

Małgorzata Klimek, Zbigniew Kojs

Czy w leczeniu raka jajnika, np. u pacjentek ze wznową lokalną albo w węzłach chłonnych, jest miejsce dla radioterapii?

Is there a place for radiotherapy in the treatment of ovarian cancer, e.g. in patients with local recurrence or lymph node disease?

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Klimek, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: klimekmag@gmail.com

Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Krakow Branch, Krakow, Poland

Correspondence: Małgorzata Klimek, Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Krakow Branch, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: klimekmag@gmail.com

Streszczenie

Spośród wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodowego najczęstszą przyczynę zgonów stanowi rak jajnika. Brak skutecznej profilaktyki pierwotnej i początkowo niecharakterystyczne objawy powodują, że nowotwór ten rozpoznawany jest najczęściej w wysokich stopniach zaawansowania. U większości chorych można zaobserwować szerzenie się nowotworu wewnątrztrzewnowo albo istnieje wysokie ryzyko takiego rozsiewu, co sprawia, że pacjentki te nie są idealnymi kandydatkami do lokoregionalnego leczenia, jakim jest napromienianie. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rakiem jajnika nie przekracza 50%. W latach poprzedzających wprowadzenie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a później na taksanach radioterapię stosowano jako leczenie uzupełniające. Ówczesne techniki napromieniania całej jamy brzusznej obciążone były znaczną toksycznością, a część badań porównujących tolerancję i przeżycia po napromienianiu całej jamy brzusznej i po chemioterapii nie wykazała wyższości radioterapii. Pojawienie się kolejnych cytostatyków sprawiło, że podstawowym leczeniem po zabiegu operacyjnym czy nawrocie raka jajnika stała się chemioterapia. Wprowadzenie nowych technik radioterapii: wiązką intensywnie modulowaną – *intensity modulated radiation therapy* (IMRT), objętościowo modulowanej łukowej – *volumetric modulated arc therapy* (VMAT) i stereotaktycznej – *stereotactic body radiation therapy* (SBRT), umożliwiających precyzyjne modulowanie rozkładu dawki w obrębie nowotworu lub objętości tkanek wysokiego ryzyka z równoczesnym oszczędzeniem narządów krytycznych, przyczyniło się do ponownego wzrostu zainteresowania stosowaniem radioterapii u chorych z rakiem jajnika. Aktualne doniesienia wskazują na przydatność radioterapii w przypadku zlokalizowanych nawrotów, zwłaszcza węzłowych, i w ramach leczenia paliatywnego.

Słowa kluczowe: rak jajnika, nawrót, radioterapia

Abstract

Of all gynecologic cancers, ovarian cancer is the most lethal. The lack of effective primary prophylaxis and initially non-characteristic symptoms make ovarian cancer most often diagnosed in high stages. Most patients either have or are at high risk for intraperitoneal dissemination and are therefore not ideal candidates for locoregional treatment, such as irradiation. The 5-year survival rate does not exceed 50%. In the years preceding the introduction of platinum-based chemotherapy, and later taxane-based chemotherapy, radiotherapy was used as an adjuvant treatment. The techniques of irradiation of the entire abdominal cavity used at that time were burdened with significant toxicity. The results of studies comparing tolerance and survival after whole abdominal radiotherapy and chemotherapy did not show the superiority of the former. The introduction of new cytostatics ultimately contributed to the fact that chemotherapy became the basic treatment after surgery and in recurrent ovarian cancer. The emergence of new radiotherapy techniques: intensity modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT), stereotactic body radiation therapy (SBRT), enabling precise modulation of dose distribution within the tumor or volume of high risk tissues, with

simultaneous sparing of critical organs, have contributed to the re-growth of interest in radiotherapy in patients with ovarian cancer. Recent reports indicate usefulness of radiotherapy in patients with localized relapses, especially nodal ones, and as palliative care.

Keywords: ovarian cancer, recurrence, radiotherapy

WSTĘP

Spośród wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodniczego najczęstszą przyczyną zgonów stanowi rak jajnika. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 roku odnotowano w Polsce 3735 nowych zachorowań i 2768 zgonów. Prognozy na lata 2000–2025 przewidują wzrost liczby zachorowań z 3157 w roku 2000 do 3959 w roku 2025 i wzrost liczby zgonów z 2032 do 3402. U większości pacjentek w chwili rozpoznania choroba jest już zaawansowana, w stopniu III lub IV, co oznacza zajęcie górnego piętra jamy brzusznej, przejście nowotworu poza otrzewną lub zajęcie mięszu wątroby.

Terapia I rzutu, obejmująca rozległe zabiegi oraz chemioterapię opartą na pochodnych platyny, taksanach i ewentualnie bewacyzumabie, pozwala na uzyskanie całkowitej regresji u około 80% chorych z zaawansowanym rakiem jajnika. U większości pacjentek – średnio po upływie około 18 miesięcy od zakończenia leczenia I rzutu – dochodzi do nawrotu choroby, co jest równoznaczne z brakiem możliwości trwałego wyleczenia. Czasowe remisje po kolejnych rutach chemioterapii są coraz krótsze i prowadzą do rozwoju oporności na pochodne platyny.

W latach 80.–90. XX wieku, czyli przed rozpoczęciem ery nowoczesnej chemioterapii, jako leczenie uzupełniające stosowano radioterapię, która najczęściej obejmowała całą jamę brzuszną. Najczęściej wykorzystywana technika dwóch wielkich pól (przednie i tylne) oraz konieczność dostosowania dawki promieniowania do tolerancji jelit, nerek i wątroby nie pozwalały na podanie dawki wystarczającej do sterylizacji przetrwałych po operacji ognisk nowotworowych, co przyczyniało się do niezadowalającego efektu terapeutycznego.

Wysoki odsetek ostrych i późnych powikłań, głównie żołądkowo-jelitowych, i pojawienie się skutecznych cytostatyków (pochodnych platyny, a w następnych latach taksanów) skutkowało odejściem od napromieniania jako formy leczenia pooperacyjnego. Wprowadzenie nowych technik radioterapii (wiązką intensywnie modulowaną – *intensity modulated radiation therapy*, IMRT, objętościowo modulowanej łukowej – *volumetric modulated arc therapy*, VMAT, stereotaktycznej – *stereotactic body radiation therapy*, SBRT), pozwalających na precyzyjne modulowanie rozkładu dawki w obrębie guza lub objętości tkanek wysokiego ryzyka z równoczesnym oszczędzeniem narządów krytycznych i możliwością obrazowego monitorowania poprawności realizacji seansów napromieniania,

INTRODUCTION

Of all gynecologic cancers, ovarian cancer is the most lethal. According to the data of the Polish National Cancer Registry, there were 3,735 new cases and 2,768 deaths from ovarian cancer in 2015 in Poland. The incidence is projected to increase in years 2000–2025 from 3,157 cases in 2000 to 3,959 cases in 2025, and the number of deaths is predicted to rise from 2,032 to 3,402. Most patients have stage III or IV disease at the diagnosis, which means that the upper segment of the abdominal cavity is already involved and that cancer has spread beyond the peritoneum or involved the liver parenchyma.

First-line treatment, consisting in extensive surgery and platinum- or taxane-based chemotherapy or possibly bevacizumab, leads to complete regression in approximately 80% of patients with advanced disease. Cancer recurs in most patients approximately 18 months after first-line treatment, which is equivalent with the lack of possibilities for permanent cure. Temporary remissions following subsequent chemotherapy lines are shorter and shorter, ultimately leading to the development of resistance to platinum derivatives.

In the 1980s–1990s, i.e. before the era of modern chemotherapy, radiotherapy, which typically involved the entire abdominal cavity, was usually an adjuvant treatment. The most common technique of two large fields (anterior and posterior) and the dose that had to be adjusted to the tolerance of the bowel, kidneys and liver do not permit the delivery of a dose sufficient to sterilize the residual cancer foci. This contributed to unsatisfactory outcomes.

A high rate of acute and late complications, mainly involving the gastrointestinal tract, and the emergence of effective cytostatics (platinum derivatives and, later, taxanes) have led to the withdrawal of radiotherapy as a form of postoperative therapy. The emergence of new radiotherapy techniques: intensity modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) and stereotactic body radiation therapy (SBRT), enabling precise modulation of dose distribution within the tumor or volume of high risk tissues, with simultaneous sparing of critical organs and the possibility to monitor the accuracy of irradiation sessions, have contributed to the re-growth of interest in radiotherapy in patients with ovarian cancer.

This paper discusses the current roles of radiotherapy as:

- adjuvant treatment after primary surgery in patients with early stages of ovarian cancer;

przyczyniło się do ponownego wzrostu zainteresowania stosowaniem radioterapii u chorych na raka jajnika. W niniejszej pracy omówiono aktualną rolę radioterapii jako:

- leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym u pacjentek z wczesnym rakiem jajnika;
- leczenia konsolidującego, podtrzymującego remisję uzyskaną po operacji i chemioterapii u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika;
- leczenia radykalnego wybranych pacjentek z izolowanymi nawrotami (radioterapia ratująca, *salvage radiotherapy*);
- leczenia paliatywnego.

Przedstawiono także wyniki badań wskazujące na potencjalną przyszłą rolę radioterapii w leczeniu raka jajnika.

UZUPEŁNIAJĄCE NAPROMIENIANIE CAŁEJ JAMY BRZUSZNEJ

Dwa prospektywne badania, których wyniki opublikowano w latach 1975 i 1982, wykazały, że w grupie pacjentek doszczętnie zoperowanych lub z mikroskopową przetrwałą chorobą napromienianych po operacji na całą jamę brzuszną 10-letnie przeżycia bezobjawowe wyniosły 42–62%^(1,2). W drugim badaniu odnotowano również znaczącą poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z chorymi napromienianymi na teren miednicy i leczonymi chlorambucilem. Na podstawie rezultatów cytowanych badań opracowano kryteria kwalifikacji do napromieniania całej jamy brzusznej: FIGO I + G2–G3, FIGO II z wyłączeniem chorych z pozostawieniem mierzalnych zmian + G3, FIGO III + G1 + pozostawione zmiany <2 cm^(3,4).

Część prac porównujących przeżycia kobiet operowanych z powodu wczesnego raka jajnika i następnie leczonych systemowo (schematy oparte na pochodnych platyny) oraz chorych napromienianych na całą jamę brzuszną wykazała wyższość chemioterapii^(5,6). Porównanie profilu toksyczności obu metod i stopnia trudności ich stosowania, a także wprowadzenie skuteczniejszych cytostatyków (taksany, pochodne platyny) i agresywnych zabiegów cytoredukcyjnych spowodowały – mimo pojawienia się nowych technik napromieniania, o których wspomniano we wstępie – odejście od radioterapii jako formy pooperacyjnego leczenia pacjentek z rakiem jajnika.

KONSOLIDACYJNE NAPROMIENIANIE CAŁEJ JAMY BRZUSZNEJ

Termin „konsolidacja” oznacza utrwalenie osiągniętego korzystnego efektu leczenia i odnosi się do chorych z rakiem jajnika po operacjach doszczętnych lub maksymalnie cytoredukcyjnych i chemioterapii I rzutu, u których nie stwierdza się klinicznych, markerowych i obrazowych objawów choroby. Celem konsolidacji jest wydłużenie całkowitego przeżycia i przeżycia do nawrotu nowotworu.

- consolidation treatment to maintain remission obtained after surgery and chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer;
- radical treatment of selected patients with isolated recurrences (salvage radiotherapy);
- palliative care.

Moreover, the article outlines study results that indicate a potential future role of radiotherapy in the treatment of ovarian cancer.

ADJUVANT WHOLE ABDOMINAL RADIATION THERAPY

In two prospective studies published in 1975 and 1982, 10-year disease-free survival in patients that received whole abdominal radiotherapy after radical surgery or with microscopic residual disease was 42–62%^(1,2). The second study additionally showed a significant improvement of overall survival compared with patients irradiated to the pelvis and treated with chlorambucil. Based on the results of the quoted studies, classification criteria for whole abdominal radiotherapy have been developed: FIGO I + G2–G3, FIGO II excluding patients with residual measurable tumor + G3 and FIGO III + G1 + residual tumor <2 cm^(3,4).

Some of the works that compared survival of patients operated for early ovarian cancer and receiving following systemic treatment (platinum-based regimens) with those receiving whole abdominal radiation therapy showed the superiority of the former^(5,6). A comparison of the toxicity profiles of both these methods and the level of difficulty in their application as well as the introduction of more effective cytostatics (taxanes, platinum derivatives) and aggressive cytoreductive procedures have resulted in the departure from radiotherapy as a form of postoperative treatment of ovarian cancer despite the emergence of new irradiation techniques mentioned in the Introduction.

WHOLE ABDOMINAL RADIOTHERAPY AS CONSOLIDATION TREATMENT

The term “consolidation” denotes maintenance of the achieved positive treatment effect and refers to ovarian cancer patients after radical or maximally cytoreductive procedures and first-line chemotherapy with no clinical signs, markers and imaging characteristics that would suggest cancer. The aim of consolidation is to prolong overall survival and time to recurrence.

The literature from the past several decades presents outcomes of using chemotherapy, intraperitoneal infusion of radioactive phosphorus, targeted therapy and whole abdominal radiotherapy as consolidation treatment. At present, consolidation whole abdominal radiotherapy with the use of novel irradiation techniques in ovarian cancer patients is addressed in few studies.

The superiority of consolidation radiotherapy over continued chemotherapy in grade III ovarian cancer patients

Piśmiennictwo z ostatnich kilku dekad prezentuje wyniki stosowania podtrzymującej chemioterapii, dootrzewnowej infuzji radioaktywnego izotopu fosforu, terapii celowanej i napromieniania jamy brzusznej. Obecnie konsolidacyjne napromienianie całej jamy brzusznej z wykorzystaniem nowoczesnych technik napromieniania u pacjentek z rakiem jajnika jest przedmiotem nielicznych badań.

Wyższość konsolidacyjnej radioterapii u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania po zabiegu cytoredukcyjnym i chemioterapii (cisplatyna + doksorubicyna) z całkowitą remisją potwierdzoną histopatologicznie nad kontynuacją chemioterapii wykazali w badaniu randomizowanym Sorbe i wsp.⁽⁷⁾ W grupie pacjentek napromienianych uzyskano znacznie wyższe odsetki przeżyć bezobjawowych i całkowitych. Dwa doniesienia z ostatnich lat, dotyczące nielicznych grup chorych, wskazują na dobrą tolerancję konsolidacyjnej radioterapii IMRT u pacjentek z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania, po cytoredukcji z pozostawieniem zmian poniżej 1 cm i po chemioterapii I rzutu⁽⁸⁾.

W najbliższym czasie można spodziewać się wyników jednoośrodkowego badania II fazy OVAR-IMRT-02 – u 37 chorych z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania po optymalnej cytoredukcji i chemioterapii I rzutu, u których stwierdzono całkowitą remisję, przeprowadzono napromienianie całej jamy brzusznej techniką IMRT⁽⁹⁾.

RADIOTERAPIA RATUJĄCA W WYBRANYCH PRZYPADKACH IZOLOWANYCH NAWROTÓW RAKA JAJNIKA

Wyniki szeregu badań retrospektywnych wskazują, że u pacjentek z rakiem jajnika po operacji i chemioterapii napromienianie zlokalizowanych nawrotów z wykorzystaniem nowoczesnych technik może poprawić wyniki leczenia. Idealną kandydatką do miejscowego napromieniania jest chora z pojedynczą lokalizacją węzłową nawrotu (węzły miednicy lub okołoaortalne, pachwinowe) albo z nawrotem w łożu pooperacyjnej bez zajęcia otrzewnej w dotychczasowym przebiegu choroby.

Brown i wsp. w grupie 102 kobiet ze zlokalizowanymi nawrotami po chemioterapii, węzłowymi i pozawęzłowymi, u ponad 30% osób leczonych napromienianiem zmian nawrotowych (*involved-field radiotherapy*) uzyskali całkowitą remisję utrzymującą się ponad 3 lata, a 5-letnie przeżycia całkowite wyniosły 40%⁽¹⁰⁾. Większość chorych była intensywnie leczona: przeżyła średnio trzy rzuty chemioterapii i dwa zabiegi. Przyczyną kwalifikacji do napromieniania były objawy toksyczne lub brak odpowiedzi na kolejne rzuty chemioterapii.

Albuquerque i wsp. w podobnej grupie pacjentek uzyskali 70% 5-letnich przeżyć bez objawów progresji miejscowej i 30% przeżyć całkowitych. U części chorych radioterapia poprzedzona była zabiegiem cytoredukcyjnym⁽¹¹⁾.

Yahara i wsp. w grupie kobiet ze zlokalizowanym nawrotem raka jajnika leczonych II rzutem chemioterapii

with histopathologically confirmed complete remission after cytoreduction and chemotherapy (cisplatin + doxorubicin) has been shown by Sorbe et al.⁽⁷⁾ Irradiated patients were characterized by significantly higher disease-free and overall survival rates. Two recent studies, conducted in small groups of patients, indicate good tolerance of consolidation IMRT in grade III ovarian cancer patients after cytoreduction with residual disease below 1 cm and after first-line chemotherapy⁽⁸⁾.

Moreover, results of a single-center phase II trial called OVAR-IMRT-02 are underway. Thirty-seven grade III ovarian cancer patients in complete remission after optimal cytoreduction and first-line chemotherapy underwent whole abdominal IMRT⁽⁹⁾.

SALVAGE RADIOTHERAPY IN SELECTED CASES OF ISOLATED OVARIAN CANCER RECURRENCES

Results of a range of retrospective studies indicate that irradiation of localized recurrences using novel techniques may improve treatment outcomes in patients with ovarian cancer after surgery and chemotherapy. An ideal candidate for local irradiation is a woman with a single local nodal recurrence (in the pelvic, para-aortic or inguinal lymph nodes) or with a recurrence in the operative bed without peritoneal involvement in the current course of the disease.

In the group of 102 women with localized nodal and extranodal disease recurrences after chemotherapy, Brown et al. applied involved-field radiotherapy and achieved complete remission persisting for over 3 years in 30% of patients and 5-year survival of 40%⁽¹⁰⁾. Most patients received intensive treatment: three chemotherapy lines and two surgical interventions on average. The reasons for considering radiotherapy were toxicity or the lack of response to consecutive chemotherapy lines.

Albuquerque et al. investigated a similar group of women and obtained 5-year local progression-free survival of 70% and overall survival of 30%. In some patients radiotherapy was preceded by cytoreductive surgery⁽¹¹⁾.

In the study of Yahara et al., who enrolled women with localized ovarian cancer recurrence treated with the second-line chemotherapy and irradiated, complete remission was 50%, partial remission was 50% and 2-year progression-free survival reached 39% with good tolerance⁽¹²⁾. Moreover, in a group of 33 patients treated with whole abdominal radiotherapy due to recurrent ovarian carcinoma, Chundury et al. obtained complete remission in 35% of patients and partial remission in 65% of patients with acceptable rates of intestinal complications and confirmation in positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)⁽¹³⁾.

Authors concur that irradiation of localized recurrences is well-tolerated and prolongs time to the next chemotherapy. It should therefore be an integral part of treatment. Thanks to radiation doses applied (45–60 Gy), the level of remission

i napromienianiem uzyskali – przy dobrej tolerancji – 50% całkowitych i 50% częściowych remisji, a 2-letnie przeżycie bez objawów progresji wynosiło 39%⁽¹²⁾. Chundury i wsp. w grupie 33 chorych napromienianych na całą jamę brzuszną z powodu nawrotu raka jajnika uzyskali u 35% kobiet całkowitą, a u 65% – częściową regresję potwierdzoną badaniem PET/CT (*positron emission tomography/computed tomography*, pozytonowa tomografia emisyjna wraz z tomografią komputerową), przy akceptowalnym odsetku powikłań jelitowych⁽¹³⁾.

Wśród autorów panuje zgodna opinia, że napromienianie zlokalizowanych nawrotów jest dobrze tolerowane i umożliwia wydłużenie okresu do kolejnego rzutu chemioterapii, więc powinno być integralną częścią leczenia. Stosowane dawki promieniowania (45–60 Gy), stopień uzyskanej remisji, a także czas jej trwania i skojarzenie z innymi metodami terapii pozwalają określić leczenie niektórych nawrotów raka jajnika mianem leczenia radykalnego.

Podkreślić należy znaczenie kwalifikowania chorych przez zespół lekarzy o różnych specjalizacjach związanych z onkologią. Prowadzone badania powinny ułatwić dobór pacjentek ze zlokalizowanym nawrotem raka jajnika, u których radioterapia jako samodzielna metoda lub element skojarzonego leczenia pozwoli na uzyskanie najlepszego efektu terapeutycznego. Radioterapia stereotaktyczna, polegająca na podaniu jednej lub kilku (zwykle nie więcej niż pięciu) frakcji promieniowania na obszar nawrotu (przykładowo: na węzły miednicy, węzły okołoaortalne, wątrobę) z minimalnym marginesem otaczających tkanek, jest nową opcją leczenia, w zależności od sytuacji klinicznej – paliatywnego lub radykalnego. Bardzo dokładne unieruchomienie pacjentki (i guza), precyzyjna dozymetria, codzienna obrazowa weryfikacja, jak również stosowane dawki frakcyjne 6–8 Gy umożliwiają zdeponowanie w precyzyjnie dobranej objętości wystarczająco wysokiej dawki promieniowania, aby zniszczyć chemiooporne komórki raka i ułatwić stymulację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej lub ekspozycję antygenów nowotworowych. Stereotaksja pozwala uzyskać znaczący odsetek miejscowej kontroli^(14–16).

Niezależnie od dobrych wyników miejscowych wysoki odsetek progresji poza zmianami napromienianymi (43–57%) skłonił naukowców do badań nad skojarzeniem radiouczulaczy, terapii celowanej oraz immunoterapii z SBRT^(17–20).

RADIOTERAPIA PALIATYWNA

Radioterapia paliatywna stosowana jest w nowotworach o różnej lokalizacji w celu złagodzenia objawów i dolegliwości związanych z zaawansowaną chorobą. Wskazaniami są krwawienie z nacieku w miednicy, ucisk na odbytnicę lub esicę, ból i duszność przy przerzutach do płuc, objawy zespołu żyły głównej górnej, przerzuty do kości, przerzuty do mózgu czy ból wynikający z obecności pakietów węzłów chłonnych okołoaortalnych.

as well as its duration, and combination with other methods, treatment of certain ovarian cancer recurrences can be called radical.

The significance of patient selection by an interdisciplinary team of oncology-related physicians must be emphasized. Ongoing research should facilitate the selection of patients with localized ovarian cancer recurrence in whom radiation therapy, whether used alone or in combination with other methods, could bring the best therapeutic effects. Stereotactic radiotherapy, which consists in administration of a single or several (usually not more than five) radiation fractions to the area of recurrence (for example: pelvic lymph nodes, para-aortic lymph nodes, liver) with a minimal margin, is a novel treatment option that, depending on the clinical situation, can be applied in either palliative or radical therapy. Very careful patient (and tumor) immobilization, precise dosimetry, daily imaging verification and fractional doses of 6–8 Gy enable deposition of a sufficiently high radiation dose in a precisely designated region in order to destroy chemoresistant cancer cells and facilitate stimulation of innate immunity or exposure of cancer antigens. Stereotactic radiotherapy results in a significant rate of local control^(14–16).

Irrespective of good local control, high rates of tumor progression beyond the irradiated regions (43–57%) have prompted scientists to carry out research with the use of radiosensitizers, targeted therapies and immunotherapy with SBRT^(17–20).

PALLIATIVE RADIOTHERAPY

Palliative treatment is used in cancers at various sites to relieve symptoms associated with advanced disease. Indications include: bleeding from pelvic infiltration, compression on the rectum or sigmoid colon, pain and dyspnea associated with lung metastases, superior vena cava syndrome, bone metastases, brain metastases or pain associated with the presence of para-aortic lymph node packages. Palliative irradiation of the main tumor volume can lead to temporary inhibition of its growth, prolonged survival and improved well-being of the patient. The rate of temporary remissions of different degrees varies from 73% to 100%. The mean duration of a response is 5–11 months. In palliative radiotherapy, patients are exposed to higher fractional doses with lower number of fractions using simpler techniques. Total doses reach 20–30 Gy in 5–10 fractions. In selected situations, a single dose of 8 Gy can be administered.

FUTURE OF RADIOTHERAPY IN OVARIAN CANCER

Since it has been shown that low fractional doses (lower than 0.8 Gy) potentiate taxane and platinum cytotoxic effects, studies on low-dose radiotherapy combined with chemotherapy are underway. Cancer cell DNA damage

Paliatywne napromienianie głównej masy guza może prowadzić do czasowego zahamowania jego wzrostu, wydłużenia czasu przeżycia i poprawy samopoczucia pacjentki. Odsetek czasowych remisji różnego stopnia waha się od 73% do 100%. Średni czas trwania odpowiedzi to 5–11 miesięcy. W ramach radioterapii paliatywnej podaje się wyższe dawki frakcyjne, stosuje mniejszą liczbę frakcji i wykorzystuje proste techniki. Dawki całkowite wynoszą 20–30 Gy w 5–10 frakcjach. W wybranych sytuacjach można podać pojedynczą dawkę 8 Gy.

PRZYSZŁOŚĆ RADIOTERAPII W LECZENIU CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

Odkąd wykazano, że niskie dawki frakcyjne promieniowania (mniejsze od 0,8 Gy) potęgują efekt cytotoksyczny taksanów i pochodnych platyny, prowadzone są badania nad niskodawkową radioterapią w skojarzeniu z chemioterapią. Uszkodzenia DNA komórek nowotworowych indukowane przez napromienianie mogą wpływać na wzrost efektu terapeutycznego cytostatyków należących do antymetabolitów (np. gemcytabina), które hamują syntezę DNA. Synergizm cytostatyków i niskich dawek promieniowania może dotyczyć także zmian w mikrośrodkowisku guza, prowadzić do zmniejszenia niedotlenienia i stabilizacji struktury naczyń oraz pobudzać aktywację układu immunologicznego^(21,22). Grupa GOG prowadzi badanie, w którym chore m.in. z nawrotowym rakiem jajnika napromieniane są na całą jamę brzuszną dawką 60 cGy 2 razy na dobę w 1. i 4. dniu każdego tygodnia przez 6 tygodni. Tak prowadzona radioterapia pełni funkcję radiocuczulacza dla taksolu, podawanego raz w tygodniu.

Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują na korzystny efekt połączenia inhibitorów PARP, veliparibu i niskodawkowej radioterapii^(23,24).

WNIOSKI

Rak jajnika to nowotwór promieniowrażliwy. Toksyczność stosowanych dawniej technik napromieniania całej jamy brzusznej wpłynęła na ograniczone wykorzystanie radioterapii w leczeniu tej choroby. Nowoczesne techniki i zrozumienie różnic między odpowiedzią na napromienianie a odpowiedzią na chemioterapię stwarzają nowe możliwości wykorzystania obu metod w skojarzonym leczeniu pacjentek z rakiem jajnika.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

induced by irradiation may result in enhanced therapeutic effects of cytostatics belonging to antimetabolites (e.g. gemcitabine), which inhibit DNA synthesis. The synergism of cytostatics and low radiation doses may also alter tumor microenvironment, lead to reduced hypoxia and stabilization of vascular structure as well as promote immune system activation^(21,22). The GOG group is conducting a study in which patients (also with recurrent ovarian cancer) receive 60cGy for the whole abdominal cavity twice daily on day 1 and 4 of each week for 6 weeks. This form of irradiation serves as a radiosensitizer for taxol, which is administered once a week.

Preclinical and clinical studies indicate positive effects of combining PARP inhibitors, veliparib and low-dose radiotherapy^(23,24).

CONCLUSIONS

Ovarian carcinoma is a radiosensitive cancer. The toxicity of whole abdominal radiation techniques, which were previously used, has limited the use of radiotherapy in the treatment of this disease. Novel techniques and understanding of differences between a response to radiation and a response to chemotherapy offer new possibilities of using both these method in combined treatment of ovarian cancer patients.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Smith JP, Rutledge FN, Delclos L: Postoperative treatment of early cancer of the ovary: a random trial between postoperative irradiation and chemotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 149–153.
2. Dembo AJ: The role of radiotherapy in ovarian cancer. *Bull Cancer* 1982; 69: 275–83.
3. Carey MS, Dembo AJ, Simm JE et al.: Testing the validity of a prognostic classification in patients with surgically optimal ovarian carcinoma: a 15-year review. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 24–35.
4. Thomas GM, Dembo AJ: Integrating radiation therapy into the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 1710–1718.
5. Chiara S, Conte P, Franzone P et al.: High-risk early-stage ovarian cancer. Randomized clinical trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 72–76.
6. Klaassen D, Shelley W, Starrevelde A et al.: Early stage ovarian cancer: a randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan, and intraperitoneal chronic phosphate: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group report. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1254–1263.

7. Sorbe B; Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group: Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 276–286.
8. Biete A, Valduvicio I, Rovirosa A et al.: Whole abdominal radiotherapy in ovarian cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2010; 15: 27–30.
9. Rochet N, Lindel K, Katayama S et al.: Intensity-modulated whole abdomen irradiation following adjuvant carboplatin/taxane chemotherapy for FIGO stage III ovarian cancer: four-year outcomes. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 582–589.
10. Brown AP, Jhingran A, Klopp AH et al.: Involved-field radiation therapy for locoregionally recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 300–305.
11. Albuquerque K, Patel M, Liotta M et al.: Long-term benefit of tumor volume-directed involved field radiation therapy in the management of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 655–660.
12. Yahara K, Ohguri T, Imada H et al.: Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54: 322–329.
13. Chundury A, Apicelli A, DeWees T et al.: Intensity modulated radiation therapy for recurrent ovarian cancer refractory to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 134–139.
14. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–318; discussion 318–321.
15. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al.: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1579–1584.
16. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H et al.: Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1572–1578.
17. Crittenden M, Kohrt H, Levy R et al.: Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25: 54–64.
18. Demaria S, Coleman CN, Formenti SC: Radiotherapy: changing the game in immunotherapy. *Trends Cancer* 2016; 2: 286–294.
19. Formenti SC: Is classical stereotactic radiotherapy the optimal partner for immunotherapy? *Oncology (Williston Park)* 2015; 29: 340, 347, 387.
20. Formenti SC, Demaria S: Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 256–265.
21. Shinohara ET, Maity A: Increasing sensitivity to radiotherapy and chemotherapy by using novel biological agents that alter the tumor microenvironment. *Curr Mol Med* 2009; 9: 1034–1045.
22. Reichert ZR, Wahl DR, Morgan MA: Translation of targeted radiation sensitizers into clinical trials. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 261–270.
23. Tuli R, Surmak AJ, Reyes J et al.: Radiosensitization of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo through poly (ADP-ribose) polymerase inhibition with ABT-888. *Transl Oncol* 2014; 7: 439–445.
24. Reiss KA, Herman JM, Zahurak M et al.: A Phase I study of veliparib (ABT-888) in combination with low-dose fractionated whole abdominal radiation therapy in patients with advanced solid malignancies and peritoneal carcinomatosis. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 68–76.