

Präoperative und Dosis-Volumen-konformierende Anwendung

Radiotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen

In einem früheren Beitrag zu Extremitäten-Weichteilsarkomen des Erwachsenen (EWSE) wurden Indikation, Therapie-Sequenz und Dosis-Volumen-Charakteristika der präoperativen versus postoperativen Radiotherapie im Rahmen einer kombinierten primären kurativen Therapie erläutert (1). Die Kombinationsbehandlung ermöglicht heutzutage den Extremitäten- und Funktionserhalt bei einem Grossteil der Patienten, mit einer Lokalkontrollrate von >90-95% trotz oft sehr grossvolumiger Tumoren. Die zusätzliche Radiotherapie reduziert die Lokalrezidivrate um ~30% (von ~70% auf >95%) nach alleiniger Chirurgie.

+ Dans une contribution antérieure au sujet de sarcomes des tissus mous des extrémités l'indication, la séquence de traitement et les caractéristiques de dose-volume de la radiothérapie préopératoire par rapport à la radiothérapie postopératoire ont été expliquées dans le cadre d'une thérapie curative primaire combinée (1). Le traitement combiné permet aujourd'hui le maintien de l'extrémité et de la fonction dans une majorité de patients avec un taux de contrôle local de >90 à 95%, malgré de tumeurs souvent de très grand volume. La radiothérapie additionnelle réduit le taux de récurrence locale de ~30% (de 70% à >95%) après chirurgie seule.

Bei gegebener Indikation für eine Kombination von Operation und Radiatio ist die präoperative der postoperativen Radiatio vorzuziehen: die niedrigere erforderliche Dosis und das kleinere zu bestrahlende Gewebvolumen haben den Vorteil einer Reduktion radiogener Spätnebenwirkungen, insbesondere der Entwicklung von Fibrose, Ödem und Gelenksteifigkeit bzw. Funktionseinschränkungen (prospektiv randomisierte NCIC SR2 Studie 2002 (2)). Die postoperative Wundkomplikationsrate war in dieser kanadischen Studie doppelt so hoch nach präoperativer wie nach postoperativer Radiatio (35% versus 17%, $p=0.01$); allerdings wurden diese Daten in der Ära konventioneller, nicht-modulierter Bestrahlungstechniken (3-dimensionale konformierende konventionelle Radiotherapie, 3DcRT) generiert. Die beschriebenen Komplikationen waren grossteils wenig schwerwiegend. Die Resultate zur Spättoxizität für den präoperativen vs. postoperativen 3DcRT-Bestrahlungsarm des Trials wurden 2005 publiziert (3): nicht signifikante Tendenz für weniger Fibrose, Gelenksteifigkeit, Ödembildung zugunsten der präoperativen 3DcRT (Tab. 1).

Indikationen für eine kombinierte Behandlung sind im Wesentlichen Tumoren > 5 cm, tiefe Lage und/oder Nähe zum Gefäss-Nervenbündel bzw. high grade Tumoren (wobei der relative Gewinn einer zusätzlichen Radiatio auch bei G1-2-Läsionen erhalten bleibt). Die Einschätzung der technischen Machbarkeit einer funk-

tionserhaltenden suffizienten Resektion durch den Chirurgen ist zentral für ein kombiniertes Vorgehen in Situationen ausserhalb der genannten Indikationen.

2014 wurden nationale Richtlinien zur Behandlung bzw. Bestrahlung von EWSE erstellt (Swiss National Sarcoma Advisory Board (www.sarcoma.ch) in Zusammenarbeit mit der Swiss Society for Radiation Oncology (www.sarkomboard.ch)).



Prof. Dr. med. Gabriela Studer
Zürich



Dr. med. Michelle Brown
Zürich



Prof. Dr. med. Dr. sc. nat.
Bruno Fuchs
Zürich

TAB. 1 Spättoxizität nach 3DcRT: nicht-signifikante Tendenz zugunsten des präoperativen Arms (3)			
Parameter	Grad *	präoperative 3DcRT n = 73 (%)	postoperative 3DcRT n = 56 (%)
Subkutane Fibrose	< 2	50 (68.5)	29 (51.8)
	> 2	23 (31.5)	27 (48.2)
Gelenkfunktion	< 2	60 (82.2)	43 (76.8)
	> 2	13 (17.8)	13 (23.2)
Ödem	< 2	62 (84.9)	43 (76.8)
	> 2	11 (15.1)	13 (23.2)

* Grad 0: keine Toxizität, Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer, Grad 4 (nur für Ödem): sehr schwer

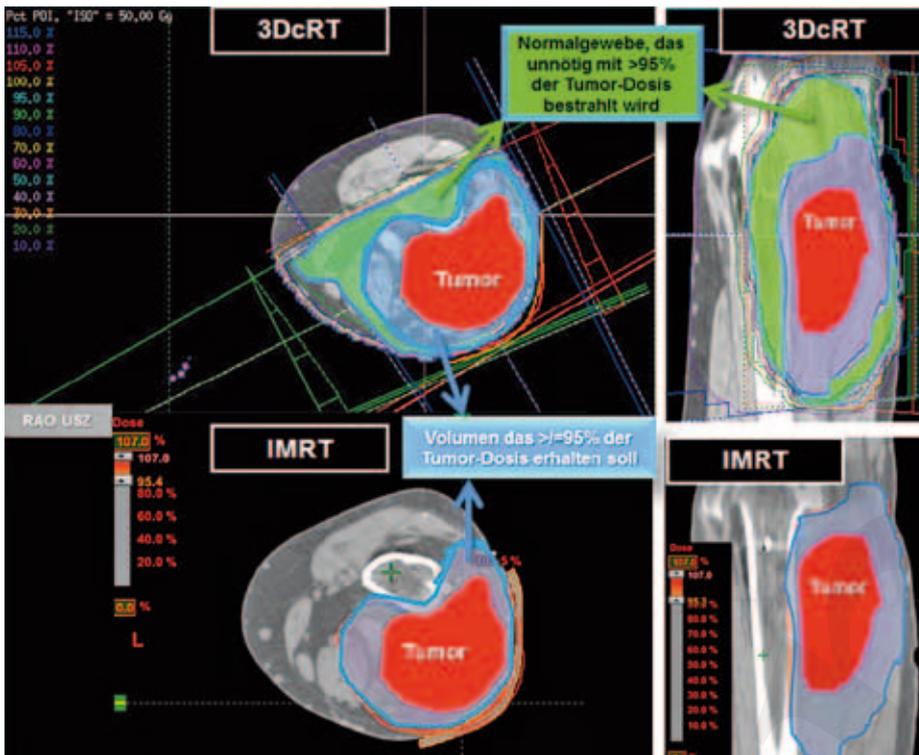


Abb. 1: ESWE Oberschenkel

Blaue Fläche: Zielvolumen, das mit mind. 95% der verschriebenen Dosis belegt werden soll

Transparent-grüne Fläche: Normalgewebe, das bei 3DcRT unnötigerweise der Tumordosis ausgesetzt wird, mit IMRT dagegen ausgespart werden kann

Primäres Ziel einer kurativen kombinierten Radiotherapie des operablen Weichteilsarkoms ist die Elimination des mikroskopischen Tumorbefalls (Sterilisierung) der Tumor-Umgebung, so dass die chirurgische Exzision zum umgebenden Normalgewebe hin zurückhaltender und besonders im Fall kritischer Strukturen besser schonbar und mit entsprechend weniger Funktionseinschränkungen erfolgen kann. Um eine R0-Resektion zu erreichen, sind Anatomie und Tumorbiologie zu berücksichtigen. Tumoren nahe dem Gefäss-Nervenbündel sind kombiniert zu behandeln, andernfalls mit dem Gefäss-Nervenbündel zu reseziieren. Entstehen Weichteildefekte, soll eine tiefe Schwelle bestehen, diese mit gestielten oder freien Muskel-Haut-Transplantatlappen zu decken, insbesondere bei Kombination mit einer Radiotherapie (1).

Eine Tumorverkleinerung nach Radiotherapie wird – abhängig vom histologischen Sarkom-Typ (~ 80% Reduktion bei niedrig-gradigem myxoiden Liposarkom vs. < 1% bei high grade Sarkomen) (4)

– kaum erwartet; Patienten sollen auf dieses Faktum hingewiesen werden.

Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die perkutane Radiotherapie – die Kombination brachytherapeutischer Bestrahlungstechniken kann in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden; über deren Anwendung z. B. als zusätzliche intraoperative Massnahme existieren nur vereinzelte Serien mit kleinen Fallzahlen (5).

Konformierende präoperative Bestrahlung bei EWSE

Intensitätsmodulierte Bestrahlungstechniken (IMRT) ermöglichen eine weitgehende Einschränkung der hohen Dosis auf das Zielvolumen. Dabei werden nicht nur wie bei der 2D-/3DcRT aus unterschiedlichen Richtungen einzelne Strahlenfelder eingestrahlt, sondern diese noch zusätzlich in ihrer Dosis-Intensität programmgesteuert entsprechend den ärztlichen Dosisvorgaben für die verschiedenen Gewebevolumina optimiert. Die einzelnen Felder werden dabei noch in kleinere, der Anatomie angepasste Subfelder („beamlets“) unterteilt. Das Hochdosis-Volumen wird dadurch so gross wie onkologisch nötig und so klein wie möglich. Die mittels IMRT erreichbare Reduktion der mit höherer Dosis belegten Normalgewebe verbessert die Therapie-Verträglichkeit. Zielvolumen der Bestrahlung ist die meist grossvolumige Läsion inklusive eines relativ grossen einzuschliessenden Normalgewebesausms; IMRT wirkt sich entsprechend auf ein grosses Gewebevolumen ausserhalb des Zielvolumens günstig aus, was für die nachfolgende Operation auch in besserer Gewebekondition resultieren dürfte. Abbildung 1 zeigt exemplarisch wie Normalgewebe mittels modulierter Technik ohne onkologische Kompromisse von hoher Strahlendosis ausgespart werden kann im Vergleich zu 3DcRT. In einigen wenigen Situationen mit oberflächlich gelegenen Tumoren sind 3DcRT-Techniken der RT-Modulation gleichwertig, in Einzelfällen hinsichtlich der gewünschten Dosisverteilung im durch-

TAB. 2	Definition der Kriterien einer schweren Wundkomplikation (6)
▶	Zur Wundbehandlung erforderliche sekundäre Operationen (Debridement, sekundäre Wundverschlussverfahren wie Rotationslappen, freie Hautlappen oder Hauttransplantationen) erforderlich
▶	Rückeinweisung in ein Spital zur Wundversorgung
▶	Invasives Verfahren zur Wundbehandlung (Drainage von Hämatomen, Seromen oder infizierten Wunden, Verwendung von vakuumunterstützter Verschlusstherapie)
▶	Tamponieren tiefer Wunden wann immer erforderlich, in Bereichen, in denen die Wunde mindestens 2 cm lang ist (tiefe Tamponade ist definiert als Tamponieren bis zur Dermis im Bereich der klaffenden Wunde)
▶	Verlängerte Verbandswechsel, einschliesslich Tamponade der Wunde für mehr als 6 Wochen seit Auftreten der Wunde
▶	Erneute Operation zur Revision des Spalthautlappens oder bei Bedarf feuchter Verbände während länger als 4 Wochen

strahlten Normalgewebe sogar günstiger. Es ist zu erwarten, dass nach geringerer Dosisexposition von Normalgeweben durch IMRT weniger Langzeit-Nebenwirkungen entstehen als nach Exposition grösserer Normalgewebemolumina mit höheren Dosen. Dieses Faktum konnte bei anderen Tumorentitäten über die letzten Jahre für verschiedene Normalorgane nachgewiesen werden (z. B. bei Kieferknochen, Speicheldrüse, Myelom, Darm u.a.). Die Autoren des NCIC SR2 Trials konnten diesbezüglich in einer 2013 publizierten Phase 2 Studie (6) eine nicht-signifikante Tendenz zugunsten ihrer 2005-2009 behandelten IMRT-Kohorte von 59 Patienten mit EWSE der unteren Extremität zeigen (30.5% vs. 43% Wundkomplikationsrate im oben genannten 3DcRT NCIC SR2 Trial (2), $p=0.2$) (Tab. 2).

Seit 2008 haben wir bei fast 60 konsekutiv präoperativ mit IMRT bestrahlten EWSE-Patienten eine >95%ige 3-Jahres-Lokal-kontrollrate beobachtet. Das mittlere/mediane Tumolvolumen von gut 40 dieser initial behandelten Patienten (sprich nicht extern vor-/anoperiert) mass ~490/420 cc. Die postoperative Wundkomplikations-Rate des gesamten Kollektivs betrug ~18%. Dies entspricht der Wundkomplikationsrate des Studienarms mit postoperativer konventioneller Radiatio im oben genannten NCIC SR Trial (2). Für die Tumoren der unteren Extremität ist diese Rate im eigenen Kollektiv mit kleiner Fallzahl von 7/35 (20%) jener der oben genannten IMRT-Publikation (6) vergleichbar.

Retroperitoneales Sarkom (RPS)

Für das retroperitoneale Sarkom (RPS) fehlt eine höhergradige Evidenz eines Vorteils der Radiatio zusätzlich zur Operation. Die Phase-III STRASS Studie der EORTC wird hier neue Erkenntnisse liefern: RT und OP vs. OP (EORTC-62092-22092, EORTC-62092, EORTC-22092, EU-21113, STRASS, NCT01344018). Der Entscheid für ein kombiniertes Vorgehen ist entsprechend Fall-basiert zu treffen in enger Absprache zwischen Chirurgen und Radio-onkologen. RPS sind bei Diagnosestellung meist gross und liegen in unmittelbarer Nähe der hinsichtlich Radiotherapie kritischen Organe, Nieren, Darm und Magen. Die klinische Implementierung modulierter Bestrahlungstechniken machte eine zusätzliche Radiatio mit vertretbaren Nebenwirkungen in manchen Fällen von RPS überhaupt erst möglich. Die Fall-basierte Indikationsstellung wird auch in

der Ende 2014 publizierten „Transatlantic Consensus Approach“ Publikation empfohlen (7).

Wenn initial die zusätzliche Radiatio befürwortet wird, ist diese aufgrund der geringeren erforderlichen Dosis möglichst präoperativ einzusetzen, was für die abdominalen Risikoorgane Magen/Darm/Nieren von zentraler Bedeutung ist. Bei postoperativer Radiatio (mit Dosen von 60–66 (–70) Gy) sind oft Dosis- und/oder Volumenkompromisse zugunsten der benachbarten Gewebe (Nutzen-Risiko-Abwägungen) erforderlich.

Prof. Dr. med. Gabriela Studer

Dr. med. Michelle Brown, MBBS FRANZCR MPH

Klinik für Radio-Onkologie, Sarkomzentrum UZH

UniversitätsSpital Zürich

Rämistr. 100, 8091 Zürich

Gabriela.Studer@usz.ch

Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Bruno Fuchs

Tumorchirurgie, Sarkomzentrum UZH

Universitätsklinik Balgrist

Forchstr. 340, 8008 Zürich

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Studer G et al. Weichteil-Sarkome: Stellenwert der Radiotherapie. *info@onkologie* 2012;2:14-17
2. O'Sullivan B et al: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomized trial. *Lancet* 2002;359:2235-41
3. Davis AM et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53
4. Roberge D et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2010;97:404-7
5. Calvo FA et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity. *Strahlenther Onkol* 2014;190:891-8
6. O'Sullivan B et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119:1878-84
7. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2014;1:256-63

Take-Home Message

- ◆ Bei gegebener Indikation für eine Kombinationsbehandlung sollten EWSE präoperativ mittels IMRT-Techniken bestrahlt werden
- ◆ Bei RPS ist die Indikationsstellung für eine zusätzliche Radiotherapie ein Einzelfall-Entscheid. Der Benefit einer zusätzlichen Radiatio ist hier noch nicht eindeutig belegt
- ◆ Falls die Indikation für ein kombiniertes Vorgehen bei RPS gestellt wird, sollte die Radiotherapie mittels IMRT-Techniken und möglichst präoperativ erfolgen (weniger Dosis/Volumen); falls sich die Indikation erst intraoperativ ergibt, sind Clips zur Markierung der Risikozonen für die postoperative IMRT unerlässlich

Message à retenir

- ◆ Pour une indication donnée pour un traitement de combinaison d'un sarcome des tissus mous des extrémités il doit être irradié préopératoire utilisant des techniques d'irradiation avec modulation d'intensité
- ◆ Dans l'indication de sarcome rétropéritonéale pour une radiothérapie supplémentaire la décision est individuelle. L'avantage d'une radiothérapie additionnelle n'est pas encore clairement établi
- ◆ Si l'indication pour une approche combinée dans le sarcome rétropéritonéale est faite, la radiothérapie utilisant des techniques d'irradiation avec modulation d'intensité devrait être faite préopératoire (moindre dose/volume); si l'indication n'est obtenue que peropératoire des clips pour marquer les zones à risque pour l'irradiation avec modulation d'intensité postopératoire sont essentiels