może zmniejszać ilość wznów miejscowych. Ze względu na położenie narządów krytycznych w mięsakach zaotrzewnowych nie można podać z pól zewnętrznych takiej dawki, jak w mięsakach kończynowych. Dawki tolerancyjne dla poszczególnych narządów przedstawiają się następująco: nerka – 1800 cGy, wątroba – 3000 cGy, jelito (nie-wielka część) – 5400 cGy.

Dlatego w ośrodkach referencyjnych leczących takich chorych stosuje się skojarzenie radioterapii z pól zewnętrznych z radioterapią śródoperacyjną. W zależności od możliwości i doświadczenia ośrodka leczącego stosuje się brachyterapię śródoperacyjną lub napromienianie śródoperacyjne wiązkami elektronów 9-15 Mev. Tylko kumulacja dawki z pól zewnętrznych i śródoperacyjnej radioterapii pozwala podać adekwatną dawkę. Jones i wsp. z Toronto ocenili 55 chorych leczonych przy zastosowaniu radioterapii przedoperacyjnej 45 Gy i brachyterapii śródoperacyjnej 25 Gy, uzyskując 2-letnie przeżycia całkowite 72,8%. Peterson i wsp. z Mayo Clinic leczyli 87 chorych za pomocą śródoperacyjnej radioterapii wiązkami elektronów (średnia dawka 1500 cGy) skojarzonej z napromienianiem z pól zewnętrznych (średnia dawka 4860 cGy) i uzyskali 53% przeżyć 3,5-letnich, a prognozowane przeżycia 5-letnie wyniosły 47%. Wśród powikłań autorzy podają 7 przetok, 3 zapalenia jelit i neuropatie w 3 przypadkach. Willett i wsp. z Bostonu podają, że przy zastosowaniu radioterapii przedoperacyjnej z pól zewnętrznych (40-50 Gy po 1,8 Gy) i śródoperacyjnej radioterapii elektronami (9-15 Mev, średnia dawka 15 Gy), uzyskali całkowite przeżycie 5-letnie na poziomie 50%, a kontrolę miejscową – 59%. Powikłania obserwowali u 4 (10%) chorych. Alektiar i wsp. z Nowego Jorku na podstawie danych 32 chorych leczonych przy zastosowaniu brachyterapii śródoperacyjnej HDR (15 Gy) i przedoperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych (45-50,4 Gy) uzyskali 5-letnie przeżycia u 62% chorych. Powikłania w zakresie przewodu pokarmowego autorzy ci obserwowali w 18% przypadków, przetoki w 9%, neuropatie w 6%, a wodonercze i powikłania gojenia blizn w 3%.

W Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie w leczeniu mięsaków zaotrzewnowych stosuje się brachyterapię śródoperacyjną w dawce 20 Gy oraz teleradioterapię we frakcjach po 1,8 Gy do dawki całkowitej 50,4 Gy w okresie 6-12 tygodni po zabiegu operacyjnym. W grupie 27 chorych przewidywane 5-letnie przeżycia bez wznowy miejscowej wynoszą 55%.

Napromienianie nieoperacyjnych mięsaków tkanek miękkich

W przypadkach guzów nieoperacyjnych stosuje się te same zasady, jak w przypadkach operacyjnych, to jest: unieruchomienie chorego, dokładna odtwarzalność pól wlotowych, marginesy tkanek zdrowych 5 cm w obszarze napromienianym, technika zmniejszających się pól, osłona narządów krytycznych. Różnica polega na wysokości dawki frakcyjnej i całkowitej. Zalecana dawka całkowita to 60 Gy, zaś dawki frakcyjne 2 Gy lub w pierwszym etapie leczenia pięć frakcji po 4 Gy, a po przerwie 2-4 tygodnie w drugim etapie leczenia 30 Gy frakcjonowane po 2 Gy. Przy dalszej progresji guza w drugim etapie leczenia należy podać 20 Gy w pięciu frakcjach.

Napromienienia paliatywne

Stosuje się w przypadkach przerzutów do kości lub mózgu. W przerzutach do kości można stosować pięć frakcji po 400 cGy, jedną lub dwie frakcje po 800 cGy z 2- lub 4-tygodniową przerwą. Przy przerzutach do mózgu zaleca się pięć frakcji po 400 cGy z ewentualnym powtórzeniem cyklu napromienienia po 4 tygodniach.

Piśmiennictwo

- O'Sullivan B, Bell RS, Bramwell VHC. Sarcomas of the soft tissues. In: Souhami RI Tannock I, ohenberger P, Horiot JC, (eds.) Oxford Textbook of Oncology. Ed. 2. Oxford University Press; 2002, 2495-523.
- Pisters PWT, O'Sullivan B, Dometri GD, Sarcomas of nonosseous tissues. W: Holland JF, Frei E, (eds.) Cancer medicine. Ed. 5. Hamilton, London: B.C. Decker Inc.; 2000, 1903-1930.
- 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.
- Zagars GK, Balio MT. Sequencing radiotherapy for soft tissue sarcoma when resection is planned. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 21-7.
- 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.
- Suit HD, Proppe KH, Mankin HJ i wsp. Prooperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981; 47: 2269-74.
- Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of the soft tissue. *Cancer* 1985;56:475-9.
- 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.
- 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.
- Suit HD, Spiro I. Role of radiation in management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg. Oncol.* 1994; 10: 347-56.
- 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.
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH i wsp. Long-term results of a postoperative randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 859-68.
- 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 Trials Group Study (abstract 2066). *Proc Am Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 535a.
- Bujko K, Suit HD, Springfield DS i wsp. Wound healing after postoperative radiation for sarcoma of soft tissue. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 124-34.
- Dymek P, Reinfuss M, Kojs Z: Rola pooperacyjnej teleradioterapii w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyn. *Nowotwory* 2004; 54 (3): 266-277.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Tarnowski W, Katoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. *Cancer in Poland in 2002.* Warszawa 2004.
- Kraybill WG, et al.: Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Management of High-Risk, High-Grade, Soft Tissue Sarcomas of the Extrimities and Body Wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 619-625.

18. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton Ch, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-2241.
19. Robinson MH, Keus RB, Shasha D, Harrison LB: Current Controversies in Cancer: Is Pre-operative Radiotherapy Superior to Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcoma? *Eur J Cancer* 1998; 34 (9): 1309-1316.
20. Zagars GK, Balio MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS: Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 482-488.
21. DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, HD Suit: Advanced-technology Radiation Therapy in the Management of Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Cancer Control* 2005; 12 (1): 27-35.
22. Wolfson AH: Preoperative vs postoperative radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: controversy and present management. *Current Opinion in Oncology* 2005; 17 (4): 357-360.
23. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E: A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Soft Tissue Sarcomas. *Acta Oncologica* 2003; 42 (5/6): 516-531.
24. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, Couture J, Heisler RL, Kandel RA, Swallow CJ: Initial Results of Trial of Preoperative External-Beam Radiation Therapy and Postoperative Brachytherapy for Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (4):346-354.
25. Willett CG, Suit HD, Tepper JE, Mankin HJ, Convery K, Rosenberg AL, Wood WC: Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy for Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 1991; 68(2):278-83.
26. Gieschen HL, Spiro IJ, Siut HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, Willett CG: Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1):127-31.
27. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB: High-Dose-Rate Intraoperative Radiation Therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal Sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 147 (1): 157-163.
28. Peterson IA, Haddock MG, Donohue JH, Nagorney DM, Grill JP, Sargent DJ, Gunderson OL: Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (2): 469-475.
29. Dziewirski W, Rutkowski P, Nowecki Z, Salamacha M, Morysiński T, Kulik A, Krawczyńska M, Kasprzowicz A, Łyczek J, Ruka W: Surgery Combined With Intraoperative Brachytherapy in the Treatment of Retroperitoneal Sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(2): 245-252.
30. Ruka W, Rutkowski P, Falkowski S, Morysiński T, Nowecki Z: Aggressive combined treatment of synovial sarcoma patients (pts) without distant metastases - single-center experience; Cancer Center institute, Warsaw, ASCO 2004 Nowy Orlean.