

Patologické fraktury jako pozdní komplikace pooperační radioterapie sarkomů měkkých tkání v oblasti dolních končetin

Tereza Drbohlavová¹, Zdeňka Pechačová¹, Jan Lesenský², Radka Lohynská³

¹Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Ortopedická klinika, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³Onkologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Úvod: Základem léčby sarkomů měkkých tkání je chirurgický výkon, v indikovaných případech následovaný pooperační radioterapií. Patologická fraktura vzniklá jako pozdní toxicita radioterapie, zejména v oblasti dolních končetin, ovlivňuje velmi významně kvalitu života pacienta. Cílem sdělení je analýza četnosti výskytu patologických fraktur u pacientů léčených adjuvantní radioterapií.

Soubor pacientů a metody: V letech 2007–2018 bylo v Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice Bulovka (ÚRO FNB) léčeno adjuvantní radioterapií 41 pacientů. Všichni pacienti podstoupili 3D konformní radioterapii.

Výsledky: Medián doby sledování činí 94 měsíců (9–184 měs.). Relaps onemocnění byl potvrzen u 17 (41,5 %) pacientů, k lokální recidivě došlo u 4 (23,5 % relapsů) pacientů. Bylo dosaženo mediánu doby do progresu (PFS – Progression Free Survival) 56 měsíců a mediánu celkového přežití (OS – Overall Survival) 94 měsíců. Poradiační patologická fraktura se vyskytla u 4 pacientů (9,8 %), v 1 případě došlo k následné refrakturě (2,4 %). Medián doby do vzniku patologické fraktury od ukončení radioterapie je v našem souboru 26 měsíců (15–35 měsíců).

Závěr: V našem souboru byl prokázán výskyt poradiačních fraktur odpovídající datům dostupným v literatuře. Vzhledem k výraznému negativnímu dopadu zlomenin na kvalitu života pacientů je nezbytné pokračovat v hledání možností prevence jejich vzniku.

Klíčová slova: sarkomy měkkých tkání, pooperační radioterapie, nežádoucí účinky, zlomenina kosti, kvalita života.

Pathologic fractures as a late complication of postoperative radiotherapy of soft tissue sarcomas of the lower extremities

Background: The mainstay of treatment of soft tissue sarcomas is surgery, in indicated cases followed by postoperative radiotherapy. Pathological fracture resulting from late toxicity of radiotherapy, especially in the lower extremities, significantly affects the patient's quality of life. The aim of this report is to analyze the frequency of pathological fractures in patients treated with adjuvant radiotherapy.

Patients and methods: During the period 2007–2018 forty one patients were treated with adjuvant radiotherapy at the Institute of Radiation Oncology of Bulovka University Hospital (IRO BUIH). All patients underwent 3D conformal radiotherapy.

Results: Median Progression Free Survival (PFS) was 56 months and median Overall Survival (OS) was 94 months. Post-radiation pathologic fracture occurred in 4 patients (9.8%), with 1 case of subsequent refracture (2.4%). The median time to pathological fracture from the end of radiotherapy in our cohort was 26 months (15–35 months).

Conclusion: In our group, the occurrence of post-radiation fractures corresponding to the data available in the literature was proved. Given the significant negative impact of fractures on the quality of life of patients, it is necessary to continue to search for ways to prevent their occurrence.

Key words: soft tissue sarcoma, postoperative radiotherapy, adverse effects, bone fractures, quality of life.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Tereza Drbohlavová, tereza.drbohlavova@bulovka.cz
Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FN Bulovka
Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(4):177-183

Článek přijat redakcí: 1. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 27. 6. 2022

Úvod

Sarkomy měkkých tkání (Soft Tissue Sarcomas – STS) patří mezi vzácná nádorová onemocnění. V Evropě se udává incidence 4–5/100 tisíc obyvatel (1), výskyt se zvyšuje s věkem a incidenci i mortalitu v České republice lze dohledat online (2). Jedná se o heterogenní skupinu malignit mezenchymálního původu, do které patří podle 5. vydání WHO klasifikace z roku 2020 již kolem 80 histologických typů s různými morfologickými, imunohistochemickými a molekulárními charakteristikami (3). Častějšími typy jsou liposarkomy, leiomyosarkomy a nediferencovaný pleomorfní sarkom (4). STS se mohou objevit v jakémkoliv lokalitě, ve 40–50 % postihují končetiny, v 10–13 % trup, viscerální lokalizace se udává ve 22 % a retroperitoneální asi v 8 % (4, 5).

V léčbě STS se uplatňují 3 základní modalit léčby – chirurgický výkon, systémová léčba a radioterapie (RT). Vzhledem k potřebě multimodálního přístupu, heterogenitě a nízké četnosti případů je nutná spolupráce v rámci multidisciplinárního týmu (MDT) a centralizace těchto pacientů do specializovaných sarkomových center, což vede ke zlepšení léčebných výsledků (5, 6). Podle aktuálních ESMO Guidelines (7) se doporučuje časně odeslání do centra při zjištění povrchové měkkotkáňové masy o průměru > 5 cm, v případě lézí uložených pod svalovou fascií či retroperitoneálně velikost nerozhoduje (7). Pacienti, kteří podstoupí neplánovanou excizi STS a musí následně absolvovat reresekt, jsou zatíženi vyšší morbiditou (8).

Magnetickou rezonanci (MRI) preferujeme k diagnostice postižení měkkých tkání v oblasti končetin, pánve a trupu (Obr. 1). Výpočetní tomografie (CT) se uplatňuje u pleuropulmonálních STS, v oblasti retroperitonea a k vyloučení generalizace onemocnění (u sarkomů se jedná zejména o metastázy do plic). Ultrazvukové vyšetření bývá nejčastěji prvním diagnostickým krokem, poté se při podezření doplňuje CT či MRI.

Následuje biopsie – core needle biopsie (jehly o průměru > 14–16 G), nebo otevřená biopsie ve vybraných případech. U malých (< 3 cm) povrchových lézí lze zvážit excizi. Biopsie by měla být provedena v sarkomovém centru s ohledem na případnou operaci a další léčbu (oblast jizvy i biotického vpichu

by měly být zavzaty v ozařovaném objemu). Hodnocení vzorku podle WHO klasifikace z roku 2020 provádí patolog se zkušeností v hodnocení STS, expertní čtení se doplňuje vždy při primárním hodnocení mimo specializované centrum. Diskrepance v hodnocení může být v těchto případech poměrně vysoká – zásadní neshody jsou v 8 %, menší až ve 35 % hodnocení, tedy ve více než 40 % se 2. čtením mění diagnostický závěr (nejčastěji histologický grade), což může mít dopad na léčbu (9). Grading tumoru by měl být uveden vždy, jelikož má prognostický i prediktivní význam (9).

Nejčastěji se využívá skórovací systém podle Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), který rozlišuje 3 stupně podle diferenciace, přítomnosti nekrotizace a mitotické aktivity (10). Grade 1 tumoru se považují podle FNCLCC za low-grade a grade 2–3 za high-grade. Grading nelze hodnotit po předchozí RT nebo podání chemoterapie (CHT).

Základem kurativní léčby lokalizovaného končetinového STS bez ohledu na histologický typ je již od 80. let minulého století chirurgická en bloc resekce s negativním mikroskopickým okrajem (R0) (11). Minimální velikost okraje záleží na několika faktorech, např. na histologickém typu a přítomnosti přirozených anatomických bariér (fascie, periost, epineurium, cévní adventicie). V pečlivě vybraných případech lze akceptovat R1 resekci – zejména marginální excize pseudokapsuly u atypických lipomatózních tumorů (7).

RT dle ESMO doporučení se indikuje jako součást standardní léčby high-grade sarkomů (grade 2–3) společně s chirurgickým řešením (7), základní pravidla jsou shrnuta v Modré

knize České onkologické společnosti (12) a Národních radiologických standardech (13).

Dříve se RT aplikovala téměř výhradně pooperačně, v posledních letech je posun k předoperační RT, která má sice vyšší četnost pooperačních komplikací, ale výrazně nižší výskyt pozdních komplikací radioterapie (fibróza, edém, kloubní ztuhlost) (14).

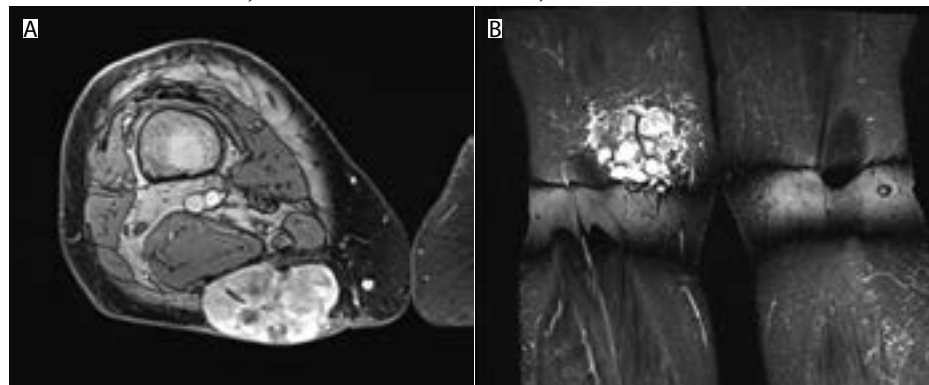
Po dohodě na MDT lze RT individuálně vynechat po zvážení rizikových faktorů lokální rekurence (okraj, velikost tumoru, histologický typ), možných komplikací RT (např. u pacientů s vaskulárními bypassy či po rekonstrukcích s využitím laloků), u pacientů s komplikovaným hojením, nebo u pacientů, kteří podstoupili předoperačně jinou metodu léčby než RT, např. izolovanou perfuzi končetiny (isolated limb perfusion – ILP) (15).

Stejně tak lze po zvážení přínosů a rizik v rámci MDT indikovat radioterapii i u low-grade STS, zvláště pokud se jedná o rekurentní onemocnění nebo v situaci, kdy by případná reresekt byla mutilující. Rozhodovací proces je podrobněji zpracován ve Schématu 1 (7).

Zavedení adjuvantní RT sice snížilo nutnost provedení amputace končetiny na méně než 5 % (16), ale RT může vést k závažným pozdním komplikacím. Postradiační patologická fraktura je obávanou komplikací s negativním dopadem na kvalitu života pacientů, protože tyto zlomeniny se hojí komplikovaně a jejich léčba je chirurgicky obtížně řešitelná. Výskyt patologických fraktur se v literatuře udává mezi 2–22 % (17, 18, 19).

Byla provedena retrospektivní analýza souboru pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci různých histologických typů sarkomů v oblasti dolních končetin a poté adjuvantní radioterapii na Ústavu radiační

Obr. 1. MRI snímky – nediferencovaný pleomorfní sarkom měkkých tkání popliteální oblasti vpravo. A – transversální řez, T1 vážený snímek, B – koronální řez, T2 vážený snímek



onkologie 1. LF UK a FN Bulovka v Praze (ÚRO FNB) v letech 2007–2018, se zaměřením na pozdní toxicitu RT, vyjádřenou v četnosti patologických zlomenin.

Soubor pacientů a metody

V uvedeném období bylo v ÚRO FNB léčeno kombinací chirurgického výkonu a RT celkem 41 pacientů, kteří zůstali ve sledování v našem zdravotnickém zařízení.

Všichni pacienti absolvovali pooperační 3D konformní RT (3D CRT). V první fázi byl ozářen celý postižený svalový kompartment v rozsahu lůžka tumoru s rozšířením o 3–4 cm oběma směry kraniokaudálně do celkové dávky 50 Gy, ve 25 frakcích à 2 Gy. Ve druhé fázi se boostoval postižený svalový kompartment v rozsahu lůžka tumoru s kraniokaudálním lemem 2 cm oběma směry 10–24 Gy v 5–7 frakcích. V posledních letech sledovaného období s novou definicí cílových objemů byly cílové objemy ve většině případů redukovány na lůžko tumoru s lemy, bez nutnosti rutinně zahrnovat celý svalový kompartment (20). V indikovaných případech byl k prozáření jizvy a podkoží používán tzv. bolus (pomůcka přiložená na kůži za účelem posunu vyšších dávek záření k povrchu kůže). Ve sledovaném období nebyla u všech pacientů dostupná obrazem řízená radioterapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) pomocí CT snímků s kónickým svazkem. V indikovaných případech bylo využito kilovoltážní zobrazení prostými snímky ze dvou projekcí.

Poradiační patologická fraktura představuje stupeň 4 pozdní toxicity RT podle Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (21).

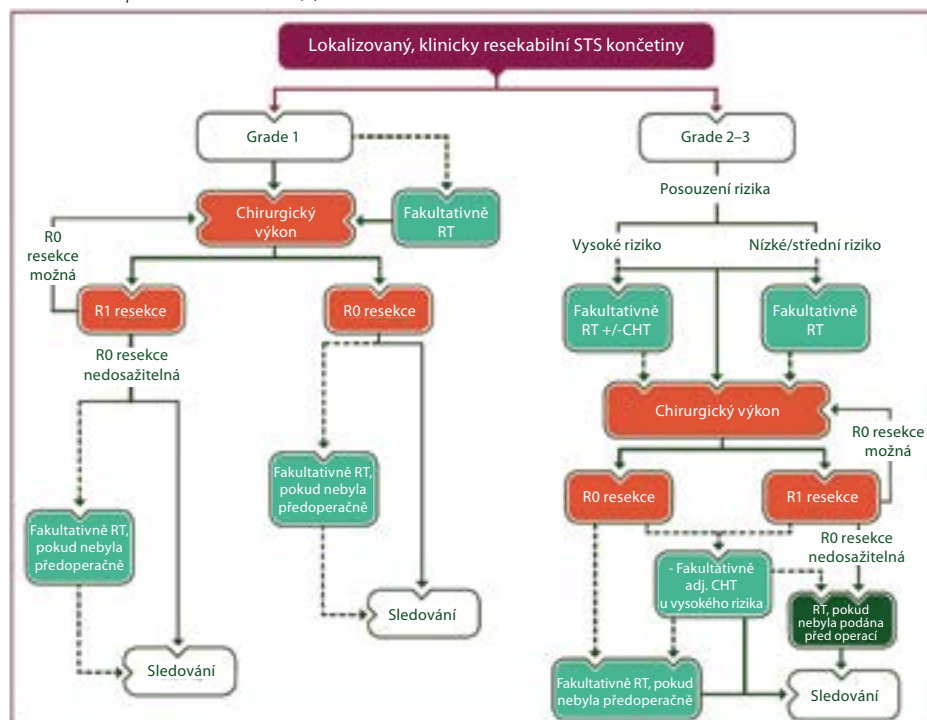
U pacientů bylo provedeno zhodnocení vybraných parametrů, které jsou v literatuře spojovány se zvýšeným rizikem vzniku patologické fraktury v souvislosti s RT.

Podrobnější charakteristiky souboru jsou uvedeny v Tab. 1. Procentuální zastoupení jednotlivých histologických typů vyjadřuje Graf 1.

Výsledky

Medián doby sledování činí 94 měsíců (9–184 měs.). Relaps onemocnění byl potvrzen u 17 (41,5 %) pacientů, k lokální recidivě došlo u 4 (23,5 % relapsů) pacientů, ke

Schéma 1. Rozhodovací postup v léčbě STS. Převzato z Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 (7)

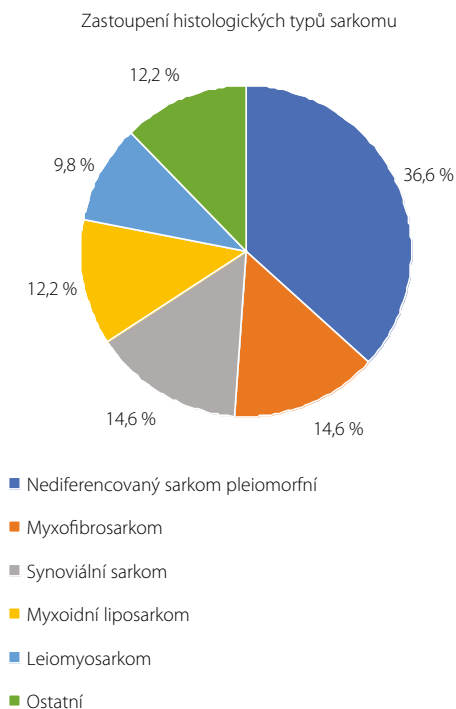


Tab. 1. Charakteristiky souboru pacientů. N = 41

Věk v době diagnózy	Medián 59 let (19–78 let)
Zastoupení pohlaví	
Muži	23 (56 %)
Ženy	18 (44 %)
Histologický typ sarkomu	
Nediferencovaný sarkom pleiomorfí	15 (36,6 %)
Myxofibrosarkom	6 (14,6 %)
Synoviální sarkom	6 (14,6 %)
Myxoidní liposarkom	5 (12,2 %)
Leiomyosarkom	4 (9,8 %)
Ostatní	5 (12,2 %)
Grading	
Low grade (G1)	4 (9,8 %)
High grade (G2–3)	27 (65,9 %)
Neuveden	10 (24,3 %)
Lokalizace ložiska	
Stehno	31 (75,6 %)
Bérec	8 (19,5 %)
Planta	2 (4,9 %)
Velikost ložiska	Medián 95 mm (14–250 mm)
Chirurgické okraje	
R0 (mikroskopicky negativní okraj)	14 (34,2 %)
R1 (mikroskopicky pozitivní okraj, < 1 mm)	20 (48,8 %)
R2 (makroskopické reziduum)	1 (2,4 %)
RX (okraj nelze hodnotit)	6 (14,6 %)
Periostální stripping	
Proveden	13 (31,7 %)
Neproveden	28 (68,3 %)
Neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie	
Neindikována	30 (73,2 %)
Indikována	11 (26,8 %)
Aplikovaná dávka záření	Medián 70 Gy (52–74 Gy)

G – stupeň diferenciace, R – radikalita chirurgického výkonu

Graf 1. Procentuální zastoupení jednotlivých histologických typů v souboru pacientů léčených v ÚRO FNB



generalizaci do plic u 13 (76,5 %) pacientů. Ve sledovaném období zemřelo 17 (41,5 %) pacientů, příčinou úmrtí byla progresse onemocnění u 12 (70,6 %) pacientů, nádorová duplicita u 2 (11,8 %) pacientů, jiná nebo nezjištěná příčina ve 3 (17,6 %) případech. Bylo dosaženo mediánu doby do progresse (PFS – Progression Free Survival) 56 měsíců a mediánu celkového přežití (OS – Overall

Tab. 2. Výsledky léčby a pozdní toxicita

Patologická fraktura jako pozdní toxicita radioterapie	
Četnost	4 (9,8 %)
Odstup od provedení radioterapie	Medián 26 měsíců (15–35 měs.)
Refraktura	1 (2,4 %)
Lokalizace patologické fraktury	
Proximální femur	3 (75,0 %)
Distální femur	1 (25,0 %)
Věk pacientek s patologickou frakturou	
	Medián 59 let (19–64 let)
Pohlaví pacientů, kteří utrpěli patologickou frakturou	
Žena	4 (100 %)
Muž	0 (0,0 %)
Relaps/progrese	
Ne	24 (58,5 %)
Ano	17 (41,5 %)
Lokalizace relapsu (% relapsů/progresí)	
Lokoregionální	4 (23,5 %)
Vzdálená ložiska	13 (76,5 %)
Úmrtí	
Ne	24 (58,5 %)
Ano	17 (41,5 %)
Příčina úmrtí (% zemřelých)	
Základní onemocnění	12 (70,6 %)
Komorbidity/nádorová duplicita	5 (29,4 %)
Celkové parametry přežití	
Celkové přežití	Medián 94 měsíců (9–184 měs.)
Přežití bez progresse onemocnění	Medián 56 měsíců (5–184 měs.)

Survival) 94 měsíců. Podrobnější shrnutí výsledků léčby je uvedeno v Tab. 2.

Poradiační patologická fraktura se vyskytla u 4 pacientů (9,8 %), v 1 případě došlo k následné refrakturě (2,4 %) – Obr. 2. Všechny zlomeniny postihly pacientky ženského pohlaví, léčené pro STS v oblasti stehna. Medián

doby do vzniku patologické fraktury od ukončení radioterapie je v našem souboru 26 měsíců (15–35 měsíců). Byl potvrzen statisticky významný vliv rizikových faktorů (ženské pohlaví, věk nad 55 let, lokalizace v oblasti stehna nebo gluteální krajiny, provedení perióstálního strippingu) na vznik patologické

Obr. 2. Opakovaná fraktura kosti v místě dříve ozářené oblasti proximálního femoru. Roentgenové snímky, předozadní projekce. A – fraktura v oblasti proximální diafýzy levého femoru, B – refraktura v místě dříve ošetřené fraktury, C – stav po náhradě totální endoprotézou; poradiační změny kosti stacionární



fraktury (Graf 2). Žádná z postižených pacientek nezemřela.

Diskuze

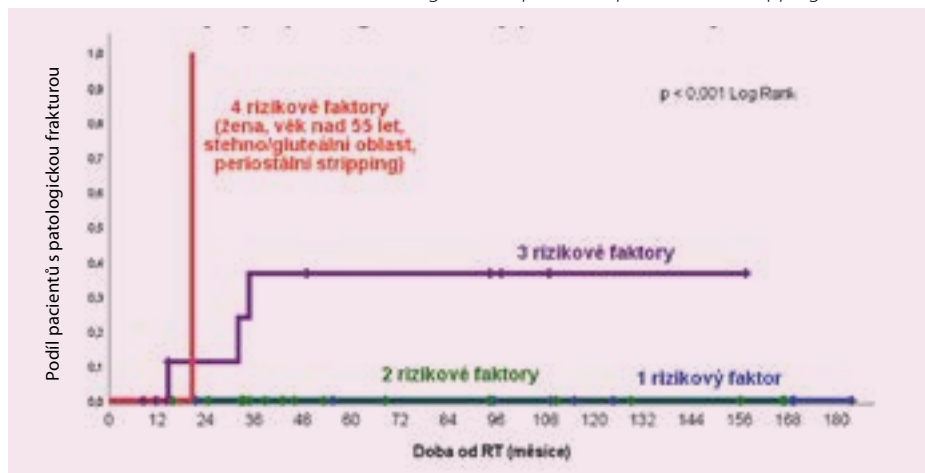
Adjuvantní radioterapie tvoří nedílnou součást léčby STS. Vzhledem k relativní radiorezistenci většiny histologických typů sarkomů je však nutná aplikace vysoké dávky ozáření, která může výrazně ovlivnit rizikové orgány v okolí cílového objemu. Patologické fraktury vzniklé jako pozdní toxicita radioterapie, zejména v oblasti dolních končetin, jsou spojeny s negativními dopady na kvalitu života pacientů. Léčba těchto stavů vyžaduje speciální chirurgické přístupy, ale i tak přetrvává vysoké riziko (až 45 %), že postižená kost nesroste a v důsledku toho může dojít i k amputaci končetiny (22, 25). Proto se dlouhodobě objevují snahy o identifikaci rizikových faktorů k určení pacientů, kteří jsou patologickou frakturou po RT ohroženi.

Se vznikem patologické fraktury jsou spojovány následující faktory: ženské pohlaví, věk, chemoterapie (CHT), periostální stripping, lokalizace tumoru a aplikovaná dávka záření (17, 19, 23, 25, 26). Vzhledem k nízkému počtu pacientů, které tato komplikace postihne, a heterogenitě souborů dosud nebyly nalezeny univerzální rizikové faktory; každého pacienta je proto nutno posuzovat zvlášť na MDT před zahájením léčby.

Ženské pohlaví se ukazuje být rizikovým faktorem hned v několika publikacích (17, 19, 23). Ženy mají nižší kostní denzitu než muži a kostní změny způsobené radioterapií mají pravděpodobně aditivní význam (23). V našem souboru se 100 % poradiačních fraktur objevilo u žen.

Věk je obecně rizikovým faktorem vzniku fraktury i ve zdravé populaci (24), v případě vzniku poradiační fraktury se zvyšující věk ukazuje být signifikantním rizikovým faktorem např. v práci Holta a kol., který udává zvýšené riziko poradiačních fraktur u pacientek nad 55 let (19), a Gortzaka a kol. (23), na druhou stranu jiní autoři došli k závěru, že věk není signifikantním rizikovým faktorem, např. Helmstedter a kol. (25). V našem souboru je medián věku v době diagnózy 59 let (19–64 let) u pacientek, které později utrpěly frakturu; 3 ze 4 pacientek dosáhly v době diagnózy věku nad 55 let (59, 61, 64 let). V našem souboru pacientů byl potvrzen

Graf 2. Doba do výskytu patologické fraktury dle rizikových faktorů. Rizikové faktory: ženské pohlaví, věk nad 55 let, lokalizace v oblasti stehna nebo gluteální, provedení periostálního strippingu



statisticky signifikantní vliv uvedených rizikových faktorů na rozvoj patologické fraktury kosti jako projevu pozdní toxicity provedené radioterapie (Graf 2).

Podání neoadjuvantní či adjuvantní CHT vede podle některých autorů k výraznému zvýšení rizika následné fraktury po RT (17, 26), nicméně ani zde není možno učinit jasný závěr, protože jiné práce neprokázaly spojitost mezi podáním CHT a poradiační zlomeninou (27, 28). V ÚRO FNB byla CHT perioperačně podána 27 % pacientů, ve skupině pacientů s poradiační frakturou u 1 pacientky (25 %).

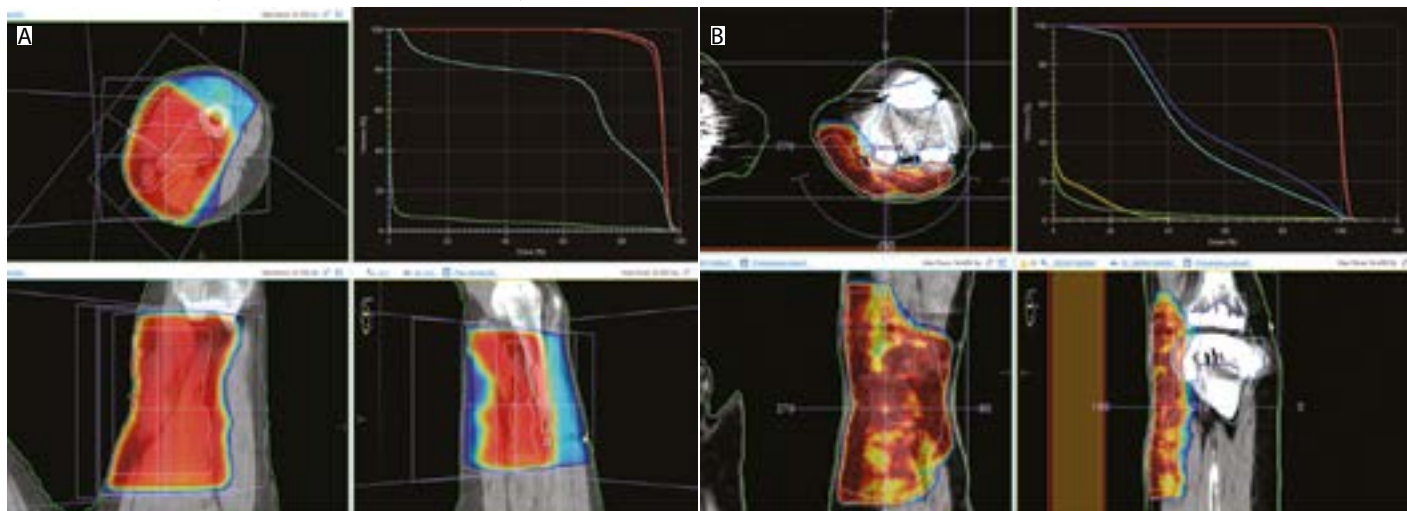
Provedení periosteálního strippingu v rámci chirurgického zákroku je podle některých autorů jedním z nejvýznamnějších faktorů pro vznik poradiačních zlomenin (17, 25, 26). Helmstedter a kol. navíc rozdělili pacienty podle rozsahu periostálního strippingu na skupinu s minimálním (< 10 cm), středním (10–20 cm) a extenzivním (> 20 cm) rozsahem se závěrem 18× vyššího rizika poradiační fraktury u pacientů se středním či extenzivním periostálním strippingem v porovnání se skupinami s žádným či minimálním (25). Ani zde ale není situace jednoznačná, neboť jiné práce neprokázaly spojitost mezi provedením periostálního strippingu a patologickou frakturou (19, 23). V souboru ÚRO FNB byl periostální stripping proveden u 13 pacientů (31,7 %), přičemž 2 (50 %) pacientky, které později utrpěly poradiační frakturu, měly proveden periostální stripping v rozsahu minimálním u jedné pacientky (která dostala také neoadjuvantní chemoterapii) a u druhé pacientky v rozsahu středním (cca 15 cm).

Druhá pacientka měla proveden stripping po 2/3 obvodu femoru a je nejmladší ženou s patologickou frakturou v našem souboru (v době diagnózy 19 let, v době fraktury 21 let).

Všechny patologické fraktury v souboru ÚRO FNB postihly stehenní kost (Obr. 1), což odpovídá nejčastějšímu postižení femuru v literatuře – např. Dickieová a kol. udává postižení v 71 %, fraktury ostatních kostí dolní končetiny jsou méně časté (29).

Medián aplikované dávky záření v ÚRO FNB je 70 Gy, což je dáno vysokým zastoupením pacientů s R1 (mikroskopicky pozitivní okraj, < 1 mm) nebo RX (chirurgický okraj nelze hodnotit) resekci v souboru. Holt a kol. prokázali signifikantní rozdíl ve výskytu patologických fraktur u pacientů, kteří byli léčeni vysokou dávkou záření (> 60 Gy), oproti pacientům s nízkou dávkou (50 Gy) – výskyt zlomenin byl 7 % vs. 0,6 % (19). Zdá se, že důležitou roli hraje také střední dávka (mean dose – Dmean) na kost – více než 40 Gy v ozařovaném rozsahu je spojeno se zvýšeným rizikem (28), v review Dickieové a kol. se udává Dmean na kost u pacientů, kteří neutrpěli frakturu 37 Gy, oproti Dmean 45 Gy u pacientů s frakturou, přímo v místě patologické fraktury byla Dmean > 59 Gy (29). V našem souboru byla u všech pacientek s patologickou frakturou vysoká dávka na stehenní kost z důvodu tehdejšího způsobu provádění léčby – definice cílových objemů, rozsah ozařované oblasti a technika radioterapie, kdy byla často v určitém kraniokaudálním rozsahu ozářena celá cirkumference femoru. V posuzovaném období nebyl žádný z paci-

Obr. 3. Ozařovací plány – srovnání techniky 3D konformní radioterapie a IMRT-VMAT (Intensity Modulated Radiation Therapy – Volumetric Modulated Arc Therapy), je zřejmě lepší šetření okolních struktur při IMRT radioterapii. A: Radioterapie na oblast lůžka po resekci sarkomu pravého stehna. Ozařovací technika 3D-CRT, přístroj Clinac (Varian), předepsaná dávka 50 Gy/25 frakcí v I. fázi. B: Radioterapie na oblast lůžka po resekci sarkomu popliteální oblasti vpravo. Ozařovací technika VMAT, přístroj Versa HD (Elekta), předepsaná dávka 50 Gy/25 frakcí v I. fázi. Kontury: zelená – obrys těla, oranžová – lůžko tumoru, lososová – Clinical Target Volume (CTV), červená – Planning Target Volume (PTV), tmavě modrá – endoprotéza kolene, světle modrá – skelet. Izodózy: červená – 100 % předepsané dávky, modrá – 90 % předepsané dávky



entů léčen s využitím IMRT-VMAT (Intensity Modulated Radiation Therapy – Volumetric Modulated Arc Therapy). Tato technika umožňuje snížení celkového objemu ozařované kosti i uchránění alespoň části obvodu kosti od vysokých dávek (30). V ÚRO FNB je tato technika v posledních letech využívána při léčbě STS společně s IGRT za účelem lepšího šetření rizikových orgánů, zejména kostí. Rozdíl mezi 3D konformní RT a IMRT-VMAT a potenciál k šetření kostí či kloubů demonstruje Obr. 3.

Folkert et al. pozoroval v souboru téměř 100 pacientů výskyt patologických fraktur po RT v 6,5 % při využití IMRT techniky, oproti očekávaným 25,6 % podle nomogramu z Princess Margaret Hospital pro 3D CRT (27).

Jakkoli se nabízí úvaha, že využití předoperační radioterapie s nižší celkovou dávkou a menšími cílovými objemy vede k nižšímu

výskytu patologických fraktur, práce věnující se přímo načasování radioterapie a vztahu k patologickým frakturám nejsou t.č. k dispozici. Přesto lze vzhledem k prokázanému nižšímu výskytu pozdních komplikací RT při předoperační RT (14) a závislosti na výši aplikované dávky (25, 28, 29) očekávat i nižší výskyt poradiačních fraktur. Snížení výskytu patologických fraktur očekáváme na našem pracovišti v souvislosti s užíváním nových technologií umožňujících přesnější a šetrnější provedení léčby zářením – rutinní použití IMRT-VMAT techniky, IGRT a Surface Guided Radiotherapy (SGRT).

Závěr

V našem souboru pacientů léčených adjuvantní RT po operačním výkonu pro STS v oblasti dolních končetin je výskyt patologické fraktury 9,8 %, což odpovídá dostupným

literárním údajům. Výsledky našeho souboru potvrdily statisticky významně vyšší riziko vzniku zlomeniny u ženského pohlaví, při femorální/gluteální lokalizaci nádoru a po provedení periostálního strippingu v rámci chirurgického výkonu.

Patologické fraktury představují závažnou komplikaci multimodální léčby STS a jednoznačná identifikace pacienta rizikového pro vznik patologické fraktury není v současné době možná. Vzhledem k obtížnému hojení těchto zlomenin a výraznému negativnímu dopadu na kvalitu života pacientů je nezbytné pokračovat v hledání možností prevence jejich vzniku. Jednou z cest jsou moderní techniky RT umožňující šetření kosti v ozařované oblasti bez nutnosti snížení aplikované dávky záření v oblasti cílového objemu za účelem zachování vysoké pravděpodobnosti dosažení lokální kontroly onemocnění.

LITERATURA

- Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1022-1039.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Available from <http://www.svod.cz>.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours*. 3. 5th ed. Lyon: IARC; 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/588>. Accessed May 1, 2021.
- Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, et al. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 2014;260(3):416-421; discussion 421-422.
- Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, et al. NETSARC/REPPS/RE-SOS and French Sarcoma Group–Groupe d'Etude des Tu-

- meurs Osseuses (GSF-GETO) Networks. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30(7):1143-1153.
- Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2852-2859.
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-1365.
- Traub F, Griffin AM, Wunder JS, et al. Influence of unplanned excisions on the outcomes of patients with stage III ex-

- tremity soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2018;124(19):3868-3875.
- Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2442-2449.
- Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33(1):37-42.
- 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.* 1982;196(3):305-315.

12. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2022.
13. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. Praha: Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016; 2016.
14. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235-2241.
15. Fiore M, Ford S, Callegaro D, et al. Adequate Local Control in High-Risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremity Treated with Surgery Alone at a Reference Centre: Should Radiotherapy Still be a Standard? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1536-1543.
16. Pitcher ME, Ramanathan RC, Fish S, et al. Outcome of treatment for limb and limb girdle sarcomas at the Royal Marsden Hospital. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(6):548-551.
17. Lin PP, Schupak KD, Boland PJ, et al. Pathologic femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1998;82(12):2356-2365.
18. Cannon CP, Ballo MT, Zagars GK, et al. Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft-tissue sarcomas. *Cancer*. 2006;107(10):2455-2461.
19. Holt GE, Griffin AM, Pintilie M, et al. Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(2):315-319.
20. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):572-580.
21. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-1346.
22. Livi L, Santoni R, Paiar F, et al. Late treatment-related complications in 214 patients with extremity soft-tissue sarcoma treated by surgery and postoperative radiation therapy. *The American Journal of Surgery*. 2006;191(2):230-234.
23. Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A, et al. Prediction of pathologic fracture risk of the femur after combined modality treatment of soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer*. 2010;116(6):1553-1559.
24. Kristine E. Ensrud, Epidemiology of Fracture Risk With Advancing Age, *The Journals of Gerontology: Series A*. October 2013;68(10):1236-1242.
25. Helmstedter CS, Goebel M, Zlotecky R, et al. Pathologic fractures after surgery and radiation for soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(389):165-172.
26. Bishop AJ, Zagars GK, Allen PK, et al. Treatment-related fractures after combined modality therapy for soft tissue sarcomas of the proximal lower extremity: Can the risk be mitigated? *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(3):194-200.
27. Folkert MR, Casey DL, Berry SL, et al. Femoral Fracture in Primary Soft-Tissue Sarcoma of the Thigh and Groin Treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy: Observed versus Expected Risk. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1326-1331.
28. 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*. 2012;83(4):1257-1263.
29. Dickie CI, Parent AL, Griffin AM, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):1119-1124.
30. Hong L, Alektiar KM, Hunt M, Venkatraman E, Leibel SA. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(3):752-759.