

A végtag és a törzsfelszín lágyszarkómáinak sugárkezelése

Ágoston Péter¹, Jorgo Kliton¹, Mátrai Zoltán², Polgár Csaba¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Központ, ²Daganatsebészeti Központ, Emlő- és Lágyszarkómás Osztály, Budapest

A lágyszarkómák a felnőttkori rosszindulatú tumorok 1%-át alkotják. A gyűjtőnév szövettanilag és klinikailag is nagyon heterogén daganatcsoportot jelent, amelyen belül a felnőttkori végtag- és törzsfelszíni lágyszarkómák (VTLSZ) kezelése többé-kevésbé egységes. E betegeknél az elmúlt harminc évben az amputáció helyét felváltotta a szervmegtartó műtét és sugárkezelés +/- kemoterápia, amely a radikális sebészi megoldásával azonos lokális tumorkontrollt biztosít. A vezető sebészeti ellátáshoz a különböző időzítéssel adott adjuváns sugárkezelés több formája, valamint a stádium függvényében kemoterápia, de a plasztikai, rekonstrukciós sebészeti megoldásai és a rehabilitáció is mind szorosan kapcsolódnak. Közleményünkben áttekintjük a felnőttkori VTLSZ-k sugárkezelésében az elmúlt évtizedek publikációi alapján kialakult irányelveket és gyakorlatot. Összegezzük a VTLSZ-ban alkalmazott sugárkezelés indikációját. Bemutatjuk a külső besugárzás sebészi ellátáshoz való időzítésének típusait, az alkalmazható külső besugárzás és brachyterápia módszereit. Ismertetjük az alternatív frakcionálási sémák szerepét, a radioterápia dózisait, együtt adását kemoterápiával, hipertermiával. Bemutatjuk a VTLSZ sugárkezelésének különleges gyakorlati szempontjait, a kezelési céltérfogásokat, a különböző újabb sugárterápiás technikai lehetőségek helyét a lágyszarkómák e csoportjának kezelésében. Magyar Onkológia 58:65–76, 2014

Kulcsszavak: végtag, törzs, lágyszarkóma, sugárkezelés

Soft tissue sarcomas represent a histopathologically and clinically heterogeneous group of tumors that make up around 1% of malignancies, in which soft tissue sarcomas of the extremities and superficial trunk (STSET) are treated with more or less the same strategy. Over the past 30 years, there has been a migration away from amputation and radical ablative surgical procedures for localized STSET toward more conservative, function-preserving surgery combined with radiotherapy +/- chemotherapy. The latter complex treatment ensures equal local control to radical surgery. This multidisciplinary management includes organ sparing surgery as the main procedure but also radiotherapy of different types applied before, during or after the surgery, chemotherapy depending of the stadium of the tumor and plastic, reconstructive surgery, and last but not least rehabilitation of the patient after treatment. In this publication we overview the practical guidelines for the treatment of STSET based on the available literature from the last decades. Indication and timing of radiotherapy of STSET as well as available external beam and brachytherapy techniques are summarized. The prescribed radiation dose, the role of alternative fractionations, the combination of radiotherapy and systemic chemotherapy, hyperthermia or limb perfusion regards to STSET are also discussed. Practical considerations of radiotherapy, the target volumes and the role of newer radiotherapy technology in STSET treatment are overviewed.

Ágoston P, Jorgo K, Mátrai Z, Polgár C. Radiotherapy of soft tissue sarcomas of the extremities and superficial trunk. Hungarian Oncology 58: 65–76, 2014

Keywords: extremity, trunk, soft tissue sarcoma, radiotherapy

Levelezési cím: Dr. Ágoston Péter, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., tel.: 06-1-224-8600/3186, fax: 224-8620, e-mail: agoston.p@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2014. január 10. • Elfogadva: 2014. március 1.

BEVEZETÉS

A szarkómák mesenchymalis sejtekből kiinduló heterogén tumorok. Egyik lehetséges csoportosításuk szerint megkülönböztetünk csontszarkómákat és lágyrészsarkómákat (LSZ). A LSZ ritka, a felnőttkori rosszindulatú daganatok kevesebb mint 1%-át, a gyermekkori rosszindulatú daganatok mintegy 15%-át alkotják (1). Európában a felnőttkori LSZ-k és viszcerális szarkómák (a gasztrointesztinális stromatumor (GIST) nélkül) előfordulási gyakorisága 4-5/100 000 évente (2). Ide tartoznak a zsír-, ér-, izom-, ideg-, ideghüvely-, érfal- és egyéb lágyrészekből eredő tumorok. Elhelyezkedésük alapján a méh szöveteiből és a retroperitoneum szöveteiből kiinduló szarkómák viselkedésük és terápiára való érzékenységük alapján a GIST és a rhabdomyosarcoma a LSZ-k külön csoportját alkotják, amelyeket a jelen tanulmányban nem tárgyalunk.

A végtag és a törzfelszín lágyrészsarkómái a sugárkezelés szempontjából egységes csoportot alkotnak. A dolgozat további részében e betegcsoportot tárgyaljuk és egyszerűsítve VTLSZ-nak rövidítjük. A VTLSZ-nak több mint 50 szövettani altípusát írták le.

Az elmúlt évtizedekben a felnőttkori primer LSZ kezelésében az amputáció helyét 85-90%-ban átvette a konzervatív szervmegtartó multimodális kezelés, ami a radikális sebészi megoldással azonos lokális kontrollt (LK) és teljes túlélést (TT) biztosít (3, 4). A hosszú távú túlélés és a tumor helyi és távoli kontrollja mellett fontos szempont a beteg életminősége és a beteg végtag funkciójának lehetőség szerinti megtartása is. Tanulmányunkban a radioterápia (RT) szerepét vizsgáltuk meg a VTLSZ-k lokális kezelésében a szakirodalomban közölt eredmények és evidenciák alapján.

A lágyrészsarkómák diagnosztikája és stádiumbesorolása

A kezeléshez elengedhetetlen a szövettani diagnózis, amely biopsziával vagy kimetszésből történik, a pontos stádiumbesoroláshoz nélkülözhetetlen képalkotó diagnosztika. A lágyrésztumorok javasolt képalkotó vizsgálata az MRI, de bizonyos esetekben (pl. liposzarkóma) a CT is elegendő lehet. A betegek terápia utáni követésében gyakran használunk ultrahangot is. A definitív lokális kezelés előtt a metasztázisok kizárására kötelező a mellkas ellenőrzése leggyakrabban CT-vel.

A szövettani leletnek tartalmaznia kell a tumor WHO szerinti osztályozását és differenciáltságát. Európában a leginkább elfogadott a FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) beosztás, amely a tumornekrózis és mitózis szám alapján három grádust különböztet meg: 1: jól, 2: közepesen és 3: rosszul diffe-

renciált tumor. A szövettani lelethez ma már a legtöbb esetben hozzátartozik a molekuláris diagnosztika is a tumortípusok megkülönböztetéséhez. A VTLSZ stádiumbeosztásához a legelterjedtebb osztályozás az American Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) TNM-rendszere. A két szervezet legújabb, közös, 2010-es ajánlását az 1. táblázatban mutatjuk be (5). A TNM-státus és szövettani grádus alapján a lágyrészsarkóma ugyancsak a fenti két nemzetközi szervezet által javasolt legfrissebb stádiumbeosztását a 2. táblázatban foglaltuk össze. A 2010-ben kiadott új, 7. beosztás a korábbi 6. kiadástól abban tér el, hogy míg az előzőben magas és alacsony grádus, addig az újban 1-es, 2-es és 3-as grádus is elkülönítésre került.

1. táblázat. A lágyrészsarkómák American Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) szerinti TNM-rendszere (5)

Osztályozás	Leírás
Primer tumor (T)	
Tx	A primer tumort nem lehet megítélni
T0	Nincs a primer tumorra utaló jel
T1	A tumor legnagyobb átmérője ≤5 cm
T1a	Felszínes tumor
T1b	Mély tumor
T2	A tumor legnagyobb átmérője >5 cm
T2a	Felszínes tumor
T2b	Mély tumor
Regionális nyirokcsomók (N)	
Nx	A regionális nyirokcsomók nem ítélték meg
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	Van regionális nyirokcsomóáttét
Távoli áttét (M)	
Mx	A távoli áttét nem ítélték meg
M0	Nincs távoli áttét
M1	Van távoli áttét
Szövettani grade (G)*	
Gx	A grádust nem lehet megítélni
G1	Jól differenciált
G2	Közepesen differenciált
G3	Roszul differenciált
G4	Nagyon rosszul differenciált, anaplasztikus

*Az AJCC rendszer négy szövettani grádust használ, az FNCLCC rendszer háromat. A megfelelő grádusok: G1: alacsony grádus; G2: közepes grádus; G3 és G4: magas grádus

2. táblázat. A lágyrészsarkómák stádiumbesorolása a TNM és a szövettani grádus alapján az American Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) legújabb rendszere szerint (5)

Stádium	Jellemző
I	T1,2 N0 M0 G1
IIA	T1a,b N0 M0 G2,3
IIB	T2a,b N0 M0 G2
III	T2a,b N0 M0 G3
	T1-2 N1 M0 G1-3
IV	T1-2 N0-1 M1 G1-3

A sugárterápia megalapozottsága a VTLSZ-k lokális kezelésében

A sugárterápia használatát lokalizált VTLSZ-ban két kis betegszámú, prospektív randomizált klinikai vizsgálat alapozta meg (6, 7). Egyikben a sugárterápia szövettani besugárzással, ún. brachyterápiával (BT) történt (6). Pisters és mtsai 164, VTLSZ-ban szenvedő beteget randomizáltak. Az egyik karon a sebészi kimetszést szoros obszerváció (BT-kar), a másik karon BT követte (BT+ kar). Az adjuváns BT-t 4–6 nap alatt végezték, 42–45 Gy-t adtak le a tumorágyra. A kezeléshez Ir-192-es kis dózisteljesítményű (low dose rate, LDR) sugárforrást alkalmaztak. 76 hónapos medián

követés után az 5 éves LK 82% és 69% volt a BT+ és a BT-karokon ($p=0,04$). A rosszul differenciált, nagy grádusú tumoroknál a különbség még jelentősebb volt: 89% vs. 66% a BT+ kar javára ($p=0,0025$). Az alacsony grádusú dagatok lokális kontrolljára az adjuváns BT-nak nem volt szignifikáns hatása ($p=0,49$). A BT azonban a rosszul differenciált sarkómás betegeknél sem javította szignifikánsan a távoli metasztázistól mentes (TMMT) és betegségspecifikus túlélést (BST).

A másik közölt randomizált klinikai vizsgálatban, amely megalapozta az amputáció helyett a konzervatív kezelés helyét a terápiás algoritmusban, az adjuváns külső RT lokális kontrollra, teljes túlélésre és életminőségre kifejtett hatását vizsgálták a tumor szervmegtartással végzett kimetszését követően (7). A magas grádusú tumorok esetén posztoperatív kemoterápiát is kaptak a betegek. A sebészi ellátást követően a rosszul differenciált sarkóma miatt kezelt betegek közül 47-nél adjuváns RT-t végeztek, míg 44-en nem kaptak utókezelést. Több mint 9 év medián követési idő után a RT-s karon szignifikánsan csökkent a lokális recidívák (LR) aránya ($p=0,0028$), de a teljes túlélésben (TT) nem volt különbség. Az alacsony grádusú tumor miatt kezelt 50 betegnél a RT szintén javította a LR-t ($p=0,016$), de nem befolyásolta a TT-t. A RT csökkentette a beteg végtag hosszát, annak mozgását, és ödémát is okozott, azonban e hatások gyakran csak átmenetiek voltak, és kevésbé befolyásolták a betegek napi életét és általános életminőségét.

3. táblázat. Jelentősebb randomizált klinikai vizsgálatok eredményei a végtagi és törzsfelszíni lágyrészsarkómák adjuváns sugárkezelésével

Vizsgálat	Szarkóma lokalizációja	Betegek száma	Medián követés (év)	Randomizáció	Lokális kontroll (%)	p-érték	Megjegyzés
Rhombert et al 1996 (8)	Vegyes	144	7	60 Gy vs. 60 Gy + razoxon	30 vs. 64	<0,05	Inoperábilis, R1-2 reszekciók, recidív tumorok is
Rosenberg et al 1982 (9)	Végtag	43		Amputáció vs. M+KST	100 vs. 4		Kiegyensúlyozatlan vizsgálati karok
Pisters et al 1996 (6)	Végtag, törzs grade 3	119	6,4	M vs. M + BT	89 vs. 66	0,0025	Az 5 éves BST és MMT a BT+ és BT-csoportban nem különbözött (83% vs. 76%, $p=0,6$ és 84% vs. 81%, $p=0,65$)
Pisters et al 1996 (6)	Végtag, törzs grade 1-2	45	6,4	M vs. M + BT	74 vs. 64	0,49	Az 5 éves LK-t nem javította a BT
Yang et al 1998 (7)	Végtag	90	9,6	M vs. M + KST	80 vs. 100	0,0028	Túlélésben nem volt előnye a KRT-nek
Yang et al 1998 (7)	Végtag	50	9,6	M vs. M + KST	67 vs. 96	0,016	A LK jobb volt alacsony grade esetén is, a TT-t itt sem javította a KRT
O'Sullivan et al 2004 (10)	Végtag	190	6,9	Preoperatív KRT vs. posztoperatív KRT	93 vs. 92	NS	Sem a BST-ben, sem a MMT-ben nem volt különbség a két karon

M: műtét; BT: brachyterápia; BST: betegségspecifikus túlélés; MMT: metasztázismentes túlélés; LK: lokális kontroll; TT: teljes túlélés; NA: nincs adat; NS: nem szignifikáns különbség; KRT: külső sugárterápia

Később számos randomizált tanulmányt közöltek a VTLSZ lokális kezelésének vizsgálatára, amelyek közül a jelentősebbeket a 3. táblázatban foglaltuk össze (8–10). A vizsgálatok igazolták, hogy különösen rosszul differenciált (2-es és 3-as grádus) szarkómákban a RT szignifikánsan javítja a LK-t, ugyanakkor a TMMT-re, BST-re és a TT-re nincs jelentős hatással. A LK-ban mutatkozó előny a sugárkezelés formájától (BT vagy külső RT) függetlenül megfigyelhető. E modalitások összehasonlító vizsgálata mind ez idáig nem történt meg. Mindezek alapján mára a RT a lokalizált VTLSZ adjuváns ellátásának standard része.

A lágyrészsarkómák sugárérzékenysége

Amikor humán LSZ sejtvonalak sugárérzékenységét vizsgálták (túlélő sejtfrakció 2 Gy hatása után), akkor az olyan klinikailag mérsékelt vagy kifejezetten sugárérzékeny tumorokhoz hasonló adatokat mértek, mint emlőrákos vagy fej-nyaki laphámrákos sejtvonalakban. Az a klinikumban egyöntetű megfigyelés, hogy a LSZ-k sugárérzékeny tumorok, valószínűleg az egyéb szöveti faktoroknak köszönhető, úm. a klonogén sejtek nagy száma, a sejtciklus sugárterápiára érzéketlen, nyugvó fázisában megbújó nagyszámú klónsejt, illetve a hipoxiás szöveti környezet. Ismert az is, hogy a LSZ-ban kicsi a sejtvésztes, ami szintén lassítja a sugárkezelésre adott választ (11).

Sugárérzékenyítők és sugárkezelés

A lágyrészsarkómák mérsékelt vagy gyenge sugárérzékenysége miatt számos kutatás indult lehetséges sugárérzékenyítő anyagok után. Egy randomizált vizsgálatban Rhomberg és mtsai (8) a razoxant tesztelték a sugárterápia mellett adva. Ez az anyag a sejtciklust G2 fázisban állítja meg, ami a sejtciklus legsugárérzékenyebb fázisa. 144 VTLSZ-s beteget kezeltek primeren operált, inoperábilis vagy recidív tumor miatt RT-val vagy RT és razoxannal. A per os 150 mg/nap razoxant 5 nappal a RT kezdete előtt indították és a RT végéig adták. A műtött betegeknél, akik adjuváns RT-t kaptak, nem volt különbség a két karon a lokális kontrollban. Annál a 82 betegnél, aki egyedüli RT-t kapott műtét nélkül, a razoxan szignifikánsan növelte a LK-t (64% vs. 30%; $p < 0,05$). Az akut sugárreakció nagyobb volt a razoxant kapottaknál, de a késői toxicitásban nem volt különbség. A gyakorlatba nem épült be a LSZ sugárkezelésével együtt adott razoxan sugárérzékenyítő szer, vélhetően az általa okozott erős akut bőrreakció miatt.

A sugárterápia indikációja végtagi és törzsfelszíni lágyrészsarkómák kezelésében

A lokalizált (N0M0) VTLSZ standard kezelése a széles sebészi kimetszés. Az adjuváns RT szükségességét a részletes műtéti szövettan alapján, prognosztikai faktorok (daganat

differenciáltsága és mérete, infiltráció mélysége) szerint, a tumor elhelyezkedését, a várható sugárterápiás szövődeményeket és a beteg általános állapotát figyelembe véve legtöbbször egyénre szabottan kell megállapítani. Ezért fontos, hogy a kezelés meghatározása nagy esetszámmal rendelkező központokban, multidiszciplináris szakbizottságokban történjen.

A 2-3-as grádusú, 5 cm-nél nagyobb, mélyen infiltráló tumoroknál (T2b) a műtétet az irányelvek ajánlásai szerint lokális besugárzással kell kiegészíteni (1, 2, 12). Ezt legfeljebb akkor lehet elhagyni, ha a tumor kimetszése az egész lágyrészkompartment biztonságos, teljes eltávolításával történt szélesen ép sebészi széllel.

A legtöbb irányelv alapján adjuváns RT javasolt a rosszul differenciált (3-as grádusú) tumoroknál, valamint, ha két előnytelen prognosztikai faktor van jelen: 3-as grádus, T1b, 3-as grádus, T2a, 1-2-es grádus, T2b tumorok esetén. Ha csak egy előnytelen prognosztikai tényező igazolható, akkor a szakbizottság döntésének egyénre szabottnak kell lennie. Ritkán alkalmazunk adjuváns RT-t 1-es grádusú tumorokban.

Primer tumor műtétje után visszamaradó mikroszkópos reziduum esetén (R1 reszekció) reoperáció javasolt, amennyiben a reszekcióval várhatóan elérhető az ép sebészi szél, súlyos szövődemények vagy a végtag funkciójának jelentős romlása nélkül. Makroszkópos reziduum (R2-es reszekció) esetén a reszekció mindenképp indokolt. Amennyiben a reoperáció biztosan csonkító lenne, vagy várhatóan ép sebészi szélek neoadjuváns kezelés nélkül nem érhetőek el, preoperatív kemoterápia vagy RT alkalmazása jön szóba, amit a műtét után kiegészíthet plasztikai rekonstrukció is. Ilyenkor döntő a beteg tájékoztatása a lehetséges alternatívákról, azok kockázatairól és előnyeiről.

Amennyiben pozitív sebészi szél esetén reoperáció nem lehetséges, nem várható az újabb műtétől ép sebészi szél, úgy a primer műtétet mindenképpen sugárkezelés követi. Fontos, hogy a sugárterápia nem helyettesíti az ép sebészi szélekkel történt kimetszést. A funkció lehetőség szerinti megtartása mellett prioritást kell biztosítani a biztonságos ép széllel történő műtétnek, szükséges esetben reoperációnak.

Elhagyható a sugárkezelés kis (T1), jól differenciált tumoroknál, ahol a sebészi szél negatív, illetve olyan T1-es, akár magas grádusú tumoroknál, ahol a kimetszés szélesen az épben történt. Az adjuváns RT javasolható indikációit a 4. táblázatban foglaltuk össze az Amerikai Egyesült Államok (USA) onkológiai irányelvfejlesztő hálózata (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) terápiás ajánlása, az Európai Klinikai Onkológus Társaság (ESMO) és az Egyesült Királyság (UK) publikált irányelvei alapján (2, 3, 13).

4. táblázat. Az adjuváns sugárkezelés indikációi reszekció után a prognosztikus faktorok alapján felnőttkori végtagi és törzsfelsőszíni lokális (NOMO) lágyszarkómáknál. Az Amerikai Egyesült Államok onkológiai irányelvfejlesztő hálózat terápiai ajánlása (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), az Európai Klinikai Onkológus Társaság (ESMO) és az Egyesült Királyság publikált irányelvei alapján (2, 3, 13)

	Tumorméret >5 cm	Mélyen infiltráló tumor	Adjuváns RT indikációja
Grade 1	✓	✓	Választható
	✓		Bizonytalan
		✓	Bizonytalan
			Nem szükséges
Grade 2	✓	✓	Javasolt
	✓		Bizonytalan
		✓	Bizonytalan
			Nem szükséges
Grade 3	✓	✓	Javasolt
	✓		Inkább javasolt
		✓	Inkább javasolt
			Választható
R1,2 reszekció			Javasolt

A sebészet és sugárterápia időzítése

A RT időzítése a kuratív műtéthez képest lehet preoperatív (preoperatív RT), intraoperatív (IORT) és posztoperatív (posztoperatív RT). Az IORT speciális technika, amit a következő alfejezetben tárgyalunk. A RT helyes időzítése mindmáig vitatott. A preoperatív RT-nek számos előnye lehet a posztoperatívval szemben: kisebb dózis, jobban körülhatárolható, kisebb besugárzási céltér fogat és sugármező, kisebb ép szöveteket terhelő dózis, így kisebb toxicitás, kisebb a késői fibrózis és ödéma aránya a végtagon, jobb a szöveti oxigenizáció, jobb sugárérzékenység, csökkentheti a tumorméretet, javíthatja a reszekabilitást, csökkentheti az intraoperatív tumorimplantációt. Ugyanakkor a preoperatív RT hátrányai: a pontos patológiai stádiumba sorolás lehetőségének hiánya a kezelés előtt, a végleges szövettan ismerete nélkül pontatlanabb betegkiválasztás, több a sebgyógyulási zavar, valamint hogy a kuratív műtét később kerül elvégzésre.

Al-Absi és mtsai (14) metaanalízissel kerestek választ a sugárkezelés optimális időzítésére. Elemezték a preoperatív vs. posztoperatív RT onkológiai eredményességét és szövődményeit. A metaanalízis beválasztási kritériumai voltak: publikált LK és TT, lokalizált tumor, prospektív randomizált

vagy retrospektív kohorsz tanulmány. Az átnézett 1794 tanulmányból mindössze 5 felelt meg minden beválasztási feltételnek, egy prospektív randomizált (10) és négy retrospektív kohorsz vizsgálat (15–18). A közlemények 1098 betegét 1985 és 2005 között kezelték, 526-an preoperatív, 572-en posztoperatív RT-t kaptak. A retrospektív vizsgálatok közölték a tumor méretét is, amely szerint a preoperatív kezelést kapottaknál nagyobb volt a kiindulási tumor mérete. A LK-t négy tanulmányban, 916 beteg adatai alapján vizsgálták, akik közül 134 mutatott lokális kiújulást: 52 betegnél preoperatív RT-t, 82 betegnél pedig posztoperatív RT-t követően. A lokális kiújulás szignifikánsan kisebb volt a preoperatív karon (esélyhányados – odds ratio, OR: 0,6; 95% CI: 0,42–0,89). Mind az öt vizsgálat szerepelt a TT összehasonlításában. A különböző vizsgálatok eltérő követési ideje miatt az egyes vizsgálatokban közölt túlélések átlagait vetették össze a követési időtől függetlenül karonként. Az átlagos túlélés a preoperatív RT-t kapottaknál 76%, a posztoperatív RT-t kapottaknál 67% volt. A metaanalízis adatai alapján a RT preoperatív időzítése javította a helyi daganatmentességet a nagyobb átlagos tumorméret ellenére is, és igazolható, hogy a műtét későbbi elvégzése nem veszélyezteti a túlélést. A metaanalízis másik tanulsága volt, hogy igen kevés a szakirodalomban a jó minőségű vizsgálat, amely a RT időzítését a sebészi ellátáshoz képest pontosabban tisztázhatná. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a számba vett vizsgálatok közül a legértékesebb prospektív, randomizált vizsgálatban az 5 éves lokális kontroll nem különbözött a preoperatív (93%) vs. posztoperatív (92%) karon, bár ez a vizsgálat épp a nyers lokális kontrolladatokat nem tartalmazta (10).

A metaanalízis közzététele után publikálták a legnagyobb retrospektív elemzést a RT műtéthez való időzítéséről (19). Sampath és mtsai 821, definitív sebészi ellátást és preoperatív vagy posztoperatív RT-t kapott beteg Nemzeti Rákregiszterből (USA) nyert adatait retrospektíven dolgozta fel. A betegkövetés medián hossza 63 hónap volt. Vizsgálták a RT időzítésének hatását a TT-re, BST-re, lokális relapszustól mentes túlélésre (LRMT), TMMT-re. A RT időzítése sokváltozós elemzéssel a TT független prediktorának bizonyult, több egyéb faktoral (életkor, nem, stádium, szövettan, tumorméret) együtt. A preoperatív RT szignifikánsan csökkentette a halálozást a posztoperatív RT-hoz képest (kockázatarány: 0,72; 95% CI: 0,56–0,91; $p < 0,01$). Preoperatív RT-val szignifikánsan jobb volt az 5 éves TT (65% vs. 60%; $p < 0,05$), a BST (79% vs. 74%; $p < 0,05$), a LRMT (93% vs. 87%; $p < 0,05$) és a TMMT (89% vs. 77%; $p < 0,001$). A posztoperatív RT-hoz hasonlítva a preoperatív RT az 5 éves BST-ben szignifikáns előnyt mutatott a szinoviális (90% vs. 70%; $p < 0,05$) és a leiomiiosarkóma (81% vs. 56%; $p < 0,05$) szövettani alcsoportokban.

A nagyobb daganatméret, az előrehaladottabb stádium (III, IV vs. I, II) rosszabb prognózist jelentett. A liposzarkóma szövettanú betegeknél volt a legjobb a túlélése, míg az orsósejtes, a leiomiioszarkóma és a szinoviális szarkóma bizonyult a legrosszabb prognózisúnak. A vizsgálat értékét ugyanakkor csökkenti a retrospektív adatfeldolgozás és az, hogy a rákregiszterből nem volt visszanyerhető minden, a kezelés részleteit tartalmazó, pontos adat, ami az eredmények objektív értékelését megnehezíti.

A kétféleképp időzített RT-val eltérő a mellékhatások aránya. O'Sullivan és mtsai (10) prospektív preoperatív és posztoperatív RT-t összevető vizsgálatukban a sebgyógyulást elsődleges, a késői szövődeményeket másodlagos végpontként vizsgálták. 190 beteget kezeltek preoperatív 50 Gy vs. posztoperatív 66 Gy RT-val. A sebgyógyulás súlyos zavara a kisebb dózis ellenére gyakrabban fordult elő preoperatív RT (35%), mint posztoperatív RT (17%) után. Érdekes, hogy a preoperatív karon a sebgyógyulás zavara sokkal gyakoribb volt az alsó végtag (43%), mint a felső végtag (5%) műtétje esetén. Ugyanakkor a posztoperatív RT után gyakrabban alakult ki késői fibrózis (48% vs. 31%; $p=0,07$), végtagödéma (23% vs. 15%; $p>0,05$) és ízületi merevség (23% vs. 15%; $p>0,05$) is. A súlyosabb késői mellékhatásokat a posztoperatív karon alkalmazott nagyobb mezőmérettel és nagyobb leadott dózissal hozták összefüggésbe, amely közül előbbi a mellékhatások kialakulásának független prediktora volt.

A fentiek is mutatják, hogy a preoperatív vagy posztoperatív RT indikációját a tumorral, a beteggel kapcsolatos számos körülményt (sebgyógyulást zavaró állapotok, technika és a tumor elhelyezkedése függvényében szükséges mező mérete, alsó vagy felső végtagi tumor, szükséges dózis, szövettan ismerete, társbetegségek) mérlegelve lehet felállítani.

Intraoperatív radioterápia (IORT)

Az IORT-t általában a műtét során a nyitott seben át a tumorágyra adott elektronbesugárással végzik. Ehhez feltétel a műtőben a sugárterápiás „mini”-gyorsító jelenléte. A szarkómák kezelésében az IORT-t leginkább retroperitoneális lokalizációban alkalmazzák. Végtagi vagy törzsön előforduló LSZ-val kapcsolatban a közlemények száma kevesebb, főként azért, mert ezek a lokalizációk jól kezelhetők hagyományos frakcionált külső RT-val vagy brachyterápiával. Egy retrospektív vizsgálatban Tran és mtsai (20) 17 beteg kezelésének adatait közölték. Végtagi primer ($n=16$) vagy recidív ($n=1$) szarkóma miatt a betegek a műtét során egyszeri átlagosan 12,5 Gy (12–15 Gy) IORT-ban részesültek. Mind a 17 betegnél posztoperatív frakcionált RT-t is terveztek, amit végül 13 beteg kapott meg. Tíz beteg kemoterápiát is kapott. A 3 éves LK, BST és TT valószínűsége 86%, 50%,

87% volt, ebben a sorrendben, tehát az IORT és a frakcionált RT kiváló LK-t biztosított. Az egyedüli IORT nem ajánlott, a szakirodalomban nagyon kevés az értékelhető adat, így az irányelvek az 50 Gy frakcionált RT-hoz adott 10–16 Gy IORT-t javasolják. Az IORT előnye, hogy a sugárnyaláb a nyitott seben át közvetlenül és pontosan irányítható a tumorágyra, a lehető legkisebb ép szövet besugárzásával. Hátránya lehet a késői mellékhatások növekedése az egyszeri nagy frakciódózis miatt, és hogy kevés a szakirodalomban közölt tapasztalat, eredmény a kezeléssel.

Kis és nagy dózisteljesítményű brachyterápia (BT) alkalmazása

A perioperatív adjuváns sugárkezelés történhet ún. szövetközi besugárással, brachyterápiával (BT) is. Ennek az egy-éves idő alatt leadott dózis (dózisteljesítmény) szerint két formáját használjuk, a kis dózisteljesítményű (low dose rate, LDR) és nagy dózisteljesítményű (high dose rate, HDR) BT-t. A kétféle BT-t nem hasonlították össze a LSZ kezelésében randomizált vizsgálatokkal, azonban a BT mindkét formájának eredményességét igazolta néhány prospektív és számos retrospektív tanulmány (21–25). Ezért az Amerikai Brachyterápiás Társaság (American Brachytherapy Society, ABS) ajánlásában mindkét módszert elfogadhatónak tartja a LSZ perioperatív kezelésében (26, 27).

Brennan és mtsai (28) randomizált vizsgálatukban 117, teljes reszekcióban részesített VTLSZ-s beteget kezeltek a szervmegtartó műtét után LDR BT-val (BT+, $n=52$) vagy anélkül (BT–, $n=65$). A BT+ betegek az intraoperatív tumorágyba helyezett és rögzített katétereken keresztül 2 cm-es biztonsági zónával a tumorágy körül 42–45 Gy-t kaptak 4–6 nap alatt LDR BT formájában. A BT szignifikánsan csökkentette a LR arányát ($p=0,06$), de nem javította a túlélést. A munkacsoport 1996-ban közölte 164 beteg eredményeit már 76 hónapos medián követési idő után (6). Az 5 éves LK BT-val és anélkül 82% és 62% volt ($p=0,04$). A BT hatása még kifejezettebb volt a 3-as grádusú daganatoknál, itt a LK 89% volt a BT-val és 61% a BT nélkül ($p=0,0025$). A BT adása nem befolyásolta a LK-t a jól differenciált tumoroknál. Sem az 5 éves TMMT-ben (83% vs. 76%; $p=0,6$), sem a BST-ben (84% vs. 81%; $p=0,65$) nem volt különbség a két csoport között.

Petera és mtsai (25) retrospektív vizsgálatukat közölték 45 betegről, akiket primer vagy recidív LSZ miatt kezeltek HDR monoterápiával (36–54 Gy) vagy külső RT-val (40–45 Gy) + HDR BT-val (15–30 Gy). A külső RT alkalmazása az indikáló orvos egyedi döntése volt. Eredményeikben a primer és recidív LSZ LK-ja 100% és 64% volt. A LK jobb volt a végtagi, mint törzsi lokalizációban, valamint a HDR BT-hoz adott külső RT is javította az eredményeket. Szintén jobb volt a LK, ha az összdózis 65 Gy felett volt.

A BT előnyei és hátrányai a preoperatív RT-hoz hasonlóak, de a kezelési idő jelentősen rövidebb. Az adjuváns BT-nál a műtét utáni 6–8. napon kezdődik a kezelés. Egyedüli LDR BT-nál 4–6 napon keresztül 40–45 Gy-t szolgáltatunk ki, ezt kombinálhatjuk preoperatív vagy posztoperatív RT-val, ilyenkor a LDR BT dózisa 15–20 Gy. A HDR BT-t frakcionáltan végezzük napi 2 frakcióval. Egyedüli HDR BT-val 10×3 vagy 7×4 Gy összdózist adunk a tumorágyra (20). A BT mellékhatásai között gyakori a sebgyógyulási zavar, ami 2–14%-ban reoperációt igényelhet (27).

Az 5. táblázatban összefoglaltuk a szervmegtartó műtéttel alkalmazott különböző időzítésű és technikájú sugárkezelések előnyeit és hátrányait.

Modern sugárterápiás technikák alkalmazása

Az intenzitásmodulált RT (intensity modulated radiotherapy, IMRT) előnye a hagyományos, pl. háromdimenziós, konformális RT-hoz (3D-KRT) képest, hogy a sugárnyalábok intenzitásának változtatásával az előírt dózis pontosabban illeszthető még konkáv, irreguláris céltérfogat-alakzatokra is. Emiatt szűkebb biztonsági zónát kell a klinikai tumor vagy tumorágy körül felvenni, hogy azt megfelelően

ellássuk, ami csökkenti a toxicitást a környező szöveteken. Ugyanakkor a napi betegbeállításnak pontosabbnak kell lennie, mint a nagyobb biztonsági zónát alkalmazó besugárzásnál. Ez biztosítható a besugárzó készülékbe vagy mellé telepített képalkotó eszközökkel (pl. CT). Az IMRT alkalmazása hazánkban az elmúlt öt évben kezdődött és folyamatosan növekszik az IMRT-vel ellátott betegek száma (29).

Alektiar és mtsai (30) vizsgálták az IMRT technika eredményét VTLSZ-s betegeknél. 2002 és 2005 között 41 beteget kezeltek végtagmegtartó műtéttel és adjuváns IMRT-val. A betegek 50%-ában közeli vagy pozitív sebészi szél, 68%-ban 10 cm-nél nagyobb tumor, 83%-ban pedig rosszul differenciált daganat volt. A kezelést vagy preoperatív vagy posztoperatív RT-val végezték. Eredményeiket 34 hónapos medián követési idő után közölték. A rossz prognosztikus faktorok ellenére az 5 éves lokális kontroll kiváló, 94% volt, míg az 5 éves TMMT 61%, a TT pedig 64% volt.

A fenti munkacsoport ezek után összevetette a szervmegtartó műtét után adott BT és IMRT eredményességét végtagi LSZ-s betegekben (31). Nem randomizált összehasonlítást közöltek, 1995 és 2006 között 134 nem metasztatikus, 3-as

5. táblázat. A szervmegtartó műtéttel együtt alkalmazott, különböző időzítésű és technikájú perioperatív, adjuváns sugárkezelés előnyei és hátrányai

Sugárkezelés típusa, módszere	Előnyök	Hátrányok	Megjegyzés
Preoperatív frakcionált RT	- Kisebb céltérfogat, mint posztoperatív RT-nál - Reszekciós arányt növelheti - Pontosabb, könnyebb a céltérfogat-kijelölés - Kisebb dózis, későbbi toxicitás, mint posztoperatív RT-nál	- Nincs patológiai stádium - Pontatlanabb betegszelekció - Későbbi kuratív műtét - Több sebgyógyulási zavar, mint posztoperatív RT-val	Egyes vizsgálatok a posztoperatív RT-hoz képest onkológiai előnyét mutatják
Posztoperatív frakcionált RT	- Pontos patológiai stádium, ezért pontosabb betegszelekció - Több dózis a reziduális tumorra - Jobb sebgyógyulás, mint preoperatív RT-val	- Nagyobb dózis, mint preoperatív RT-nál - Több a késői fibrózis, ödéma aránya - Nagyobb céltérfogat, mint preoperatív RT-val	A legtöbb közlemény és tapasztalat ezzel a kezeléssel van
IORT	- A tumorágy jól meghatározható IOP-an - Környező szervek védelme, akár IOP-an eszközökkel, eltartással - Kis céltérfogat, szűk biztonsági sáv	- Nagy egyszeri dózis miatt a késői szövőd-mények gyakoriak - Kevés a publikált adat az eredményekről - Költséges	A műtétben egy besugárzókészülék szükséges
BT	- IOP katéterek a tumorágyba kerülnek - Rövid, egyhetes kezelés - A bőrdózis alacsony - Inhomogén dóziskiemielés pl. a reziduális tumorra - Korábbi frakcionált RT után lehetséges - Szoros interdiszciplináris együttműködés	- Nagy gyakorlatot igényel - A sebzés módosíthatja a tumorágy és a katéterek helyzetét - Sugárvédelmi megfontolások	- Magyarországon nincs még tapasztalat, de a feltételek rendelkezésre állnak - A frakcionált RT-hoz képest szorosabb interdiszciplináris együttműködés és munkaszervezés

RT: radioterápia; IOP: intraoperatív; IORT: intraoperatív radioterápia, BT: brachyterápia

grádusú, primer végtagi LSZ-s beteg kezeléséről. Hetvenegy beteg kapott LDR BT-t (medián dózis: 45 Gy), míg 10 beteg preoperatív (medián dózis: 50 Gy), 53 beteg posztoperatív IMRT-t kapott (medián dózis: 63 Gy). A két csoport nem, életkor, szövettan, a tumoros infiltráció mértéke, lokalizáció és a kemoterápia alkalmazásának aránya szerint kiegyensúlyozott volt, de az IMRT-s csoportban szignifikánsan több volt a közeli vagy pozitív sebészi kimetszés, a 10 cm-nél nagyobb daganat és a szükséges csont- vagy idegpreparációs műtét. Ennek ellenére, 46 hónapos medián követési idő után az 5 éves LK 92% volt az IMRT-t és 81% a BT-t kapottaknál ($p=0,04$). Többváltozós elemzéssel az IMRT a LK egyetlen független prediktorának bizonyult.

Sugárkezelés eltérő frakcionálással

Kérdés, hogy a szokásos sugárterápiás frakcionálástól (2 Gy/nap, heti 5×) eltérő, ún. eltérő frakcionálási sémákkal javítható-e a lokális kontroll LSZ-ban? A hipofrakcionálás során nagyobb frakciódózt alkalmazunk, kisebb összdózissal, a teljes kezelési idő lerövidül. Az ilyen kezelés általában több késői mellékhatással jár. Hiperfrakcionálás esetén napi több, kisebb frakciót adunk, az összdózis a szokásosnál kissé nagyobb. Két, nem randomizált tanulmány közölt tolerálhatósági vizsgálatokat hiperfrakcionálást alkalmazó sémákkal (32, 33). Az egyikben napi $2 \times 1,2$ Gy-t adtak 72 Gy összdózisban, közeli vagy R1,2-es sebészi kimetszés után, a másikban akcelerált (gyorsított) hiperfrakcionálást alkalmaztak, napi $2 \times 1,5$ Gy dózist adtak 45 Gy dóziséig. Mindkét séma tolerálhatónak bizonyult, azonban egyiknél sem javult sem a LK, sem a BST a konvencionális frakcionáláshoz képest. A késői mellékhatások azonos arányban jelentkeztek a hiperfrakcionált, mint a konvencionálisan frakcionált sugárkezelésnél.

Sugárkezelés és hipertermia

A LK növelésére irányultak azok az erőfeszítések is, amelyek a RT és a hipertermia kombinációját alkalmazták. Prosnitz és mtsai (34) 1985 és 1996 között 97 LSZ-s beteget kezeltek preoperatív hipertermiával (50 Gy és 10–100 CEM, 43 fok, T90). A legtöbb tumor nagy kockázatú volt. A radiohipertermia után 6–8 héttel eltávolították a tumort. Medián 32 hó követési idő után a végtagi LSZ-k ($n=78$) 10 éves lokális kontrollja kiváló, 94% volt. A végtagot 63 betegnél sikerült megőrizni. A távoli áttétek arányát és a teljes túlélést nem befolyásolta a kezelés, ugyanakkor mindössze 2% volt az izolált lokális kiújulás aránya a betegpopulációban.

Scully és mtsai (35) hasonló kezelési sémával 97,5%-os LK-t értek el 40 betegnél, mindössze egy betegnél alakult ki LR. Az eredményeket 36 hónapos medián követési idő után közölték. Stahl és mtsai (36) az EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) randomizált vizsgálatát közölték 2009-ben. A tanulmány

alapján a neoadjuváns regionális hipertermia (RHT) javította a neoadjuváns kemoterápiával elért eredményeket nagy kockázatú végtag LSZ-ban. A neoadjuváns, kombinált kezeléssel, illetve egyedüli kemoterápiával a 2 éves BST és a lokális progressziótól mentes túlélés (LPMT) 92% és 70%, illetve 80% és 57% volt, azonos sorrendben.

Mindkét vizsgálatban magas volt a bőrmellékhatások aránya, ami e kezelések korlátját szabja. Tekintettel az igazolt igen jó LK-ra, további prospektív vizsgálatok szükségesek a hipertermia és sugárkezelés együttes eredményének vizsgálatára.

Kemoterápia és sugárkezelés

Az adjuváns szisztémás kemoterápia szerepe és időzítése az adjuváns RT-hoz a primer VTLSZ-k ellátásában az eddig végzett randomizált vizsgálatok és metaanalízisek fényében máig nem teljesen tisztázott. Az irányelvek rosszul differenciált tumoroknál javasolnak adjuváns kemoterápiát. A perioperatív szekvenciális radio-kemoterápia eredményességét vizsgálták Look és mtsai (37). Preoperatív 3 ciklus MAID (mesna, adriamycin, ifosfamid, dacarbazin) kemoterápiához váltakozva, szünet közbeiktatásával szekvenciális 44 Gy RT-t is adtak, amit műtét követett. Hatvanhat 2-3-as grádusú végtagi LSZ-s, prospektíven kezelt beteg eredményeit közölték. 46 hónapos medián követési idő után az 5 éves LK, TT és BST 91%, 86% és 89% volt, ebben a sorrendben. A betegek 50%-ában alakult ki súlyos, 3-4-es grádusú hematológiai mellékhatás. A posztoperatív „szendvics” kemoterápia-RT-kemoterápia protokollra is van szakirodalomban közölt adat. Brandts és mtsai (38) fázis II tanulmányukban a tumor reszekcióját követően 2 ciklus doxorubicin és ifosfamid kemoterápiát, majd 50,4 Gy RT-t és újabb 2 ciklus kemoterápiát adtak. A mellékhatások tolerálhatóak voltak. 47 hónapos medián követési idő után a teljes remisszióba került túlélő betegek aránya 81,5% volt.

A párhuzamos, konkommittáns radio-kemoterápiát szisztémás adagolású kemoterápiával fázis II és III vizsgálatokban nem tesztelték, így az irányelvek csak klinikai vizsgálatok keretében javasolják alkalmazását. A kemoterápia és BT együtt adásáról nincs a szakirodalomban értékelhető adat, így klinikai vizsgálaton kívül ez is kerülendő.

Sugárkezelés és izolált végtagperfúziós kemoterápia

Sugárkezeléssel párhuzamosan izolált végtagperfúzió során beadott tumornekrozis-faktor alfa (TNF α), melfalan és interferon gamma (IFN γ) hatását vizsgálták a reszekabilitás esélyének növelésére lokálisan kiterjedt LSZ-ban. Olieman és mtsai (39) közöltek 34 lokálisan kiterjedt LSZ-s beteget, akinek a reszekció előtt izolált végtagperfúziót végeztek TNF α -val, melfalannal és IFN γ -val. A műtét után közeli vagy pozitív reszekciós szél miatt 15 beteg 60–70 Gy dózissal

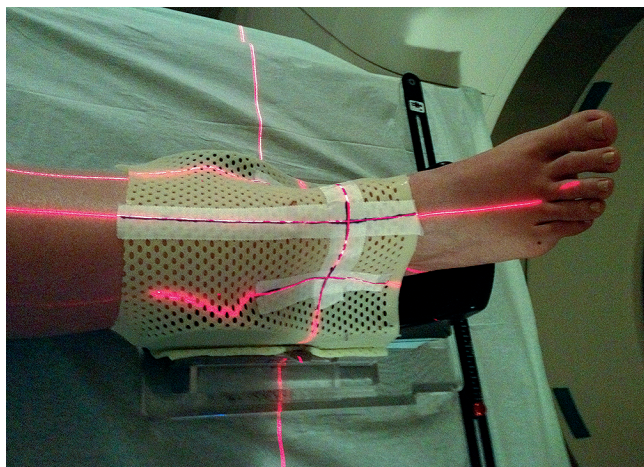
RT-t is kapott. A betegeknél 34 hónap medián követési idő után a végtagmegtartás 85%-os volt. A végtagperfúzióval és RT-val kezelt betegekben szignifikánsan kevesebb LR alakult ki, mint a csak perfúzióval kezeltékben (0% vs. 26%; $p < 0,05$). A toxicitást nem növelte a végtagperfúzió.

Egy prospektív kohorsz vizsgálatban Temple és mtsai (40) negyvenkét primer vagy recidív végtagsarkómát kezeltek. A betegeknél 3 napos preoperatív, regionális intraarteriális vagy intravénás adriamycinkezelést adtak, ezt követte 30 Gy sugárkezelés 10 nap alatt, majd 4–6 hét múlva a tumorexstirpáció. A minimum 5 éves követés alatt három betegnél végeztek amputációt, az 5 éves LK 97% volt, minimális sebgyógyulási szövődményarány (12%) mellett.

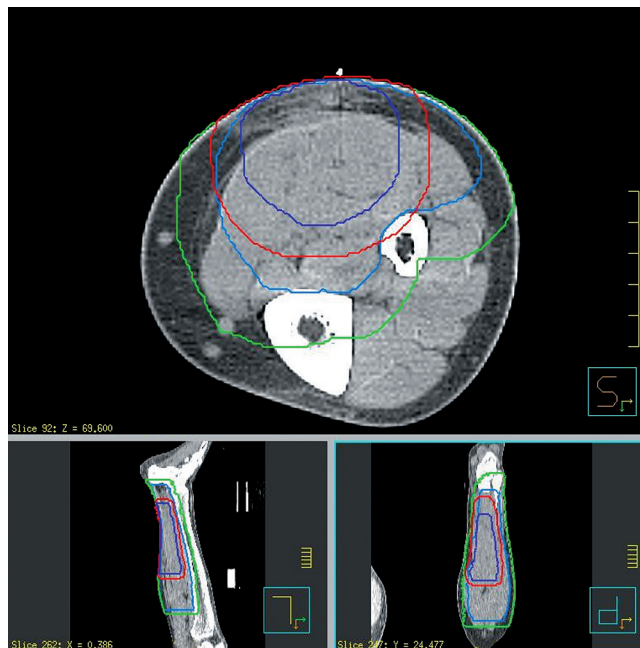
A sugárterápia technikája, a céltérfogat kijelölése

A RT indikációjának felállítása után a betegeknél egyedi- leg megfelelő rögzítés készül a kezeléshez. Ez intézeti protokolltól függően lehet vákuumágy, térd-láb rögzítő párna, medencerögzítő, lábfejrögzítő, hőre lágyuló háló (1. ábra) vagy ezek bármilyen kombinációja. Általában a cél a tumortól proximális és disztális ízület rögzítése. A rögzítés után besugárzástervezési CT készül, amit preoperatív diagnosztikus CT-vel, MRI-vel fuzionálhatunk, a pontosabb céltérfogat-kijelöléshez. A beteg bőrére vagy a rögzítő maszkra lokalizációs jelölések kerülnek, a besugárzó készülék alatti pontos betegbeállításához. Meghatározzuk az ún. tumortérfogatot (gross tumor volume, GTV), ami a tumorágyat vagy preoperatív RT-nál a látható tumort jelöli. Ezután a GTV körül klinikai céltérfogatot jelölünk ki (clinical target volume, CTV), ami tartalmazza a daganat feltételezett mikroszkópos kiterjedését. Ez irányonként eltérő mértékű (10–50 mm) sáv lehet. Ezt követi a napi be-

1. ábra. Boka és láb rögzítése alszár lágyszarkoma miatt tervezett sugárkezeléshez hőre lágyuló maszkkal. A maszkra mindkét oldalra és előre lokalizációs jelölést teszünk



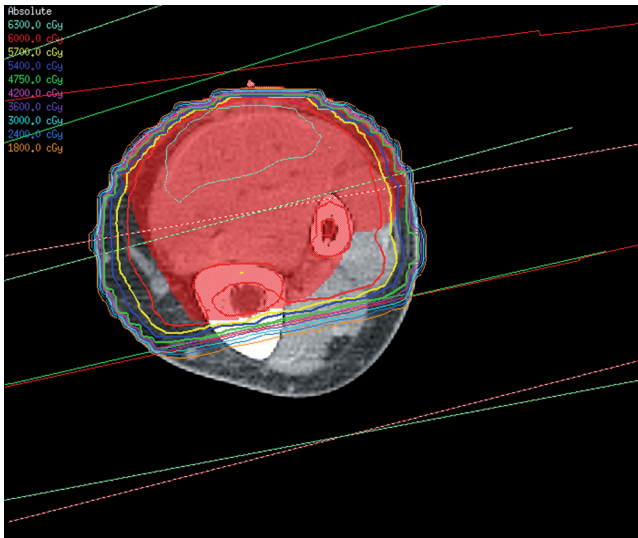
2. ábra. Klinikai céltérfogat (CTV) és tervezési céltérfogat (PTV) alszár posztoperatív besugárzásához a besugárzástervezési CT-képen axiális (felső kép), szagittális (bal alsó kép) és koronális (jobb alsó kép) síkokon. A lábszár dorzális részén fémjelölés a metszéspontnak megfelelően. Vonalak: sötét-kék: tumorágy, CTV1 (tervezett dózis: 66–70 Gy); piros: PTV1 + a tumorágy körül a betegbeállítás bizonytalansága miatt felvett 1 cm-es biztonsági sáv; világoskék: CTV2, a tumorágy + 2 cm-es radiér és kb. 5–7 cm-es hosszanti biztonsági sávval (tervezett dózis: 50 Gy); zöld: a PTV2 = CTV2 + 1 cm-es biztonsági sáv



tegeállítás, illetve szervezmozdulás miatt a CTV körül biztonsági sávval (+5–10 mm) kialakított tervezési céltérfogat (planning target volume, PTV) felvétele (2. ábra). Ezt igyekszünk a sugárkezelés során homogén dózissal besugározni, biztosítva, hogy a betegek 95%-ában a CTV 95%-a megkapja az előírt besugárzási dózist.

A fenti céltérfogatok meghatározását a preoperatív RT-ra konszenzus határozta meg (41). A GTV-t és CTV-t a besugárzástervezési CT és a kontrasztos, T1-súlyozott MRI alapján kell meghatározni. A 3-as grádusú daganatoknál a CTV foglalja magában a GTV-t és 3 cm-es hosszanti kiterjesztést, valamint 1,5 cm-es körkörös kiterjesztést. Ez a térfogat magában foglalja általában a tumor körüli ödémát (legjobban a T2-súlyozott MRI-n látható), amely a szövettan alapján gyakran tartalmaz mikroszkópos tumorterjedést (42). A CTV-t hosszanti irányban – ha az meghaladja a kompartment határát – csak a kompartment határáig kell kiterjesztetni. A tumor körül körkörös irányban a csont, ép izomfascia vagy bőr korlátozza a GTV-CTV kiterjesztést (ld. 2. ábra).

3. ábra. Jobb alszár alulnézeti, axiális CT-képe dóziseloszlással. Az alszár ventrális és kissé az oldalsó része megkímél a nagyobb dózistól. Mediálisan és ventrálisan néhány cm-es szöveti sáv bőrrel együtt a végtag vérellátása miatt megkímél a nagyobb dózistól



A posztoperatív CTV kijelölése a preoperatív kontrasztos MRI/CT, a szövettan és a műtéti leírás alapján történik. Segítheti a tumorágy meghatározását a sebészi klipek alkalmazása. Ezeket az apró fémjelölőket a műtét során a tumorágy falába rögzítik, később a tervezési CT-n vagy röntgenlokalizációs felvételen megkönnyítik a tumorágy széleinek azonosítását. A posztoperatív CTV-hez használt tumorágy körüli zóna nagysága intézetenként eltérhet az egységes ajánlás hiányában. Korábban az egész izomkompartment volt a CTV, azonban ma a tumorágy körül körkörösén kb. 2 cm-es, hosszanti irányban pedig a tumor elhelyezkedésétől, malignitásától, a reziduum nagyságától függően 5–10 cm-es zónát veszünk fel. Ezt a CTV-t sugárkezeljük 50 Gy-vel. A CTV-nek tartalmaznia kell a bőrmetszést és a drainső helyét is. Ezt követően mezőszűkítéssel további 10–25 Gy kiegészítő dózist adunk a tumorágyra 1-2 cm-es biztonsági zónával.

A mellékhatások lehető legalacsonyabb szintre csökkentése céljából a végtagbesugárzásoknál több szabályt kell betartani: (1) a tumor által nem érintett csont teljes körfogatának nagy dózissal besugárzása később növeli a csonttörés esélyét, ezt kerülni kell! (2) A bőrön néhány cm-es sáv kihagyása a nagy dózisokból mindenképpen szükséges. Ez csökkenti a késői ödéma arányát és lehetővé teszi a nyirokkeríngés helyreállítását. A teljes végtagkörfogat besugárzását nagy dózissal mindenképpen kerülni kell! (3) Az ízületi üreg dózisa a tolerancia dózissal megfelelő határon belül kell, hogy legyen. Ez általában azt jelenti, hogy az ízületi artrózis esé-

lye kisebb 5%-nál, ha az ízület térfogatának kevesebb mint 10%-a kap 50 Gy-nél nagyobb dózist (43). A fenti szabályok gyakorlati alkalmazására látható példa a 3. ábrán.

A mellékhatások arányát csökkenthetjük pontos besugárzási technikák használatával is. Az IMRT és képvezérelt sugárkezelés (image guided radiotherapy, IGRT) együttes alkalmazása növeli a dózis illesztését a sokszor szabálytalan alakú CTV-re, pontosabbá teszi a besugárzást, így csökkenthető a CTV-PTV közötti felvett biztonsági sáv, végül a PTV mérete. Összességében csökkenthető az ép szövetek dózisterhelése, ami a mellékhatások arányának csökkenését eredményezi.

A besugárzás dózisa

A preoperatív RT dózisa általában 50 Gy. Ezt a műtét után R1 esetén 16 Gy, R2, makroszkópos sebési szél esetén 20–25 Gy dóziskiegészítés követheti még a reziduumra és környezetére. A posztoperatív RT dózisa 60–70 Gy a daganat méretétől, szövettani grádusától és a sebési szél állapotától függően. Posztoperatív RT-val R0 reszekciónál az összdózis 60 Gy, R1-nél 66 Gy, R2-es sebési szél, makroszkópos reziduumnál akár 70–75 Gy is lehet. A kezeléseket naponta végezzük, hetente ötször, a napi frakciódózis 2 Gy.

A besugárzás mellékhatásai

A mellékhatásokat akut és késői sugárterápiás mellékhatásokra lehet osztani.

Akut mellékhatások: bőrreakció a bőrpírtól, mérsékelt bõrgyulladás, a száraz, illetve nedves hámleválásig gyakori a nagyobb dózist kapó bőrterületeken. Súlyos sebgyógyulási zavar preoperatív RT után 17%-ban, posztoperatív RT után 35%-ban fordul elő (10).

Késői RT-s károsodások: izommozgások beszűkülése, izomkontraktúrák, ízületi mozgások beszűkülése, artrózis, ödéma és fibrózis a besugárzott végtagon, fájdalom, csonttörés. Ez utóbbi súlyos szövődménnyel kapcsolatban Pak és mtsai (44) 131, combon elhelyezkedő szarkóma miatt komplex ellátásban (műtét + kemoterápia + RT) részesített beteg kezelését dolgozták fel retrospektív vizsgálatukban. Öt betegnél (4%) észleltek fáradásos combnyaktörést a besugárzási mezőben, ami gyaníthatóan a kezelés következménye lehetett. A dozimetriai elemzés kimutatta, hogy a csontot ért átlagos dózis, valamint a 30 Gy-t, 45 Gy-t és 60 Gy-t kapott csonttér fogat mind szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,03$) a csonttörés területén azoknál, akiknél kialakult a fraktúra. A késői komplikációk inkább a posztoperatív besugárzás velejárói, preoperatív RT után ritkábbak.

Szükséges esetben a műtétnél kialakult nagyobb szövethiányok pótlására beültetett bőrlebbennnyel is végezhető sugárkezelés. Ilyenkor fontos a megfelelő gyógyulási, szervülési idő kivárása a sugárkezelés előtt.

ÖSSZEFOGLALÁS

A végtagi és törzsfelsőszíni lágyrészsarkómák kezelését a komplex ellátásra felkészült, magas progresszivitási szintű központokban kell végezni, szoros interdiszciplináris együttműködés alapján. A primer végtagi és törzsfelsőszíni sarkómák ellátása elsődlegesen sebészi. Ugyanakkor lokalizált esetekben konzervatív, végtagmegtartó műtéttel, szűk-séges esetben kiegészítve perioperatív külső sugárkezeléssel +/- brachyterápiával vagy intraoperatív sugárterápiával és kemoterápiával ma már a legtöbb betegnél kiváló helyi daganatmentesség és megfelelő, az amputációval kezeltekéhez hasonló teljes túlélés érhető el. A sugárterápia egyedi betegrogzítést, céltérfogat-kijelölést tesz szükségessé, amiben a sebész, radiológus, sugárterapeuta szoros együttműködése szükséges. A besugárzás időzítése a sebészi ellátáshoz képest szintén egyedi elbírálást igényel, nincs ún. aranystandard. A LSZ sugárérzékenység nagy besugárzási dózisok leadását teszi szükségessé, ami miatt elengedhetetlen a modern intenzitásmódult és képvezérelt sugárkezelés alkalmazása, amivel a mellékhatások aránya ma már jelentősen csökkenthető.

IRODALOM

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, "Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2013," National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2013
2. ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Collaborators (39). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(Suppl), 2012
3. Lee J, Je Park Y, Yang DS, et al. Treatment outcome of conservative surgery plus postoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol* 30:62–69, 2012
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Limb-sparing treatment of adult soft-tissue sarcomas and osteosarcomas. *JAMA* 254:1791–1794, 1985
5. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual* (7th ed). Springer, New York 2010
6. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 14:859–868, 1996
7. Yang JC, Chang AE, Baker AE, 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* 16:197–203, 1998
8. 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* 36:1077–1084, 1996
9. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, 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* 196:305–315, 1982
10. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359:2235–2241, 2002
11. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 977–985, 1995

12. Strander H, Turesson I, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 42:516–531, 2003
13. Grimer R, Athanasou N, Gerrand C, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Sarcoma* 2010:317462, 2010
14. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 17:1367–1374, 2010
15. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 61:90–99, 1996
16. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 55:2659–2667, 1985
17. Kuklo TR, Temple HT, Owens BD, et al. Preoperative versus postoperative radiation therapy for soft-tissue sarcomas. *Am J Orthop* 34:75–80, 2005
18. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Preoperative vs postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:482–488, 2003
19. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:498–505, 2011
20. Tran QNH, Kim AC, Gottschalk AR, et al. Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas. *Sarcoma* 2006:91671, 2006
21. Andrews SF, Anderson PR, Eisenberg BL, et al. Soft tissue sarcomas treated with postoperative external beam radiotherapy with and without low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:475–480, 2004
22. Beltrami G, Rudiger HA, Mela MM, et al. Limb salvage surgery in combination with brachytherapy and external beam radiation for high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 34:811–816, 2008
23. Martinez-Monge R, San Julian M, Amillo S, et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk in adults: Initial results of a pilot study. *Brachytherapy* 4:264–270, 2005
24. Aronowitz JN, Pohar SS, Liu L, et al. Adjuvant high dose rate brachytherapy in the management of soft tissue sarcoma: A dose-toxicity analysis. *Am J Clin Oncol* 29:508–513, 2006
25. Petera J, Soumarova R, Ruzickova J, et al. Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy for the treatment of soft tissue sarcomas: Multicentric experience. *Ann Surg Oncol* 17:206–210, 2010
26. Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1033–1043, 2001
27. Holloway CL, Delaney TF, Alektiar KM, et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy* 12:179–190, 2013
28. Brennan MF, Hilaris B, Shiu MH, et al. Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy. *Arch Surg* 122:1289–1293, 1987
29. Major T, Ágoston P, Jorgo K, Polgár Cs. Képvezérelt sugárterápia klinikai alkalmazása daganatos betegek külső besugárzásánál. *Magy Onkol* 56:258–265, 2012
30. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 26:3440–3444, 2008
31. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 117:3229–3234, 2011
32. Le Pechoux C, Le Deley MC, Delaloge S, et al. Postoperative radiotherapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities:

results with two different total dose, fractionations, and overall treatment time schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:879–886, 1999

33. Jacob R, Gilligan D, Robinson M, et al. Hyper-fractionated radiotherapy for soft tissue sarcoma: result of the second study of hyper-fractionated radiotherapy. *Sarcoma* 3:157–168, 1999

34. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM, et al. The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:941–949, 1999

35. Scully SP, Oleson JR, Leopold KA, et al. Clinical outcome after neoadjuvant thermoradiotherapy in high grade soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 57:143–151, 1994

36. Stahl R, Wang T, Lindner LH, et al. Comparison of radiological and pathohistological response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) and study of response dependence on the applied thermal parameters in patients with soft tissue sarcomas (STS). *Int J Hyperthermia* 25:28, 2009

37. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study. *Eur J Cancer* 49:875–883, 2013

38. Brandts CH, Schulz C, Willich N, et al. Adjuvant therapy for resectable high-risk soft tissue sarcoma: feasibility and efficacy of a sandwich chemoradiotherapy strategy. *Cancer Chemother Pharmacol* 69:613–620, 2012

39. Olieman AF, Pras E, van Ginkel RJ, et al. Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:807–814, 1998

40. Temple WJ, Temple CL, Arthur K, et al. Prospective cohort study of neoadjuvant treatment in conservative surgery of soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 4:586–590, 1997

41. Wang D, Bosch W, Roberge D, 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* 81:525–528, 2011

42. White LM, Wunder JS, Bell RS, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1439–1445, 2005

43. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109–122, 1991

44. Pak D, Vineberg KA, Griffith KA, et al. Dose-effect relationships for femoral fractures after multimodality limb-sparing therapy of soft-tissue sarcomas of the proximal lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:1257–1263, 2012



A Magyar Onkológusok Társasága (MOT) – az Elnökség útján –

DÍJAT TŰZ KI

a hivatalos lapjában, a **Magyar Onkológia** folyóiratban

2014. évben megjelenő tudományos közlemények szerzőinek jutalmazására.

A díjazás célja:

az orvosi és tudományos tevékenység, kutatás elősegítése érdekében készült magas színvonalú publikációk elismerése

A díjazás három kategóriában történik:

1. „a legjobb eredeti” közlemény
2. „a legjobb összefoglaló” közlemény
3. „közönségdíjas” közlemény

A díjazás összege:

Mindhárom kategóriában azonos, kategóriánként 300 000 forint, amelyet a Magyar Onkológusok Társasága a kategóriák győzteseinek az eredményhirdetést követő 15 napon belül fizet ki.

A díjazás, az elbírálás és az eredményhirdetés feltételei, módja:

- díjazásban a 2014. évben, a Magyar Onkológia négy lapszámában megjelent publikációk részesíthetők
- a bírálók köre:
 - az 1. és 2. kategóriában a Magyar Onkológia szerkesztő bizottsága
 - a 3. kategória esetében a Magyar Onkológusok Társasága honlapján (www.oncology.hu) lehet szavazni az ott – esedékes-ségkor – feltüntetett módon, a 2014. évi 4. lapszám megjelenésének napjától 2015. január hó 31. napjáig
- az elbírálás határideje valamennyi kategóriában: 2015. február 28.
- az eredményt a MOT a Magyar Onkológia 2015. évi 1. számában a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá a MOT a nyerteseket külön, írásban is értesíti az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül.

A jelen felhívás, továbbá az eredményhirdetés a MOT honlapján is közzétételre kerül.

Budapest, 2014. március 16.

Dr. Géczi Lajos, a MOT elnöke

Dr. Ágoston Péter, a MOT főtktára,

Dr. Vincze Borbála, a MOT kincstárnoka

Dr. Tímár József, a Magyar Onkológia főszerkesztője