

Marta Biedka^{1,2}

Received: 10.03.2017

Accepted: 14.06.2017

Published: 31.08.2017

Realizacja powtórnej radioterapii u pacjentki z nawrotem w pochwie – opis przypadku

Repeated radiotherapy in a patient with a vaginal recurrence – a case report

¹ Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

² Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marta Biedka, Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 523 743 374, e-mail: martabiedka@tlen.pl

¹ Department of Oncology and Brachytherapy, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

² Department of Radiotherapy, Bydgoszcz Cancer Center, Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Marta Biedka, MD, PhD, Radiotherapy Ward I, Prof. Franciszek Łukaszczyk Oncology Center, I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 523 743 374, e-mail: martabiedka@tlen.pl

Streszczenie

Nawrót choroby może mieć charakter wznowy miejscowej w obszarze usuniętego guza (albo w samej macicy po radioterapii) bądź w najbliższym sąsiedztwie przez ciągłość szerzenia się procesu nowotworowego lub też przerzutu. U około 30% pacjentek nawrót jest bezobjawowy i rozpoznaje się go podczas rutynowych badań kontrolnych, u około 35–40% pierwszym objawem jest krwawienie z pochwy, a u 16% – dolegliwości bólowe w obszarze miednicy. Należy pamiętać, że pierwszym objawem nawrotu miejscowego mogą być zaburzenia mikcji. Do niedawna pacjentów z nawrotem w miejscu po uprzednim leczeniu promieniami nie kwalifikowano do powtórnej radioterapii, głównie ze względu na narządy krytyczne, a dokładniej – dawki, jakie zostały tam zdeponowane podczas pierwotnego leczenia. Obecnie dynamiczny rozwój nowych technik planowania i realizacji leczenia z wykorzystaniem zewnętrznej wiązki promieniowania pozwala w wybranych przypadkach na rozważenie powtórnej radioterapii danego obszaru. Jednak planowanie i realizacja takiego leczenia są trudne i żmudne, wymagają zastosowania wysokospecjalistycznych technik radioterapii oraz indywidualnego podejścia. W artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki z nawrotem choroby w kikucie pochwy po kompleksowym leczeniu i omówiono elementy, które należy uwzględnić w trakcie planowania i realizacji powtórnej radioterapii.

Słowa kluczowe: nawrót, powtórna radioterapia, planowanie, pochwa

Abstract

A recurrent disease may assume the form of a local relapse within the area of the removed tumor (or in the uterus after radiotherapy) or in the neighborhood through extension of the neoplastic process or metastasis. Recurrences are asymptomatic in approximately 30% of patients and diagnosed during a routine check-up. In 35–40% of patients, vaginal bleeding is the first symptom, whereas 16% of women complain about pelvic pain. It must be remembered that urinary disorders may also be the first manifestation of a local recurrence. Until recently, patients with recurrences in a previously irradiated site were not candidates for a repeated radiotherapy mainly because of organs at risk, and more precisely – because of the dose deposited in these organs during the primary treatment. Currently, the dynamic development of new planning and treatment techniques using external-beam radiation makes it possible to consider re-irradiation in selected cases. However, planning and conducting such a treatment is difficult and time-consuming. It requires highly specialized radiotherapy techniques and an individual approach. This article presents a patient with a disease recurrence in the vaginal stump after comprehensive treatment and discusses elements that need to be taken into consideration for repeated radiotherapy to be planned and conducted.

Keywords: recurrence, repeated radiotherapy, planning, vagina

WSTĘP

Nawrót choroby może mieć charakter wznowy miejscowej w obszarze usuniętego guza (albo w samej macicy po radioterapii) bądź w najbliższym sąsiedztwie przez ciągłość szerzenia się procesu nowotworowego lub też przerzutu⁽¹⁾. Po leczeniu wyłącznie chirurgicznym wznowy miejscowe najczęściej występują w pochwie, głównie w jej szczycie oraz 1/3 dolnej przedniej ściany ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Rozpoznanie może być trudne w przypadku podśluzówkowego nacieku i musi zostać potwierdzone badaniem histopatologicznym, w różnicowaniu należy zawsze uwzględnić pierwotny nowotwór pochwy. U około 30% pacjentek nawrót jest bezobjawowy i rozpoznaje się go podczas rutynowych badań kontrolnych, u około 35–40% pierwszym objawem jest krwawienie z pochwy, a u 16% – dolegliwości bólowe w obszarze miednicy; mogą też występować zaburzenia mikcji⁽²⁾.

Szczególnym problemem w leczeniu chorych z nowotworami narządu rodowego są wznowy w kikucie pochwy. Ocenia się, że u pacjentek leczonych wyłącznie chirurgicznie ryzyko ich wystąpienia może sięgać 15%, dlatego w zależności od stopnia zaawansowania u większości chorych stosuje się leczenie adiuwantowe⁽³⁾. Pooperacyjna radioterapia redukuje ryzyko wznów miejscowych z około 14–15% do 4%, ale go nie likwiduje. Późne powikłania występują u 22% pacjentek pooperacyjnie napromieniowanych – w porównaniu z 6% powikłań u tylko operowanych, z czego około 70% powikłań ma niewielki stopień nasilenia, G1⁽⁴⁾. Część autorów podkreśla, że w ośrodkach niestosujących pełnej, chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania – mimo pooperacyjnej radioterapii, nawet obiema metodami (teleterapia oraz brachyterapia) – stwierdza się od 5% do 7% wznów lokoregionalnych⁽⁴⁾.

OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletnia pacjentka trafiła do Centrum Onkologii w Bydgoszczy z podejrzeniem nawrotu choroby. W 2011 roku operowana z powodu raka trzonu macicy w stopniu T2N0M0 według klasyfikacji TNM, w badaniu histopatologicznym stwierdzono *adenocarcinoma* G1. Ze względu na stopień zaawansowania chora została zakwalifikowana do uzupełniającej teleterapii i brachyterapii dojamowej, w styczniu 2012 roku otrzymała 15 Gy w 2 frakcjach. W kwietniu 2012 roku rozpoczęła radioterapię uzupełniającą na łożę po narządzie i regionalne węzły chłonne w dawce całkowitej 45 Gy w 25 frakcjach.

Na początku 2016 roku u pacjentki pojawiły się dolegliwości w postaci uczucia przeszkody w pochwie (w okolicy okołocewkowej) i okresowego występowania krwawienia. Ze względu na podejrzenie wznowy okolicy przedsionka pochwy wykonano badania diagnostyczne. Na podstawie pobranych wycinków zmiany w badaniu histopatologicznym potwierdzono nawrót choroby: *adenocarcinoma endometrioides*. W rezonansie magnetycznym

INTRODUCTION

A recurrent disease may assume the form of a local relapse within the area of the removed tumor (or in the uterus after radiotherapy) or in the neighborhood through extension of the neoplastic process or metastasis⁽¹⁾. After surgery alone, local recurrences are typically located in the vagina, mainly in the cuff and 1/3 of the inferior anterior wall of the external urethral opening. In the case of submucosal infiltration, the diagnosis can be difficult and must be confirmed in histopathology. Differential diagnosis should include primary vaginal cancer. Recurrences are asymptomatic in approximately 30% of patients and diagnosed during a routine check-up. In 35–40% of patients, vaginal bleeding is the first symptom, whereas 16% of women complain about pelvic pain; micturition disorders can also develop⁽²⁾.

Recurrences of gynecologic cancers in the vaginal stump are a particular problem. It is estimated that in patients treated with surgery alone, the risk of such a recurrence may reach 15%. That is why, depending on the stage, most patients also receive adjuvant treatment⁽³⁾. Postoperative radiotherapy reduces the risk of local recurrences from approximately 14–15% to 4%, but does not eliminate it completely. Late complications are observed in 22% of women treated with adjuvant radiotherapy compared with 6% of patients treated with surgery alone, 70% of which are minor reactions (G1)⁽⁴⁾. Some authors emphasize that in centers where complete surgical staging is not conducted, locoregional recurrences are observed in 5–7% of cases despite postoperative radiotherapy, even with both methods (tele- and brachytherapy)⁽⁴⁾.

CASE PRESENTATION

A 61-year-old patient was admitted to the Bydgoszcz Cancer Center with a suspicion of cancer recurrence. She was operated for T2N0M0 endometrial cancer in 2011. Histopathology revealed G1 adenocarcinoma. Due to the stage of the disease, the patient was found eligible for adjuvant external beam radiotherapy and intracavitary brachytherapy. In January 2012, she received 2 fractions to a dose of 15 Gy. In April 2012, she began adjuvant radiotherapy in 25 fractions to the total dose of 45 Gy to the uterine bed and regional lymph nodes.

In the beginning of 2016, the patient developed symptoms in the form of a feeling of vaginal resistance (at the periurethral region) and periodic bleeding. Since a relapse in the vaginal opening was suspected, diagnostic tests were ordered. A histopathological examination of the collected samples confirmed the recurrence: *adenocarcinoma endometrioides*. Magnetic resonance imaging of the pelvis showed: in the vaginal vestibule between the vaginal and urethral openings, a polycyclic 40 × 30 mm region, enhancing upon contrast agent administration with features of diffusion restriction. It was suggestive of a tumor.

miednicy wykazano: w przedsionku pochwy, między pochwą a ujściem cewki moczowej policykliczny obszar wielkości około 40 × 30 mm, ulegający wzmocnieniu po podaniu kontrastu, z cechami ograniczenia dyfuzji, sugerujący obecność guza. Powiększonych węzłów chłonnych w zakresie miednicy i przestrzeni okołoaortalnej nie znaleziono.

Komisja interdyscyplinarna zakwalifikowała chorą do leczenia operacyjnego. Po odkażeniu sromu i pochwy uwidoczono we wziernikach i uchwyciono w kulociąg zmianę o charakterze wznowy, zlokalizowaną na przedniej ścianie pochwy w okolicy podcewkowej. Częściowo na tępo, częściowo na ostro, krok po kroku wypreparowano i usunięto guz średnicy około 3 cm. Z uwagi na penetrację guza na pęcherz moczowy – zabieg nieradykalny. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym opisano: fragment ściany pochwy z mikroogniskiem raka endometrioidalnego średnicy 0,5 mm, zmiana usunięta w całości. W badaniu immunohistochemicznym: CA-125 (–), CKAE1/AE3 (+), Ki-67 (+), 15–20% ogniskowo. Chora została zakwalifikowana do chemioterapii uzupełniającej (otrzymała 3 kursy według schematu TK: taksany + karboplatyna) oraz brachyterapii i radioterapii adiuwantowej. Po 3 cyklach leczenia systemowego pacjentka zgłaszała poprawę samopoczucia, ustąpiło uczucie przeszkody w okolicy okołocewkowej, a badanie kliniczne wskazywało na częściową remisję.

Przy przyjęciu do Zakładu Radioterapii w badaniu pochwy średniej długości, bez widocznego guza, palpacyjnie wyczuwalne drobne zgrubienie – regresja częściowa guza.

Ze względu na powtórny radioterapię omówiono z chorą ryzyko powikłań tego leczenia, zwłaszcza ze strony pęcherza, jelit i odbytnicy. Z uwagi na możliwe nakładanie się obszarów z poprzedniego leczenia poproszono fizyków o skopiowanie planów z 2012 roku (ryc. 1), wykonano fuzję i zlokalizowano obszary nakładające się u chorej, ponadto przeprowadzono badanie PET-CT (ryc. 2, 3). Wrysowano obszar do leczenia – całą pochwę z marginesem 1 cm i 0,5 cm – na ruchomość narządową i ruchomość ułożenia pacjenta; skierowano do Zakładu Fizyki Medycznej w celu realizacji planu (ryc. 4).

W związku z nakładaniem się obszarów poproszono o maksymalną ochronę narządów krytycznych. Przygotowano plany leczenia w technice 3D oraz IMRT. Ze względu na ochronę narządów krytycznych zaakceptowano plan terapii techniką IMRT, z codzienną kontrolą ułożenia chorego przy użyciu techniki IGRT (ryc. 5 A, 5 B, 6 A, 6 B). Zaplanowano i zrealizowano radioterapię radykalną techniką IMRT z wykorzystaniem promieniowania X o energii 15 MV, 6 MV na obszar wznowy z marginesem, z uwzględnieniem wcześniejszych obszarów poddanych radioterapii w DC 54 Gy w 30 frakcjach, po 1 frakcji dziennie. Tolerancja leczenia była dość dobra, nie obserwowano odczynów ze strony układu moczowego i pokarmowego wyższych niż II według klasyfikacji EORTC. Największe dolegliwości dotyczyły odczynu ze strony śluzówki pochwy – pod postacią obrzęku, uczucia pieczenia i bólu. Stosowano czopki

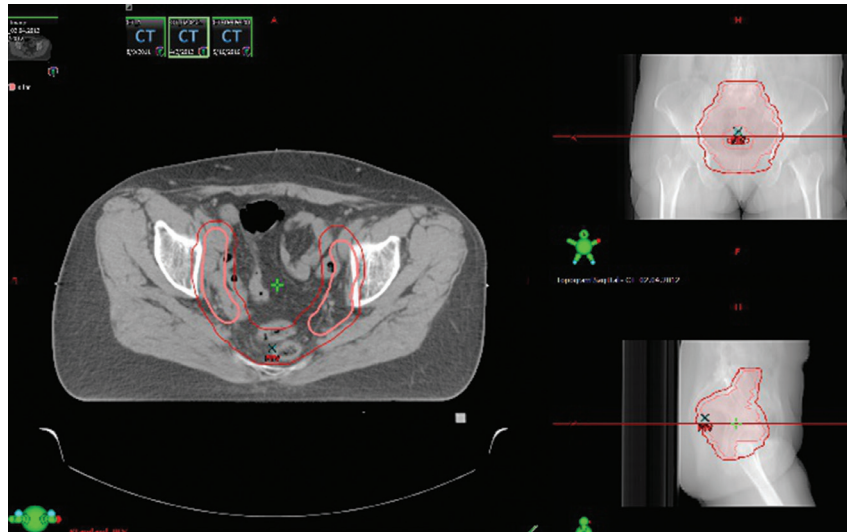
There were no enlarged lymph nodes within the pelvis and para-aortic space.

An interdisciplinary team deemed the patient eligible for surgery. After disinfection of the vulva and vagina, the lesion located on the anterior vaginal wall in the suburethral region was visualized in a speculum examination and grasped with forceps. Step by step, partly blunt and partly sharp dissection was performed, and the tumor measuring approximately 3 cm was excised. Due to the fact that the tumor penetrated onto the urinary bladder, the procedure was non-radical. The postoperative histopathological examination report stated: a fragment of the vaginal wall with a microfocus of endometrioid cancer measuring 0.5 mm; the lesion fully excised. The immunohistochemical test showed: CA-125 (–), CKAE1/AE3 (+), Ki-67 (+), 15–20% focally. Adjuvant chemotherapy (3 courses of the TC regimen: taxanes + carboplatin) as well as adjuvant brachytherapy and radiotherapy were ordered. After 3 chemotherapy cycles, the patient was feeling better, the vaginal resistance in the periurethral region disappeared and the clinical examination indicated partial remission.

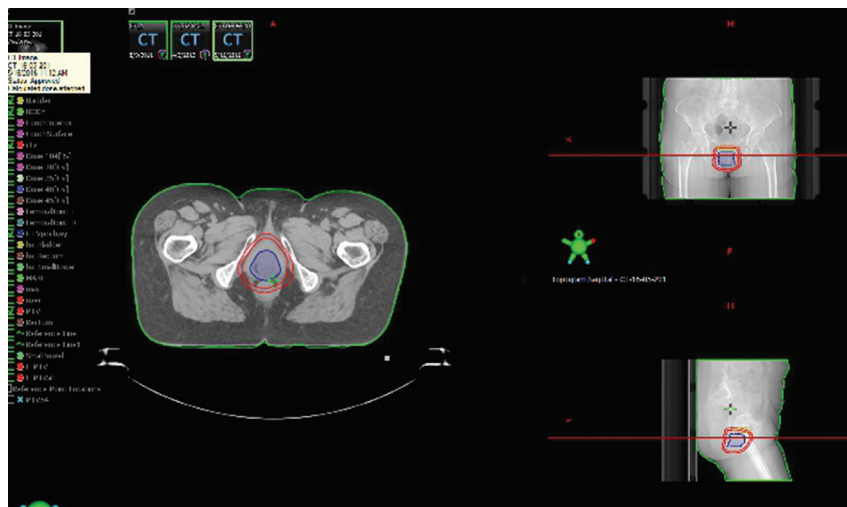
At admission to the Department of Radiotherapy, the vagina was of an average length with no visible tumor and with a palpable slight thickening – partial regression.

Due to the planned repeated radiotherapy, the risk of complications was discussed with the patient, particularly concerning the urinary bladder, bowel and rectum. Since areas from previous and current treatment could overlap, physics were asked to copy treatment plans from 2012 (Fig. 1). Subsequently, image fusion was performed and these regions were identified. Additionally, a PET-CT scan was performed (Figs. 2, 3). The area to be treated was contoured: the whole vagina with a 1 cm and 0.5 cm margin to account for organ motion and variable patient set-up. The patient was referred to the Department of Medical Physics for the planning of treatment (Fig. 4).

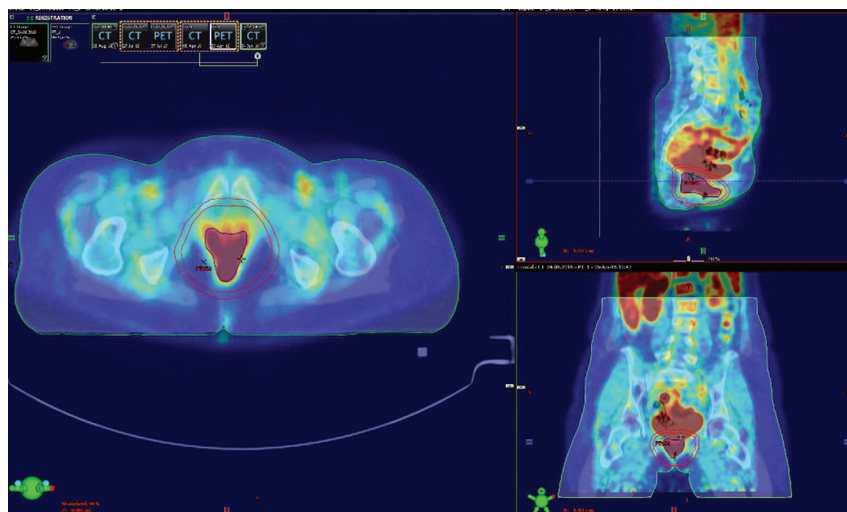
Due to overlapping regions, maximum protection of the organs at risk was requested. Treatment plans were prepared in 3D and IMRT technology. For protection of the organs at risk, the IMRT plan, with daily verification of patient set-up using IGRT, was accepted (Fig. 5 A, 5 B, 6 A, 6 B). Radical IMRT radiotherapy was planned and conducted, with X radiation energy of 15 MV, 6 MV to the area of the recurrence with a margin, taking into account earlier irradiated areas in DC, to 54 Gy in 30 fractions, 1 fraction daily. Treatment tolerance was relatively good. There were no urinary or gastrointestinal reactions more severe than EORTC grade II. The most severe reactions were those of the vaginal mucosa: edema, burning sensation and pain. The patient used vaginal suppositories with benzocaine, antibiotic and steroids, with very good effects. The whole planned dose was delivered; the patient's state did not change. The patient received interstitial brachytherapy with HDR 3D needle applicators, the total dose 6.0 Gy/reference isodose 85% in 1 fraction.



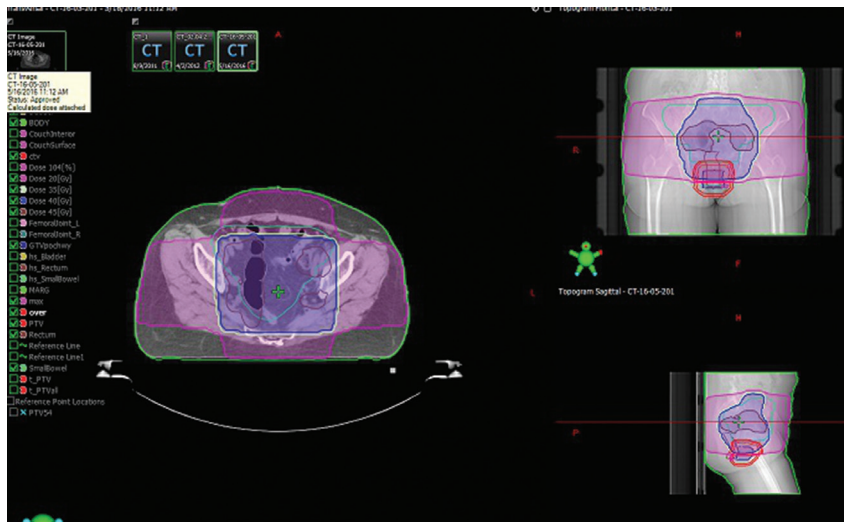
Ryc. 1. Obszar terapeutyczny z pierwotnej radioterapii
Fig. 1. Therapeutic area from the previous radiotherapy



Ryc. 2. Obszar terapeutyczny z powtórnej radioterapii
Fig. 2. Therapeutic area from the repeated radiotherapy

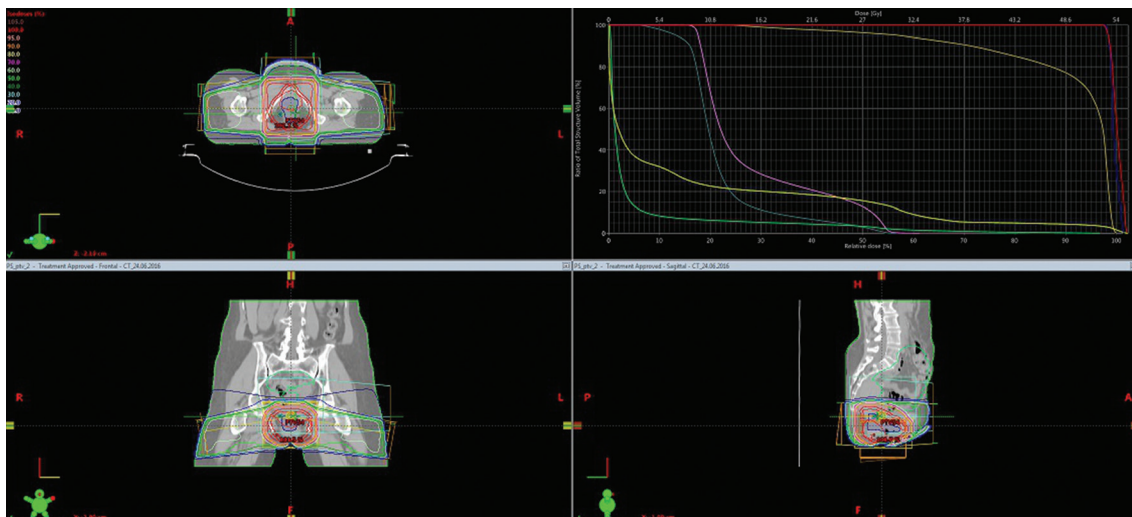


Ryc. 3. Fuzja PET-CT – planowanie leczenia nawrotu w pochwie u chorej z rakiem trzonu macicy
Fig. 3. PET-CT fusion – planned treatment for a vaginal recurrence in a patient with endometrial cancer



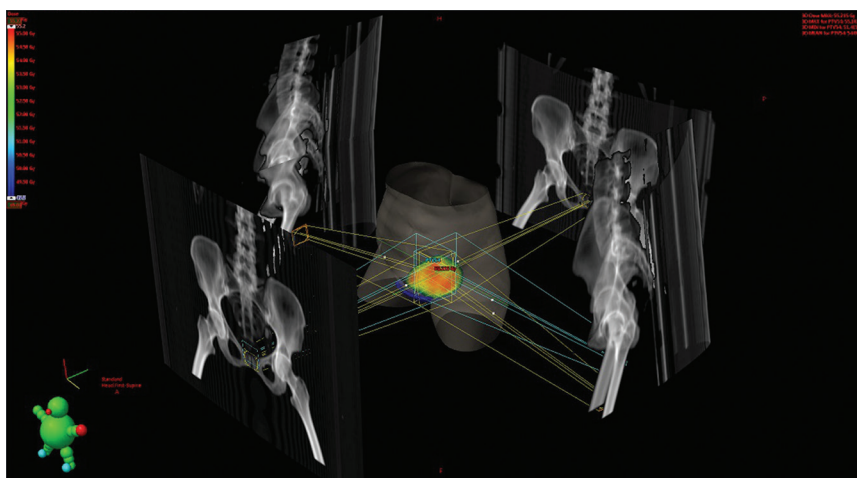
Ryc. 4. Obszary nakładania się dawek na narządy krytyczne z obu protokołów napromieniania (kolor różowy – DC 10 Gy, kolor granatowy – DC 40 Gy)

Fig. 4. Areas of overlapping radiation doses to organs at risk from both irradiation protocols (pink – DC 10 Gy, navy blue – DC 40 Gy)



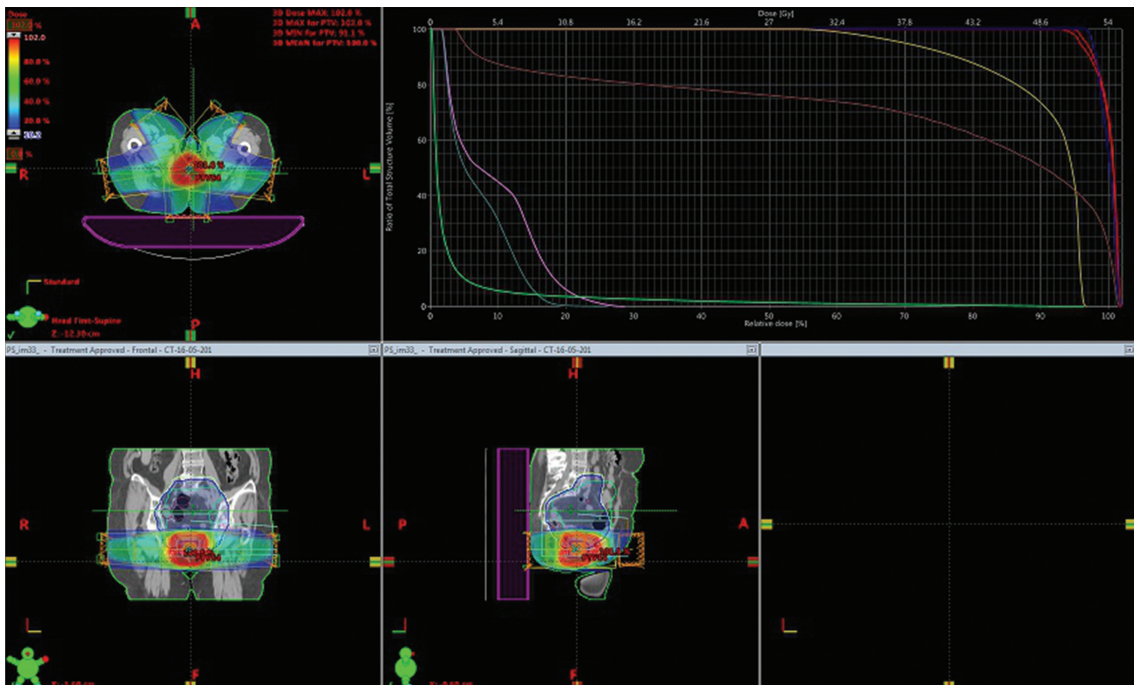
Ryc. 5 A. Planowanie powtórnej radioterapii 3D – rozkład izodoz, układ wiązek, histogram

Fig. 5 A. Planning of the repeated 3D radiotherapy – isodose distribution, beam arrangement, histogram

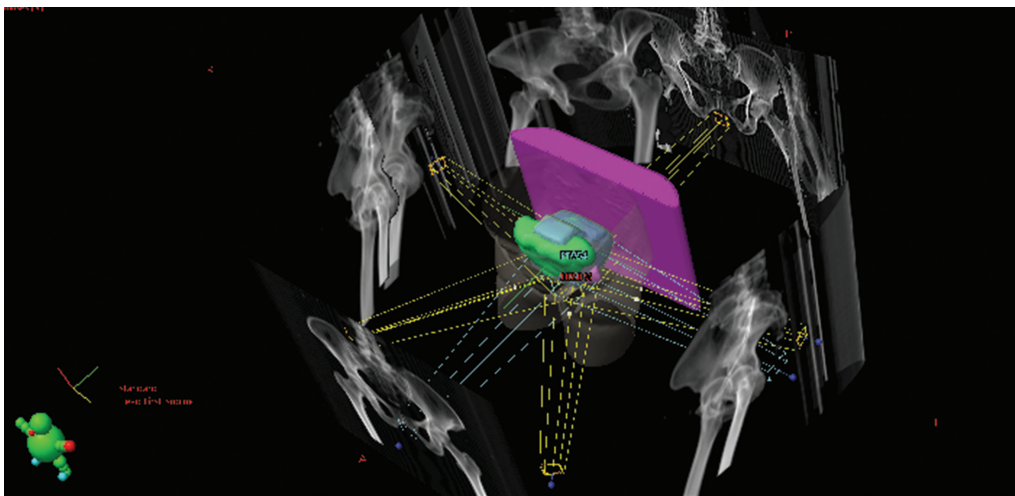


Ryc. 5 B. Rzut układu wiązek 3D, technika w odniesieniu do anatomii topograficznej pacjentki

Fig. 5 B. 3D beam arrangement, a technique in relation to the topographic anatomy of the patient



Ryc. 6 A. Planowanie powtórnej radioterapii IMRT – rozkład izodoz, układ wiązek, histogram
 Fig. 6 A. Planning of the repeated IMRT radiotherapy – isodose distribution, beam arrangement, histogram



Ryc. 6 B. Rzut układu wiązek techniką IMRT w odniesieniu do anatomii topograficznej pacjentki
 Fig. 6 B. Beam arrangement, IMRT technique in relation to the topographic anatomy of the patient

dopochwowo z anestezją, antybiotykiem i steroidami, z bardzo dobrym efektem. Podano całą zaplanowaną dawkę leczenia, stan chorej nie uległ zmianie. Pacjentka otrzymała brachyterapię śródtkankową z wykorzystaniem przewodnic igłowych HDR 3D, dawka całkowita 6,0 Gy/izodoza ref. 85% w 1 frakcji.

W badaniu kontrolnym po leczeniu: pochwa krótka, szeroka, opadanie ścian pochwy. Całkowita regresja kliniczna zmiany. Przymacicza wolne. Obecnie chora pozostaje pod opieką poradni ginekologicznej i radioterapeutycznej. W badaniach obrazowych, w tym w rezonansie magnetycznym miednicy z kontrastem: brak cech wznowy, całkowita remisja.

The follow-up examination revealed the short, broad vagina and vaginal wall descent, complete regression of the tumor and clear parametria. Currently, the patient is treated in a gynecologic and radiotherapeutic clinic. Imaging, including contrast-enhanced pelvic magnetic resonance imaging, shows no signs of relapse; complete remission.

DISCUSSION

Disease recurrences are the greatest challenge for oncologists. These are situations in which standard procedures fail and prior therapy has significantly limited the

OMÓWIENIE PROBLEMU KLINICZNEGO

Największym wyzwaniem w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury okazały się nieskuteczne, a przeprowadzona terapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. Do niedawna pacjentów z nawrotem w miejscu po poprzednim leczeniu promieniami nie kwalifikowano do powtórnej radioterapii, głównie ze względu na dawki zdeponowane dla narządów krytycznych.

Nawroty miejscowe po radioterapii najczęściej dotyczą macicy. Ich rozpoznanie może być utrudnione, zwłaszcza po długim bezobjawowym okresie, ponieważ nierzadko dochodzi do zarośnięcia kanału szyjki i/lub pochwy, uniemożliwiającego wykonanie abrazyj diagnostycznej. Po histopatologicznej weryfikacji rozpoznania wznowy należy zastanowić się nad możliwościami leczenia chirurgicznego⁽¹⁾.

U pacjentów, u których guz jest nieresekcyjny lub zabieg spowodowałby poważne okaleczenie, powinno się rozważyć powtórny radioterapię^(5,6). Kwalifikacja do tego leczenia powinna być ostrożna, uwzględniać rokowanie i odsetek późnych powikłań. Jeżeli leczenie promieniami nie jest możliwe, głównie z uwagi na duże ryzyko powikłań, pozostaje leczenie systemowe⁽¹⁾.

Obecnie dynamiczny rozwój nowych technik planowania i realizacji leczenia z wykorzystaniem zewnętrznej wiązki promieniowania pozwala w wybranych przypadkach na rozważenie powtórnej radioterapii tego samego obszaru⁽⁷⁾. Jednak planowanie i realizacja takiego leczenia są trudne i żmudne, wymagają zastosowania wysokospecjalistycznych technik radioterapii oraz indywidualnego podejścia (tab. 1, 2).

Przed rozpoczęciem planowania radioterapii trzeba wziąć pod uwagę wiele istotnych czynników:

1. Przede wszystkim należy ocenić czas, jaki minął od wcześniejszej radioterapii. Jeżeli ten czas jest krótki, próbuje się go wydłużyć poprzez stosowanie innych form terapii, np. leczenia systemowego i/lub samodzielnej brachyterapii.

1. Ograniczona wielkość guza <i>1. Limited tumor size</i>
2. Względnie długi czas od poprzedniego napromieniania (odpowiedni – choć arbitralny – minimalny okres to 1 rok) <i>2. Relatively long time from previous radiotherapy (an appropriate, but arbitrary, period is 1 year)</i>
3. Dobry stan ogólny <i>3. Good overall state</i>
4. Brak na skórze lub w tkance podskórnej w obszarze napromienianym uszkodzeń w postaci zwłóknień, zaników lub teleangiektazji, spowodowanych poprzednią radioterapią <i>4. No damage of the skin or subcutaneous tissue in the irradiated area in the form of fibrosis, atrophy or telangiectasia caused by radiotherapy</i>

Tab. 1. Kryteria kwalifikacji chorych do powtórnej radioterapii
 Tab. 1. Classification criteria for repeated radiotherapy

possibility of its re-use. Until recently, patients with recurrences in a previously irradiated site were not deemed eligible for a re-irradiation mainly because of dose deposition in organs at risk.

Local recurrences after radiotherapy are usually located in the uterus. Their detection might be difficult, particularly after a long asymptomatic period, since the cervical canal and/or vagina are frequently fused, thus rendering diagnostic abrasion impossible. After histopathological verification of a relapse, one should consider surgery⁽¹⁾.

Patients with non-resectable tumors or in whom surgery would lead to severe mutilation, repeated radiotherapy should be considered^(5,6). Selection of candidates for this treatment should be careful and include prognosis and the rate of late complications. If irradiation is impossible, mainly due to a high risk of complications, systemic treatment is the remaining option⁽¹⁾.

Currently, the dynamic development of new planning and treatment techniques using external-beam radiation enables re-irradiation of the same area in selected patients⁽⁷⁾. However, planning and conducting such

1. Czas od pierwotnej radioterapii <i>1. Time from previous radiotherapy</i>
2. System planowania zastosowany podczas pierwotnej radioterapii <i>2. Planning system employed for previous radiotherapy</i>
3. Rodzaj aparatu terapeutycznego <i>3. Type of therapeutic equipment</i>
4. Fuzja obrazów z pierwotnego i aktualnego planowania radioterapii <i>4. Fusion of images from previous and current radiotherapy planning</i>
5. Ocena nakładania się obszarów <i>5. Assessment of overlapping areas</i>
6. Wykorzystanie wysokospecjalistycznych technik planowania i realizacji leczenia <i>6. Usage of highly specialized planning and treatment techniques</i>
7. Dobór dawki całkowitej i frakcyjnej powtórnej radioterapii <i>7. Total and fractionated dose selection for repeated radiotherapy</i>
8. Wybór postępowania: leczenie samodzielne czy skojarzone <i>8. Selection of treatment: alone or combined</i>
9. Analiza efektów ubocznych pierwotnego leczenia <i>9. Analysis of adverse reactions after previous treatment</i>
10. Ocena ryzyka odczynów popromiennych i powikłań powtórnej radioterapii <i>10. Evaluation of the risk of radiation reactions and complications of repeated radiotherapy</i>
11. Intensywny monitoring i leczenie ostrych odczynów popromiennych <i>11. Intensive monitoring and treatment of radiation reactions</i>
12. Ścisła kontrola po leczeniu i leczenie późnych odczynów popromiennych <i>12. Close surveillance after treatment and managing late radiation reactions</i>

Tab. 2. Elementy, które należy uwzględnić podczas planowania i realizacji powtórnej radioterapii
 Tab. 2. Elements to consider during planning and conducting repeated radiotherapy

Zgodnie z przesłankami radiobiologicznymi można ustalić – na podstawie wzorów stosowanych w radiobiologii – jaka dawka uległa tzw. zapomnieniu. Niemniej jednak zawsze należy pamiętać o zmiennościach osobniczych, dlatego informacje na temat poprzedniego leczenia oraz wystąpienia objawów ubocznych ze strony narządów krytycznych (czy były to ostre, czy późne efekty popromienne i jakiego narządu dotyczyły) mogą wpłynąć na decyzję o kwalifikacji do tej formy leczenia⁽⁸⁾.

2. W przypadku chorych z długim odstępem od pierwotnej radioterapii trzeba ustalić, jaki system planowania został poprzednio wykorzystany (metoda 2D bez użycia tomografii do planowania leczenia, stosowana we wcześniejszych latach, czy technika 3D).

W napromienianiu konformalnym 3D (*3-dimensional*) celem jest podanie wysokiej dawki promieniowania na obszar guza przy minimalizacji napromieniania tkanek zdrowych. Ważny warunek skutecznego leczenia napromienianiem stanowi uzyskiwanie wysokiej jednorodności rozkładu dawki w obszarze napromienianym, czyli minimalizacja napromieniania niewielkiej objętości bardzo wysoką dawką (gorące punkty, *hot spots*), jak również objętości niedopromienionych (zimne punkty, *cold spots*). Przypadkowo występujące gorące punkty nie zwiększają w istotny sposób prawdopodobieństwa zniszczenia guza, ponieważ wyższa dawka dotyczy jedynie ograniczonej części (objętości) guza. Z kolei zimne punkty – „niedodawkowanie” – skutkują pozostawieniem komórek klonogennych guza, co nieuchronnie prowadzi do wznowy lub rozsiewu nowotworu. Rozkład izodoz obliczony w trakcie planowania 3D dostarcza znacznie więcej informacji niż technika 2D. W technice 3D przy obliczaniu dawki bierze się pod uwagę kształt pola i powierzchnie konturu w obrębie całej napromienianej objętości oraz wzajemne położenie guza i narządów krytycznych. W technice 2D wiele gorących punktów nie zostaje wykrytych, ponieważ znajdują się poza pojedynczym przekrojem obliczonego planu leczenia. Kolejne istotne ograniczenie techniki 2D stanowi fakt, że planowanie dotyczy jednej płaszczyzny (*coplanar*). W technice 3D osie napromienianych pól mogą przebiegać pod różnymi kątami i w różnych płaszczyznach (*non-coplanar*)⁽⁹⁾.

Najczęściej stosowane standardowe techniki napromieniania 2D to techniki dwóch wiązek przeciwległych – przedniej i tylnej – oraz technika bloku (*box technique*), a więc czterech wiązek skrzyżowanych: przedniej, tylnej i dwóch bocznych, przeciwstawnych. Obszar napromieniany obejmował teren miednicy mniejszej z marginesem 1,5–2 cm do boku od brzegu miednicy (kresy granicznej), górną granicą do poziomu L4–L5 lub L5–S1 i dolną do dolnego poziomu spojenia łonowego, tak by w obszarze napromienianym znalazły się zarówno węzły chłonne biodrowe wspólne, jak i pochwa. Wiązki boczne sięgały do przodu spojenia łonowego, co zapewniało napromienianie węzłów chłonnych biodrowych

a treatment is difficult and time-consuming. It requires highly specialized radiotherapy techniques and an individual approach (Tabs. 1, 2).

Prior to radiotherapy planning, one must consider a number of significant factors:

1. The first aspect that requires consideration is time that passed from the previous radiotherapy. If it is short, one may try to prolong it by using other forms of therapy, e.g. systemic treatment and/or brachytherapy alone. Based on formulas used in radiobiology, it is possible to determine what dose has become “forgotten.” However, individual variability must always be borne in mind. That is why data from the previous treatment and adverse effects concerning organs at risk (were they acute or late radiation reactions? which organs were involved?) may have an impact on the selection of this treatment method⁽⁸⁾.
2. If a lot of time has passed from primary radiotherapy, it must be determined what planning system was used previously (a 2D method without tomography, which used to be applied, or a 3D technique).

In 3-dimensional conformal radiotherapy, the main aim is to deliver a high radiation dose to the tumor volume with minimal irradiation of healthy tissues. For radiotherapy to be effective, it is necessary to obtain high dose distribution homogeneity in the irradiated area. This means minimization of hot and cold spots. Incidental hot spots do not increase tumor obliteration significantly since a higher dose concerns only a limited tumor area (volume). Cold spots, i.e. under-irradiated areas, on the other hand, result in the sparing of clonogenic cancerous cells, which inevitably leads to relapse or dissemination. The isodose distribution determined during 3D planning delivers much more information than a 2D technique. In the 3D technique, doses are calculated by considering the field shape and contour surfaces within the entire irradiated volume as well as reciprocal location of the tumor and organs at risk. In the 2D technology, numerous hot spots are overlooked since they are located beyond the single section of the determined treatment plan. Another significant limitation of the 2D technology is the fact that planning concerns only one plane (*coplanar*). As for the 3D technology, the axes of irradiated fields can run at various angles and in various planes (*non-coplanar*)⁽⁹⁾.

The most common standard 2D radiation techniques include the technique of two opposed fields (posterior and anterior) and the four-field box technique (four crossing fields: opposed anterior, posterior and two lateral). The irradiated area encompasses the pelvis minor with a 1.5–2 cm lateral margin from the pelvic brim (*linea terminalis*), superior margin from L4–L5 or L5–S1 levels and inferior margin from the inferior level of the pubic symphysis, so that the irradiated area includes the common iliac lymph nodes and the vagina. The lateral fields reach the anterior pubic symphysis,

zewnątrznych. W przypadku konieczności napromieniania terenu węzłów chłonnych pachwinowych i udowych, aby uniknąć podania zbyt wysokiej dawki na szyjki kości udowej, stosowało się kilka specjalnych technik napromieniania. Najczęstsze z nich to: użycie różnej wagi dawek promieniowania dla wiązki przedniej i tylnej (np. 2:1), kojarzenie wiązek fotonów o różnej energii (4–6 MeV AP i 15–19 MeV PA), użycie jednakowej wagi dawek, ale z zastosowaniem osłony środkowej części pola przedniego i małych wiązek AP fotonowych lub elektronowych na sam obszar węzłów chłonnych pachwinowo-udowych⁽¹⁰⁾.

W trakcie leczenia 3D kolimator wielolistkowy, głowica aparatu, a nawet stół terapeutyczny mogą być w ciągłym ruchu względem siebie. Umożliwia to odpowiednio szybki i dokładny dobór czasów napromieniania dla poszczególnych pól wlotowych, ich kierunku oraz wielkości i rozkładu zadanej energii promieniowania. Bardziej zaawansowaną techniką jest radioterapia z modulacją intensywności dawki wiązką intensywnie modulowaną (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT). W tym przypadku wykorzystuje się tzw. odwrócone planowanie. Skomplikowany algorytm obliczeniowy 3D w połączeniu z możliwością uzyskania dowolnego kształtu przekroju wiązki dzięki MLC razem z modulowaniem jej intensywności pozwoliły na „wyrzeźbienie” kształtu i dawki deponowanej w obszarach tarczowych z maksymalnym oszczędzeniem narządów krytycznych^(9,10).

3. Rodzaj aparatu terapeutycznego wykorzystanego podczas pierwotnego leczenia. W teleradioterapii stosuje się promieniowanie γ , elektronowe oraz fotonowe uzyskiwane z przyspieszaczy liniowych; preferowane jest to ostatnie, szczególnie wysokoenergetyczne. We wcześniejszych latach leczenie odbywało się w innych systemach do planowania radioterapii. Tu też nastąpił rozwój i aktualnie planowanie jest bardziej precyzyjne: można dokładnie ocenić dawkę zdeponowaną w obszarze tarczowym i organach ryzyka oraz częściowo wpłynąć na ich lokalizację, tak aby nie wypadły one w obszarach newralgicznych⁽¹¹⁾. W systemie 2D można było tylko oceniać, na jakiej głębokości pod skórą znajdują się takie obszary, bez wiedzy o ich lokalizacji względem obszarów ryzyka⁽¹²⁾. Ponadto energia generowana przez aparaty terapeutyczne ulegała zdeponowaniu na różnych głębokościach w zależności od jej mocy. W aparatach rentgenowskich większość promieniowania ulegała odbiciu i rozproszeniu na ciele chorego, by zacząć penetrować około 0,5 cm pod skórę przy użyciu aparatów kobaltowych i do głębszych partii ciała wraz z wprowadzaniem wysokoenergetycznych aparatów terapeutycznych. W sytuacji, gdy mieliśmy do czynienia ze znaczną różnicą w przekrojach w obrębie planowanej objętości (klatka piersiowa, rejon głowy i szyi, jama brzuszna), rozkład dawki ulegał znacznemu zróżnicowaniu w napromienianej objętości, zwłaszcza przy zastosowaniu niskoenergetycznego promieniowania.

which assures irradiation of the external iliac lymph nodes. If irradiation of the inguinal and femoral lymph nodes is needed, several special irradiation techniques are employed to avoid too high doses to the neck of the femur. The most common include: different radiation doses for anterior and posterior beams (e.g. 2:1), combining photon beams of various energy (4–6 MeV AP and 15–19 MeV PA), using identical beam weights but with shielding the middle part of the anterior field and small AP photon or electron doses only to the inguino-femoral lymph nodes⁽¹⁰⁾.

During 3D treatment, the multileaf collimator, apparatus head and even the radiotherapy table can be in constant motion in relation to one another. This enables rapid and accurate selection of irradiation time for individual entrance fields, their direction as well as size and distribution of the set radiation energy. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a more advanced technique. In this case, so-called inverse planning is used. A complex 3D calculation algorithm in combination with the possibility to obtain any shape of a beam section thanks to MLC as well as intensity modulation allow to “carve” the shape and dose deposited in target volumes with maximum preservation of organs at risk^(9,10).

3. The type of therapeutic equipment used for primary treatment. Teleradiotherapy utilizes γ , electron and photon radiation derived from linear accelerators. Photon beam radiation, particularly high-energy one, is preferred. In the past, the treatment was conducted using different radiotherapy planning systems. This has changed as well and currently, treatment planning is more precise: one can accurately assess dose deposition in the target volume and organs at risk, and partially influence their location so that they do not fall into critical regions⁽¹¹⁾. The 2D technology only allowed for the assessment of the depth under the skin at which such areas would be located with no knowledge about their position in relation to regions at risk⁽¹²⁾. Furthermore, energy generated by radiotherapy devices is deposited at various depths depending on its power. In X-ray devices, most radiation is refracted and scattered on the patient’s body. Cobalt devices enable penetration to approximately 0.5 cm under the skin, while high-energy therapeutic equipment allows its penetration to deeper levels. In the situation when we had to deal with considerable differences in sections within the planning target volume (chest, head and neck region, abdomen), dose distribution in the irradiated volume was heterogeneous, particularly when using low-energy radiation.
4. Determination of overlapping areas to be re-irradiated and the usage of highly specialized planning and therapeutic procedures. If the previous planning was conducted in the 3D system and the systems are compatible, one should perform

4. Ustalenie nakładających się obszarów poddanych powtórnemu napromienianiu i stosowanie wyspospecjalistycznych procedur planowania i realizacji leczenia. Jeżeli poprzednie planowanie odbywało się w systemie 3D i systemy są kompatybilne, należy wykonać fuzję np. obu tomografii oraz po wrysowaniu obszarów terapeutycznych i organów ryzyka zlokalizować/ustalić obszary nakładające się. Taka analiza pozwala na obniżenie dawki w miejscach nakładania się dawki i/lub ustalenie najbardziej newralgicznych obszarów, gdzie można się starać nie generować obszarów przedawkowania (*hot spots*), ponadto może wskazać narząd, w którym będzie zdeponowana wysoka i/lub przekroczone dawka, co będzie się wiązało z dużym ryzykiem powikłań popromiennych. U chorych z nakładającymi się obszarami tylko zastosowanie wyspospecjalistycznych technik planowania pozwala na przeprowadzenie powtórnej radioterapii przy akceptowalnym stopniu toksyczności. Przykładem może być 48-letnia chora z nawrotem w narządzie rodym, po radioterapii przebytej cztery lata wcześniej, operowana z powodu perforacji jelita. Po analizie poprzedniego leczenia i nakładających się obszarów terapeutycznych okazało się, że dawka dla jelit jest przekroczone. Pacjentka została poinformowana o wysokim ryzyku perforacji jelit i proponowanym postępowaniu w przypadku ponownego jego wystąpienia, pomimo tego wyraziła zgodę na leczenie. Zaplanowano radioterapię techniką IMRT, aby maksymalnie ograniczyć dawkę zdeponowaną w obszarze jelit, podano 54 Gy w 30 frakcjach na obszar wznowy z marginesem. Osiem tygodni po zakończeniu radioterapii doszło do ponownej perforacji jelit, w trybie pilnym założono kolostomię. Od zakończenia leczenia upłynęło sześć miesięcy – uzyskano całkowitą remisję, bez innych efektów ubocznych terapii. Radioterapia sterowana obrazem (*image-guided radiotherapy*, IGRT) odgrywa ważną rolę w nowoczesnej radioterapii. Jest szczególnie przydatna w trudnych lokalizacjach, gdy występuje duża ruchomość narządowa, lub w przypadku trudnego leczenia, np. u pacjentów poddanych powtórnej radioterapii⁽¹³⁾. Technika OBI (*on-board image*) pozwala na uzyskanie cyfrowych obrazów radiologicznych bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia z wiązki promieniowania i wykonanie przesunięć stołu w celu dostosowania ułożenia chorego do planowanego obszaru leczenia. Ponadto dokładne ułożenie pacjenta pozwala na zmniejszenie marginesów dodawanych do zdefiniowanych w planach leczenia struktur anatomicznych, związanych z poprawnością ułożenia. Wpływa to na ograniczenie dawki i/lub objętości napromienianych struktur krytycznych, a co za tym idzie – zmniejsza uszkodzenia popromienne, poprawia komfort i tolerancję leczenia, co jest bardzo ważne w powtórnej radioterapii⁽¹³⁾.
5. Wybór metod leczenia – radioterapia samodzielna lub skojarzona. Przy kwalifikacji do powtórnej radioterapii należy rozważyć formę leczenia: czy są przesłanki do terapii samodzielnej (samodzielna brachyterapia,

a fusion, e.g. of both tomography images, and identify/determine overlapping regions after contouring therapeutic volumes and organs at risk. This analysis enables one to lower doses at sites of an overlap and/or determine the most critical regions where one might try to avoid hot spots. Moreover, it can indicate an organ in which the absorbed dose will be high and/or exceeded, which might lead to a high risk of radiation complications. Only highly specialized planning technologies make re-radiation with acceptable toxicity possible in patients with overlapping areas.

A 48-year-old patient with a gynecologic cancer relapse after radiotherapy conducted four years before and surgery for bowel perforation might be an example. After an analysis of the previous treatment and overlapping therapeutic areas, it turned out that the dose for the bowels was exceeded. The patient was informed about the risk of bowel perforation and the proposed management in the case of its re-occurrence. Despite this, the patient gave her consent to treatment. IMRT was planned in order to maximally reduce the dose absorbed in the bowel. The patient received 54 Gy in 30 fraction to the recurrent tumor with a margin. Eight weeks after radiotherapy, bowel perforation occurred again, and emergency colostomy was performed. Since then (six months ago), the patient has been in complete remission with no other adverse reactions.

Image-guided radiotherapy (IGRT) plays a significant role in modern radiotherapy. It is particularly useful in difficult sites with considerable organ mobility or in “difficult” patients, e.g. those undergoing repeated radiotherapy⁽¹³⁾. The on-board image (OBI) technique provides digital radiological images directly before radiotherapy from a radiation beam and makes it possible to shift the radiotherapy table to adjust the patient set-up to the planning target volume. Moreover, precise patient positioning helps reduce set-up accuracy-related margins that are added to anatomic structures defined in treatment plans. This has an effect on dose restriction and/or limitation of volumes of irradiated structures at risk, which entails lower radiation-induced damage and improves treatment comfort and tolerance, i.e. very important aspects in re-irradiation⁽¹³⁾.

5. Treatment method selection – radiotherapy alone or combined. When evaluating the eligibility of a patient for repeated radiotherapy one must consider if there are indications for radiotherapy alone (brachytherapy alone or teletherapy alone) or combined therapy (brachytherapy with teletherapy and/or surgical and/or systemic treatment).

In patients with recurrences, the aim of the therapy is to achieve the best possible response with minimal adverse effects. That is why such patients are usually subject to various therapies. If possible, patients undergo surgical treatment, but it is relatively frequently associated with pelvic exenteration⁽¹⁴⁾. Because this is a major procedure

samodzielną teleterapią), czy też do terapii skojarzonej (brachyterapia z teleterapią i/lub w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym i/lub systemowym).

U pacjentów z nawrotem choroby zawsze dąży się do uzyskania najlepszej możliwej odpowiedzi z jak najmniejszymi efektami ubocznymi, dlatego najczęściej poddaje się ich różnym terapiom. Jeżeli jest to możliwe, chore są kwalifikowane do zabiegu resekcji nawrotu, choć nierzadko wiąże się to z wytrzewieniem miednicy⁽¹⁴⁾. Ponieważ jest to rozległy zabieg, obarczony dużym ryzykiem powikłań, częściej wykonuje się miejscowe wycięcie z uzupełniającą radioterapią w skojarzeniu z brachyterapią. Jeżeli czas nawrotu od radioterapii jest krótki, próbuje się łączyć zabieg wycięcia guza z brachyterapią. Należy jednak pamiętać, że takie postępowanie może być niewystarczające i może dochodzić do kolejnych nawrotów, ponieważ efekt brachyterapii dotyczy małego napromienianego obszaru. Pacjentki wymagają więc ścisłej obserwacji, a w kolejnym etapie może być konieczne powtórzenie brachyterapii i/lub radioterapii.

Przykładem jest 52-letnia chora z 1,5-centymetrowym nawrotem na tylnej ścianie pochwy, po radioterapii przebytej trzy lata wcześniej. Chorą poddano brachyterapii śródtkankowej w dawce 15 Gy w dwóch frakcjach, wskutek czego uzyskano całkowitą odpowiedź. Po roku ponownie doszło do nawrotu choroby w tym samym miejscu. Powtórzona procedura brachyterapii przyniosła dobre efekty na około sześć miesięcy, co sugerowało, że istnieje obszar nawrotu, który nie jest objęty napromienianiem w trakcie brachyterapii i generuje kolejne nawroty. W badaniu rezonansu magnetycznego wykazano 1-centymetrowy nawrót na tylnej ścianie pochwy, ale nie można było wykluczyć naciekania na przednią ścianę odbytnicy, w związku z czym chora została zakwalifikowana do uzupełniającej radioterapii w dawce całkowitej 54 Gy w 30 frakcjach na obszar wznowy wraz z objęciem przedniej ściany odbytnicy z marginesem. Chora została poinformowana o wysokim ryzyku wystąpienia przetoki ze względu na lokalizację zmiany, jak również przebytej i aktualne leczenie, jednak wyraziła zgodę na proponowaną terapię. Zaplanowano i podano całą dawkę leczenia z akceptowalnym stopniem odczynów popromiennych. Uzyskano całkowitą remisję. Od zakończenia leczenia minęło osiem miesięcy, w badaniach klinicznych i obrazowych nie stwierdza się cech nawrotu.

6. Wybór dawki frakcyjnej i całkowitej. Pełna dawka powtórnej radioterapii jest możliwa do zastosowania z akceptowalnym odsetkiem toksyczności leczenia. Podkreślić należy, że jedyna szansa na osiągnięcie lokoregionalnej kontroli wynika z możliwości podania pełnej dawki, podobnej do dawki wymaganej dla guza pierwotnego. Stosowanie niskiej dawki, zwykle aby uniknąć komplikacji, zapewnia efekt jedynie paliatywny⁽⁸⁾. Tak więc u chorych kwalifikujących się do powtórnej radioterapii trzeba podać zbliżoną dawkę jak podczas pierwotnego leczenia, z tą różnicą, że codzienne

with a high risk of complications, local resection with adjuvant radiotherapy combined with brachytherapy is more often applied. If the time from previous radiotherapy to relapse is short, it is attempted to combine tumor resection with brachytherapy. It should be remembered, however, that this management might not be sufficient and might not prevent further recurrences since brachytherapy effects concern a small irradiated region. Such patients require close surveillance, and brachytherapy and/or radiotherapy may need to be repeated as the next stage of treatment.

A 52-year-old patient with a 1.5 cm recurrence in the posterior vaginal wall who had undergone radiotherapy three years before can serve as an example. The patient underwent interstitial brachytherapy to the dose of 15 Gy in two fractions, which resulted in complete response. After a year, the patient developed a relapse in the same site. Repeated brachytherapy brought good effects for approximately six months, which suggested that the area of recurrence that remained unirradiated during brachytherapy generated subsequent recurrences. Magnetic resonance imaging showed a 1 cm recurrence in the posterior vaginal wall, but its infiltration to the anterior rectum wall could not be excluded. That is why the patient was deemed eligible for adjuvant radiotherapy in 30 fractions to the total dose of 54 Gy to the site of the recurrence, encompassing the anterior rectum wall with a margin. The patient was informed about a high risk of a fistula due to the site of the lesion as well as previous and ongoing treatment. Nevertheless, she gave her consent to repeated therapy. The whole dose was planned and delivered with an acceptable grade of radiation reactions. Complete remission was obtained. The treatment ended eight months ago, and there are no signs of a recurrence in both clinical and imaging examinations.

6. Selection of a fractionated and total dose. A total radiation dose can be delivered with acceptable treatment toxicity. It must be underlined, however, that the only chance for locoregional control is to deliver the total dose, similar to that administered to the primary tumor. The usage of a low dose to avoid complications gives merely a palliative effect⁽⁸⁾. Therefore, patients deemed eligible for re-irradiation should be administered a dose that is similar to that from the primary treatment, but everyday fractionated doses can be lower to enable regeneration of radiation reactions in cells. Moreover, highly specialized planning and treatment techniques should be used in order to markedly reduce the irradiated volume. The combination of external beam radiotherapy with brachytherapy enables a lower total teletherapy dose to be administered.
7. Assessment of radiation reactions – such an assessment is difficult, and certain authors do not report or consider minor or moderate, but only severe complications. Various classification systems and principles for

dawki frakcyjne są niższe, by komórki zdrowych tkanek miały możliwość naprawy uszkodzeń popromiennych. Ponadto zawsze należy dobierać wysokospecjalistyczne techniki planowania i realizacji radioterapii, żeby móc znacząco ograniczyć wielkość obszaru poddanego napromienianiu. Skojarzenie radioterapii wiązkami zewnętrznymi z brachyterapią pozwala też na zmniejszenie całkowitej dawki teleterapii.

7. Ocena powikłań popromiennych – ocena ta jest trudna, a część autorów nie raportuje i nie rozważa powikłań lekkich ani średnich, ograniczając się do powikłań ciężkich. Stosowane są różne systemy klasyfikacji i różne zasady statystycznego opracowania częstości powikłań. Ponieważ późne powikłania są ściśle związane z parametrami napromieniania, stwierdzone w piśmiennictwie różnice wiążą się także z odmiennymi technikami radioterapii, dawkami frakcyjnymi i całkowitymi, sposobem realizacji radioterapii, brakami w standaryzacji tych elementów i różnicami w ich kalkulacji (dawki fizyczne, biologiczne), co powoduje duże rozbieżności w wynikach prezentowanych grup chorych⁽¹⁵⁾.
 - a. Nie ulega wątpliwości, że kojarzenie teleterapii z brachyterapią daje wyższy odsetek powikłań w porównaniu z samodzielną brachyterapią lub radioterapią. Kucera i wsp. podają 3,7% przypadków pooperacyjnych zapaleń pęcherza moczowego, 2,9% zapaleń odbytnicy, 0,5% martwicy w pochwie i 0,3% przetok pochwowo-pęcherzowych u chorych leczonych samodzielną brachyterapią wobec 6,5% zapaleń pęcherza moczowego, 6,1% zapaleń odbytnicy, 2,6% martwicy w pochwie i 0,6% przetok pochwowo-pęcherzowych u chorych leczonych brachyterapią w skojarzeniu z teleterapią. Uważa się, że uzupełniająca brachyterapia stwarza mniejsze ryzyko późnych powikłań aniżeli teleterapia⁽¹⁶⁾.
 - b. Odsetek ciężkich późnych powikłań radioterapii adiuwantowej waha się od 1% do 8%, a najczęstsze z nich to: powikłania jelitowe i pęcherzowe (popromienne zapalenie odbytnicy i pęcherza, przetoki jelitowo-pochwowe i pęcherzowo-pochwowe, nietrzymanie moczu, martwice ściany jelit lub pęcherza moczowego, niedrożność jelit), zwężenie pochwy, martwice główki lub szyjki kości udowej, obrzęki kończyn dolnych.
 - c. Rozwojowi późnych powikłań popromiennych może sprzyjać uprzednio wykonana limfadenektomia.
 - d. Istotny może być wpływ chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie, otyłość) na częstość występowania późnych powikłań popromiennych⁽²⁾.
 - e. Późne powikłania są ściśle związane z parametrami napromieniania, np. dawką całkowitą i/lub frakcyjną, dawką zdeponowaną z brachyterapii; niekorzystna okazała się technika dwóch pól naprzeciwległych z przekroczeniem dawki całkowitej 50 Gy, stosowana w poprzednim stuleciu.

Kliniczny obraz powikłania popromiennego jest wypadkową stopnia uszkodzenia komórki, jej zdolności do

a statistical analysis of the complications rate are in use. Since late complications are strictly associated with irradiation parameters, the differences noted in the literature are also linked with different radiotherapy techniques, fractionated and total doses, manners of conducting radiotherapy, lacking standardization of these elements and differences in their calculation (physical, biological doses). This results in significant discrepancies between the outcomes of the presented groups of patients⁽¹⁵⁾.

- a. Without a doubt, combination of external beam radiotherapy with brachytherapy results in a higher complication rate compared with brachytherapy or radiotherapy alone. Kucera et al. reported 3.7% of postoperative cystitis, 2.9% of proctitis, 0.5% of vaginal necrosis and 0.3% of vesicovaginal fistula in patients treated with brachytherapy alone compared with 6.5% of cystitis, 6.1% of proctitis, 2.6% of vaginal necrosis and 0.6% of vesicovaginal fistula in patients treated with brachytherapy combined with teletherapy. It is believed that adjuvant brachytherapy carries a lower risk of late complications than teletherapy⁽¹⁶⁾.
- b. The rate of severe late complications after adjuvant radiotherapy ranges from 1% to 8%. The most common are: intestinal and vesical complications (radiation proctitis and cystitis, vesicovaginal and rectovaginal fistulae, urinary incontinence, bowel or bladder wall necrosis, intestinal obstruction), vaginal stenosis, necrosis of the femoral head or neck and edema of the lower extremities.
- c. Previous lymphadenectomy can favor late radiation complications.
- d. The rate of late radiation complications may be affected by comorbidities (diabetes, hypertension, obesity)⁽²⁾.
- e. Late complications are strictly associated with radiation parameters, e.g. total and/or fractionated dose or dose deposited during brachytherapy. The technique of two opposed fields with doses exceeding 50 Gy, which was used in the previous century, occurred unfavorable.

The clinical picture of radiation complications is a resultant of the grade of cell damage, its capacity for damage repair and the manner of functional subunit organization. In the case of linear organization, which is observed e.g. in the spinal cord, damage to functional subunits elicits the loss of function of the remaining ones, even those that are not damaged by ionizing radiation. The number of non-functional cells is then much higher than the number of damaged cells⁽¹²⁾.

Moreover, the ultimate picture of a radiation reaction can be influenced by modifying factors associated with internal diseases (e.g. microcirculation disorders caused by diabetes mellitus or vascular diseases). This causes progression of radiation reaction symptoms, which results from these two overlapping pathologies. One of the significant problems in predicting a response to radiation is

naprawy uszkodzenia oraz sposobu organizacji podjednostek funkcjonalnych. W przypadku organizacji liniowej podjednostek funkcjonalnych, jaką obserwuje się np. w rdzeniu kręgowym, uszkodzenie zaledwie jednej z nich wywołuje przerwanie funkcji całego łańcucha pozostałych, nawet tych nieuszkodzonych przez promieniowanie jonizujące. Liczba komórek wyłączonych z funkcjonowania jest zatem znacznie większa od liczby komórek bezpośrednio uszkodzonych⁽¹²⁾.

Dodatkowo na ostateczny kształt odczynu popromiennego mogą wpływać czynniki modyfikujące związane ze schorzeniami internistycznymi (np. zaburzenia w mikrokrążeniu spowodowane cukrzycą czy chorobami naczyń krwionośnych). Powoduje to progresję objawów uszkodzenia popromiennego, będącą wynikiem nałożenia się obu wymienionych patologii. Jednym z istotnych problemów w prognozowaniu odpowiedzi na napromienianie jest brak wiedzy o potencjale regeneracyjnym tkanki zdrowej, na który składają się m.in. tempo proliferacji komórek rozrodczych oraz ukrwienie tkanki⁽¹²⁾.

WNIOSKI

Powtórna radioterapia w nawrotach nowotworów narządu rodowego wiąże się ze statystycznie istotnym odsetkiem powikłań i wzrostem śmiertelności (5,3–35% przypadków)^(3,17,18), jednak ścisła kontrola chorych podczas leczenia i po jego zakończeniu oraz stosowanie wspomagającego leczenia farmakologicznego w celu zmniejszenia odczynów popromiennych sprawiają, że ponowna radioterapia jest możliwa do zrealizowania przy akceptowalnym stopniu toksyczności.

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo / References

1. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R et al.: Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients – radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2015; 11: 26–30.
2. Mantel F, Flentje M, Guckenberger M: Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – a review. *Radiat Oncol* 2013; 8; 7.
3. Puthawala AA, Syed AM, Fleming PA et al.: Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 1982; 50: 2810–2814.
4. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML et al.; PORTEC Study Group: Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e631–e638.
5. Ito H, Shigematsu N, Kawada T et al.: Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 154–161.
6. Ito H, Kumagaya H, Shigematsu N et al.: High dose rate intracavitary brachytherapy for recurrent cervical cancer of the vaginal

the lack of knowledge about healthy tissue regeneration capacity, which includes, among other things, reproductive cell proliferation pace and tissue perfusion⁽¹²⁾.

CONCLUSIONS

Repeated radiotherapy for gynecological cancer recurrences is associated with a statistically significant complication rate and an increase in mortality (5.3–35% of cases)^(3,17,18). However, close surveillance during and after treatment as well as the application of supportive pharmacotherapy to relieve radiation reactions make re-irradiation with acceptable toxicity possible to perform.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

- stump following hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 927–932.
7. Okazawa K, Yuasa-Nakagawa K, Yoshimura R et al.: Permanent interstitial re-irradiation with Au-198 seeds in patients with post-radiation locally recurrent uterine carcinoma. *J Radiat Res* 2013; 54: 299–306.
8. Gasińska A: Leksykon pojęć i definicji – radiobiologia kliniczna – cz. I. Nowotwory 2006; 56: 595–604.
9. Milecki P, Stryczyńska G, Nawrocki S et al.: Radioterapia konformalna 3-D – stan obecny i perspektywy. *Współcz Onkol* 2000; 4: 30–32.
10. Blecharz P, Urbański K, Reinfuss M et al.: Radioterapia i chemioterapia chorych na pierwotnego inwazyjnego raka pochwy. *Współcz Onkol* 2010; 14: 265–269.
11. Upasani MN, Chopra S, Engineer R et al.: Internal target volume for post-hysterectomy vaginal recurrences of cervical cancers during image-guided radiotherapy. *Br J Radiol* 2015; 88: 20140783.
12. Milecki P, Szyfter K: Prognozowanie efektu napromieniania na podstawie oceny promieniowrażliwości tkanek zdrowych i guza nowotworowego – ograniczenia i możliwości. *Współcz Onkol* 2003; 7: 339–345.
13. Biedka M, Ziółkowska E, Windorbska W: Realizacja radioterapii u pacjentek otyłych z wykorzystaniem techniki OBI (On-Board Imaging). Atlas innowacyjnych technik w onkologii: ginekologia onkologiczna. Centrum Onkologii, Bydgoszcz 2012.
14. Abe A, Matoda M, Okamoto S et al.: Resection of the vaginal vault for vaginal recurrence of cervical cancer after hysterectomy and brachytherapy. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 137.
15. Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W: Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. *Otorinolaryngologia* 2011; 10: 147–153.
16. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K: Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 99–104.
17. Russell AH, Koh WJ, Markette K et al.: Radical reirradiation for recurrent or second primary carcinoma of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 226–232.
18. Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH: Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 2467–2471.