

Received: 19.10.2012

Accepted: 30.10.2012

Published: 30.11.2012

Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach wywodzących się z narządów płciowych kobiet

Intraoperative radiotherapy in the treatment of female genital malignancies

Применение межоперационной радиотерапии в опухолях, полученных из половых женских органов

¹ Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

² Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

³ Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

⁴ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Correspondence to: Dr n. med. Marta Biedka, Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: 52 374 33 74, e-mail: martabiedka@tlen.pl

Podziękowania

Pragniemy podziękować za opinię i cenne uwagi Panu Prof. UMK dr. hab. n. med. Łukaszowi Wicherkowi. Szczególne podziękowania składamy Panu Dyrektorowi Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy Dr. n. med. Zbigniewowi Pawłowiczowi.

Acknowledgements

We are grateful to professor Łukasz Wicherek for his opinions and valuable comments. Particular thanks are due to Zbigniew Pawłowicz, M.D., Director of Professor F. Łukaszczyk Cancer Center in Bydgoszcz.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Śródoperacyjna radioterapia jest innowacyjną techniką umożliwiającą podanie pojedynczej wysokiej dawki radioterapii, najczęściej w leczeniu skojarzonym z teleterapią po leczeniu operacyjnym, wykorzystywaną do leczenia zarówno zmian pierwotnych, jak i nawrotowych. Podejście to ma kilka zalet od strony radiobiologicznej, fizycznej i klinicznej. Jedną z nich jest możliwość napromieniania, w trakcie leczenia chirurgicznego, wybranych obszarów anatomicznych zidentyfikowanych jako obszary wysokiego ryzyka i/lub guza resztkowego, z jednoczesną ochroną prawidłowych tkanek, dużych nerwów, naczyń, które mogą być przesunięte z obszaru napromieniania lub zakryte specjalnymi osłonami. Do istotnych korzyści śródoperacyjnej radioterapii należą podanie wysokiej całkowitej dawki z radioterapii, zwiększona kontrola miejscowa, a także większy wpływ na całkowite przeżycia. Wśród możliwych technik radioterapii śródoperacyjnej wymienia się brachyterapię generującą energię fotonową o wysokiej mocy dawki z wykorzystaniem tymczasowych lub stałych aplikatorów oraz zastosowanie mobilnych przyspieszaczy liniowych będących głównie źródłem elektronów. W porównaniu z brachyterapią czy teleterapią radioterapia śródoperacyjna ma kilka istotnych zalet, między innymi w trakcie zabiegu marginesy po resekcji guza mogą być napromienione celem zmniejszenia prawdopodobieństwa pozostawienia komórek nowotworowych w linii cięcia, ponadto ogranicza się ryzyko błędu „geograficznego”, dzięki możliwości obejrzenia w czasie rzeczywistym lub palpacji łoża pooperacyjnej. Radioterapia śródoperacyjna wpływa także na zmniejszenie dawki na skórę, tkankę podskórną i kości, a pojedyncza dawka daje większy efekt radiobiologiczny w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Celem pracy jest wskazanie nowotworów narządu rodowego, które mogą być leczone z wykorzystaniem śródoperacyjnej radioterapii.

Słowa kluczowe: śródoperacyjna radioterapia, operacja, rak, leczenie skojarzone, brachyterapia

Summary

Intraoperative radiotherapy is an innovative boosting technique enabling administration of single high dose of radiation, usually combined with external beam radiotherapy following surgery, used in the treatment of both primary and recurrent lesions. Such an approach offers several radiobiological, physical and clinical benefits. One of them is the option to irradiate selected anatomical areas identified during surgery as high-risk and/or residual tumor sites while protecting adjacent normal tissues, major nerve trunks and blood vessels, which may be displaced out of the irradiated field or covered with special shields. Key benefits of intraoperative radiotherapy include delivery of high total dose of radiation, superior local control and greater influence on overall survival. Available techniques of intraoperative radiotherapy include brachytherapy, generating high energy photon radiation using temporary or permanent applicators and mobile linear accelerators, which are the main source of electrons. Compared with conventional brachytherapy or teleradiotherapy, intraoperative radiotherapy offers several benefits including: ability to irradiate resection margins in order to reduce the risk of recurrence from tumor cells remaining the resection plane and reduction of risk of "geographical error", enabling real-time inspection or palpation of surgical site. Furthermore, intraoperative radiotherapy makes possible reduction of radiation dose delivered to the skin, subcutaneous tissue and bones, while a large single dose provides an enhanced biological effect as compared with conventional radiotherapy. The aim of this paper was to point out types of female genital tumors which may be treated using intraoperative radiotherapy.

Key words: intraoperative radiotherapy, surgery, gynecologic cancer, combined treatment, brachytherapy

Содержание

Межоперационная радиотерапия является инновационной техникой, позволяющей применять разовые высокие дозы радиотерапии, чаще всего в процессе лечения в комбинации с телетерапией после хирургического вмешательства, используемой для лечения как первоначальных, так и рецидивирующих изменений. Данный подход имеет несколько преимуществ с радиобиологической, физической и клинической сторон. Одним из них является возможность облучения в процессе хирургического лечения избранных анатомических областей, идентифицированных как области высокого риска и/или остаточной опухоли, при одновременной защите здоровых тканей, крупных нервов, сосудов, которые могут быть отодвинуты из области облучения либо прикрыты специальными предохранительными защитами. К существенным пользам межоперационной радиотерапии следует отнести возможность применения высокой полной дозы радиотерапии, усиленный местный контроль, а также повышенное влияние на полную выживаемость. Среди возможных для применения техник межоперационной радиотерапии указывают брахитерапию, генерирующую энергию фотонов с высокой мощностью дозы при использовании временных или постоянных аппликаторов, а также применение мобильных линейных ускорителей, являющихся в основном источником электронов. В сравнении с брахитерапией или телетерапией, межоперационная радиотерапия имеет несколько существенных преимуществ, м.пр. в ходе операции поля после резекции опухоли могут подвергаться облучению для снижения вероятности оставления опухолевых клеток на линии резки. Кроме этого ограничивается риск «географический» ошибки, благодаря возможности осмотра в реальном времени либо пальпации места после резекции органа. Межоперационная радиотерапия влияет также на уменьшение дозы на кожу, подкожную ткань и кости, а одноразовая доза дает более мощный радиобиологический эффект в сопоставлении с конвенциональной радиотерапией. Целью работы является указание опухолей детородного органа, которые могут подвергаться лечению с применением межоперационной радиотерапии.

Ключевые слова: межоперационная радиотерапия, операция, рак, комбинационное лечение, брахитерапия

WSTĘP

Śródoperacyjną radioterapię (*intraoperative radiation therapy*, IORT) definiuje się jako napromienianie guzów lub łoży po guzie w trakcie zabiegu operacyjnego. IORT jest wykorzystywana w leczeniu zarówno zmian pierwotnych, jak i nawrotowych. Wśród możliwych technik wymienia się brachyterapię generującą energię fotonową o wysokiej mocy dawki z wykorzystaniem tymczasowych lub stałych aplikatorów oraz zastosowanie mobilnych przyspieszaczy liniowych będących źródłem elektronów⁽¹⁾.

INTRODUCTION

Intraoperative radiation therapy (IORT) is defined as irradiation of tumors or tumor bed during surgery. IORT is used both in the treatment of both primary and recurrent lesions. Other available techniques include brachytherapy generating high energy photons using temporary or permanent applicators and use of mobile linear accelerators as source of electrons⁽¹⁾.

IORT is not a novel concept – it's origins date back to 1909, when Carl Beck used this technique in the treatment of inoperable stomach cancer and bowel cancer,

Radioterapia śródoperacyjna nie jest nową koncepcją – jej początki datuje się na rok 1909, gdy Carl Beck zastosował tę metodę w leczeniu nieoperacyjnego raka żołądka i raka jelita, jednak bez dobrego efektu, w związku z wykorzystaniem zbyt niskiej energii źródła i niskiej dawki frakcyjnej⁽²⁾. Ponownie techniką tą zainteresowali się w latach 70. badacze japońscy i amerykańscy, zaś powrót do szerokiego wykorzystania śródoperacyjnej radioterapii nastąpił wraz z rozwojem technologicznym w XXI wieku^(2,3).

TECHNIKA RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ

W radioterapii śródoperacyjnej IORT najczęściej wykorzystuje się mobilny aparat terapeutyczny na ramieniu robota, stanowiący źródło elektronów. Głowica jest połączona ze stożkiem aplikatora (o kształcie sześciennym lub cylindrycznym i o różnych rozmiarach), układy kolimujące, o wielkości już od 0,5 cm, mają cylindryczny kształt. Zakres dawek wynosi 10-25 Gy, a moc dawki – 10-15 Gy/min. Specyfikuje się dawkę na izodozę 90% obszaru tarczowego, tzn. dobiera moc i energię dawki tak, aby największa dawka pokrywała obszar 90% izodozy obszaru napromieniania⁽²⁾. Możliwy zakres kąta aparatów wynosi 15-45 stopni, a odległość pomiędzy głowicą aparatu a powierzchnią pacjenta (*superficial spread distance, SSD*) – 80-100 lub 60 cm, w zależności od posiadanego aparatu⁽⁴⁾. Możliwa energia generowana przez urządzenia terapeutyczne waha się od 3 do 24 MeV, ponadto dostępny jest system INTRABEAM, w którym mogą być generowane niskoenergetyczne fotony (20-50 kV). Zaletą tego systemu są nawet 3,2-milimetrowe aplikatory; ze względu na niską ekspozycję na promieniowanie można zastosować minimalne zabezpieczenia przed promieniowaniem^(1,5,6).

Aparaty do IORT mogą być zamontowane na każdej sali operacyjnej, nie wymagają tzw. bunkrów. Wskazane są ściany o specjalnej osłonowości oraz system zabezpieczeń drzwi i sygnalizacji świetlnej dotyczącej promieniowania, niemniej w przypadku mobilnych aparatów nie są konieczne nawet te zabezpieczenia, ewentualnie stosuje się przenośne osłony o grubości 1,5 cm, wysokości 1,5 m i długości 1,0 m⁽⁴⁾. Dzięki temu chory nie musi być przewożony na napromienianie do zakładu teleterapii, co ogranicza ryzyko infekcji i skraca czas procedury; co więcej, nie ma też konieczności wybudzania chorego w trakcie zabiegu⁽⁴⁾. Z drugiej strony aparatura wymaga wcześniejszego zaplanowania całości leczenia, omówienia planu w interdyscyplinarnym zespole oraz z chorym i uzyskania zgody na wszystkie możliwe terapie, które mogą być podjęte w trakcie zabiegu operacyjnego⁽⁵⁾.

Cała procedura jest kilkietapowa. W pierwszej kolejności radioterapeuta wraz z lekarzami operującymi ustala – na podstawie śródoperacyjnego wyniku histopatologicznego – obszar do napromienienia, a następnie kształt i wielkość aplikatora. Aplikator zakładany jest w okolicę guza lub łożę po guzie i łączony z głowicą aparatu

unfortunately with a poor outcome due to the use of an overly low-energy source and insufficient fraction dose⁽²⁾. American and Japanese researchers returned to this idea in the 1970s, although a really widespread use of IORT was a sequel of technological progress in the 21st century^(2,3).

IORT TECHNOLOGY

IORT is usually based on mobile therapeutic device mounted on a robotic arm, which is the source of high-energy electrons. The head is attached to applicator cone (cubic or cylindrical in shape, of different sizes) and cylinder-shaped collimating systems starting from 0.5 cm in diameter. Doses range from 10 to 25 Gy and dose power – from 10 to 15 Gy/min. The dose is specified at a 90% target area isodose, i.e. dose power and energy are defined in such a way as to cover 90% of isodose area by the highest dose⁽²⁾. Angle of application of radiation ranged from 15 to 45 degrees and distance from head of device to target area (superficial spread distance) – 80-100 or 60 cm, depending on type of device available⁽⁴⁾. Energy generated by therapeutic device ranges from 3 to 24 MeV; furthermore, the Intrabeam system enables generation of low-energy photons (20-50 kV). This system benefits from even 3.2 mm applicators; low exposure to radiation justifies the use of minimum radiation protection^(1,5,6).

IORT devices may work in every operating room and do not require the so-called bunkers. Nevertheless, special wall shields, door securing system and visual signal warning against radiation are indicated, while in the case of mobile units even such measures are considered superfluous. Viable options are portable shields 1.5 cm thick, 1.5 m high and 1 m wide⁽⁴⁾, obviating the need to transfer patients to radiotherapy unit for treatment, thus considerably reducing risk of infection and duration of the procedure. Last but not least, there is no need to interrupt anesthesia during surgery⁽⁴⁾. On the other hand, the device requires earlier planning of the entire treatment, discussion of treatment plan with an interdisciplinary team and the patient, as well as obtaining informed consent to every possible procedure which might prove necessary during surgery⁽⁵⁾.

The entire procedure has several phases. First, radiation therapists and surgeons define the area to be irradiated based on intraoperative histological findings and select shape and size of applicator. Applicator is then placed into the tumor bed or adjacent to it and attached to the head of therapeutic device, all by observing sterile technique⁽²⁾. At specific locations, critical organs are protected by special shields and/or displaced out of the irradiated area by gauze or retractors. Of utmost importance is evacuation of fluids from the target area, as these may act as bolus, i.e. increase the total dose delivered to the target area. Upon on the spot dosimetry planning, radiation therapist and physicist define energy and number of therapeutic beams. In selected cases, in order to increase the dose delivered to tumor surface, a 0.5 cm bolus is used. The next phase

terapeutycznego, wszystko w warunkach sterylnych⁽²⁾. W wybranych lokalizacjach wprowadza się osłony na narzędzia krytyczne i/lub odsuwa je od obszaru terapeutycznego za pomocą gazy lub urządzeń retrakcyjnych. Bardzo ważne jest osuszenie obszaru tarczowego z płynów, które mogą działać jak bolus (czyli podwyższać zaaplikowaną dawkę na powierzchni obszaru tarczowego). Po wykonaniu na miejscu dozimetrii radioterapeuta wraz z fizykiem dobiera energię i liczbę wiązek terapeutycznych, w wybranych sytuacjach, aby zwiększyć dawkę na powierzchni guza, dodaje się 0,5-centymetrowy bolus. Kolejnym etapem planowania leczenia jest zaprogramowanie panelu aparatu celem rozpoczęcia napromieniania. Na czas radioterapii cały personel opuszcza pomieszczenie, mając poprzez system kamer podgląd sali zabiegowej. Całość procedury trwa od 15 do 45 minut.

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – PRZESŁANKI TEORETYCZNE

Nie ma jasno sprecyzowanych wytycznych dotyczących wskazań do śródoperacyjnej radioterapii. Powszechnie stosuje się IORT w przypadkach guza resztkowego lub dodatnich/wąskich marginesach pooperacyjnych, przy przerzutach do węzłów chłonnych nawrotowych lub przetrwałych po leczeniu⁽⁷⁾. Najczęściej stosowana jest pojedyncza dawka rzędu 10-17 Gy. Przyjęto taką koncepcję dawki, ponieważ guz resztkowy charakteryzuje się brakiem unaczynienia, niedokrwieniem i hipoksją, czyli jest oporny na standardowe dawki radioterapii. Z tego względu aby uzyskać lepszą kontrolę guza, radiobiologicznie trzeba podać większą dawkę frakcyjną, co ma miejsce właśnie w radioterapii śródoperacyjnej^(3,7).

Radioterapia śródoperacyjna ma kilka zalet w porównaniu z brachyterapią czy teleterapią. W trakcie zabiegu marginesy po resekcji guza mogą być napromienione celem zmniejszenia prawdopodobieństwa pozostawienia komórek nowotworowych w linii cięcia, podczas gdy zdrowe tkanki są odsuwane (lub osłaniane) od obszaru napromieniania. Ponadto ogranicza się ryzyko błędu „geograficznego”, dzięki możliwości obejrzenia w czasie rzeczywistym lub palpacji łoża pooperacyjnej. IORT wpływa też na zmniejszenie dawki na skórę, tkankę podskórną i kości, a pojedyncza dawka daje większy efekt radiobiologiczny w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Wady śródoperacyjnej radioterapii przede wszystkim wiążą się z radiobiologią. Ponieważ komórki nowotworowe znajdują się na różnych etapach cyklu komórkowego, mają różną promieniowrażliwość – konwencjonalne frakcjonowanie ma tę zaletę, że w kolejnych dniach komórki promieniooporne mogą przechodzić do radiowrażliwych faz cyklu komórkowego, zwiększając liczbę zniszczonych komórek nowotworowych. Ponadto następuje zmniejszenie liczby komórek hipoksycznych (niedotlenionych) poprzez procesy reoksygenacji (utlenowania) między kolejnymi frakcjami konwencjonalnej radioterapii⁽¹⁾.

consists in programming the radiotherapy device. During radiotherapy, the entire personnel leaves the operating room, controlling the patient by a system of video cameras. The whole procedure lasts from 15 to 45 minutes.

IORT – THEORETICAL BASIS

To date, no clear-cut recommendations concerning indications for IORT have been developed. Generally, IORT is implemented in the case of residual tumor or positive/narrow surgical margins and metastases to lymph nodes, either recurrent or persistent after treatment⁽⁷⁾. Most commonly used is a single delivered dose of 10-17 Gy. Such a dose concept has been adopted because residual tumor is characterized by poor vascularity, ischemia and hypoxia, therefore is resistant to standard radiotherapy doses. So, on radiobiological ground, in order to obtain a better tumor control, higher fractionated dose should be delivered. This is precisely the case in IORT^(3,7).

IORT has several advantages compared with conventional brachytherapy or external beam radiotherapy. At surgery, excision margins may be irradiated in order to reduce the risk of leaving behind viable tumor cells within the resection plane, while healthy tissues are displaced (or shielded) out of the irradiated area. Furthermore, risk of “geographical error” may be reduced by real-time inspection or palpation of tumor bed. IORT may also contribute to reduction of radiation dose absorbed by skin, subcutaneous tissue and bones, while a single dose provides a superior radiobiological effect compared with conventional radiotherapy. Disadvantages of IORT are mainly associated with radiobiological issues. As tumor cells are in various phases of cell cycle, their radiosensitivity varies accordingly. Conventional fractionation benefits from passage of tumor cells into more radiosensitive phases of cell-cycle on consecutive days of irradiation, thus increasing the number of destroyed tumor cells. Furthermore, reoxygenation processes taking place between consecutive fractions of conventional radiotherapy reduce the number of hypoxic cells⁽¹⁾.

In patients with locally advanced abdominal or pelvic malignancy, management options are often considerably limited. External beam radiotherapy with or without chemotherapy is often palliative by design, as we are unable to deliver a total dose exceeding 50 Gy that would be safe for critical organs. In the case of positive excision margins after surgery, recommended total dose would be approximately 60 Gy and in residual tumors – over 60 Gy. Although this type of therapy improves local control of tumor, it may induce complications during or after radiotherapy, which may require consecutive surgical interventions and/or lead to severe complications, including death. Therefore safe total doses used in adjuvant treatment are in the 45-50 Gy range, although at the cost of worse local control.

When we add an IORT boost of 10 Gy to 45-50 Gy delivered by external beam radiotherapy, radiobiological dose equivalent will be 65-80 Gy, for 15 Gy – 75-95 Gy and an

W przypadku pacjentów z zaawansowanymi miejscowo nowotworami jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej możliwości terapii są często ograniczone. Zastosowanie radioterapii wiązkami zewnętrznymi z chemioterapią lub bez niej ma często charakter paliatywny, co wiąże się z brakiem możliwości podania całkowitej dawki powyżej 50 Gy w sposób bezpieczny dla narządów krytycznych. W przypadku dodatnich marginesów po zabiegu operacyjnym rekomendowana dawka całkowita powinna wynosić około 60 Gy, a w guzach resztkowych przekraczać 60 Gy. Choć taka forma terapii poprawia kontrolę miejscową nowotworu, powoduje powikłania w trakcie lub po radioterapii, które mogą wymagać kolejnych interwencji chirurgicznych i/lub prowadzić do groźnych powikłań, ze zgonami włącznie. Z tego względu za bezpieczne dawki całkowite stosowane w leczeniu uzupełniającym uznaje się zakres 45-50 Gy, ale kosztem gorszej kontroli miejscowej.

Gdy do dawki 45-50 Gy podanej z teleterapii dodamy *boost* z radioterapii śródoperacyjnej w dawce 10 Gy, radiobiologicznie ekwiwalent dawki wyniesie około 65-80 Gy, dla dawki 15 Gy – 75-95 Gy, a dla *boost* z IORT w dawce 20 Gy – 85-110 Gy. Pozwala to na podanie wysokiej dawki w miejsce guza lub łoży po guzie, a więc poprawę kontroli miejscowej guza bez zwiększania dawki na narządy krytyczne⁽³⁾.

W związku z ograniczeniami teleterapii dodanie śródoperacyjnej radioterapii stanowi interesującą alternatywę. Badania wskazują, że skojarzenie leczenia operacyjnego z IORT i konwencjonalną radioterapią z chemioterapią lub bez niej poprawia kontrolę miejscową oraz zmniejsza śmiertelność w wyniku powikłań ze strony narządów krytycznych. Taką zależność potwierdzono w nowotworach piersi, narządu rodowego, a także nowotworach regionu głowy i szyi⁽³⁾.

LECZENIE NEOADIUWANTOWE W SKOJARZENIU Z LECZENIEM OPERACYJNYM I RADIOTERAPIĄ ŚRÓDOPERACYJNĄ

Ponad 20 lat badań klinicznych nad wykorzystaniem IORT wskazuje na użyteczność tej metody w zaawansowanych (T4 wg TNM) i nawrotowych rakach odbytnicy, zaotrzewnowych mięsakach tkanek miękkich, rakach trzustki oraz w nawrotach nowotworów występujących w narządach płciowych kobiecych⁽⁵⁾.

Skojarzenie technik wymaga interdyscyplinarnego podejścia do każdego chorego. Uważa się, że w wybranych sytuacjach zaawansowanych nowotworów miednicy mniejszej można odnieść korzyść z przedoperacyjnej radioterapii w dawce 45-50 Gy z chemioterapią lub bez niej i odroczonego o 3-5 tygodni leczenia operacyjnego połączonego ze śródoperacyjną radioterapią. Teoretyczne przesłanki wskazują na zalety, takie jak częściowa lub całkowita remisja guza, która pozwala na przeprowadzenie resekcji w sposób

IORT boost of 20 Gy will result in a dose equivalent of 85-110 Gy. This enables the delivery of a relatively high dose to the tumor or tumor bed, and thus improving local tumor control without concomitant increase of dose absorbed by critical organs⁽³⁾. Considering limitations of external beam radiotherapy, addition of an IORT boost is an attractive option. Studies indicate that combination of surgery, OIRT and conventional radiotherapy with or without chemotherapy improves local tumor control and reduces mortality resulting from complications on the part of critical organs. Such a correlation has been confirmed in breast, genital, head and neck malignancies⁽³⁾.

NEOADJUVANT TREATMENT COMBINED WITH SURGERY AND IORT

Over 20 years of clinical research on the use of IORT have confirmed the benefits of this technique in late-stage (T4 acc. to TNM classification) and recurrent cancer of rectum and retroperitoneal space, soft tissue sarcomas, pancreas cancer and in recurrent genital tumors in women⁽⁵⁾. Combination of techniques requires an interdisciplinary and individualized approach. In general, selected patients with late stage pelvic tumors may benefit from preoperative radiotherapy delivering 45-50 Gy with or without chemotherapy and surgery delayed for 3-5 weeks, again combined with IORT. Theoretical premises indicate significant advantages thereof, e.g. partial or total tumor remission enabling it's radical excision and ensuring adequate security margins of excision or reduction of gaps between consecutive phases of combined treatment. Furthermore, identification of patients with distant metastases at laparotomy spares them aggressive surgery with or without IORT⁽³⁾. These benefits are supported by a vast body of scientific evidence.

The study by Jurado et al. analyzed data of 40 women with cervical cancer qualified for preoperative radiochemotherapy and undergoing surgery 4-6 weeks later. Thereof, 20 patients received IORT. Clinical response was obtained in 95% and total response in 55%. Histological study of entire surgical specimens confirmed total and partial therapeutic responses in 67.5% and 32.5%, respectively. Nine-year local response rate was 86% and 9-year metastases-free survival rate – 84%. Disease-free survival and overall survival rates were 81% and 85%, respectively. Grade 4 complication rates after combined treatment were: myelosuppression – 2%, fistulas – 7.5% and hydronephros – 12.5%⁽⁶⁾.

ADJUVANT TREATMENT COMBINED WITH SURGERY AND IORT

CERVICAL CANCER

Most studies dealing with use of IORT in the treatment of female genital malignancies concern patients with cervical cancer (table 1).

radykalny, z zapewnieniem odpowiedniej wielkości marginesów, czy zmniejszenie odstępów pomiędzy kolejnymi etapami leczenia skojarzonego. Ponadto eliminując pacjentów z przerzutami odległymi w trakcie laparotomii, chroni się chorych przed agresywnym zabiegiem ze śródoperacyjną radioterapią lub bez niej⁽³⁾. Korzyści te potwierdzono w badaniach naukowych.

W badaniu Jurada i wsp. przeanalizowano dane 40 kobiet z rakiem szyjki macicy zakwalifikowanych do radiochemioterapii przedoperacyjnej; zabieg przeprowadzono 4-6 tygodni później. U 20 chorych zastosowano procedurę radioterapii śródoperacyjnej. Kliniczną odpowiedź uzyskano u 95% pacjentek, a całkowitą odpowiedź – u 55%. Po badaniu histopatologicznym całego preparatu stwierdzono, że całkowita i częściowa odpowiedź wystąpiła odpowiednio w 67,5% i 32,5% przypadków. Odsetek dziesięcioletniej kontroli miejscowej wyniósł 86%, a czasu wolnego od przerzutów – 84%. Odsetki czasu wolnego od choroby i całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 81% i 85%. Po leczeniu skojarzonym odnotowano powikłania w 4. stopniu, były to: mielosupresja – 2%, przetoki – 7,5%, wodonercze – 12,5%⁽⁶⁾.

LECZENIE ADIUWANTOWE W SKOJARZENIU Z LECZENIEM OPERACYJNYM I RADIOTERAPIĄ ŚRÓDOPERACYJNĄ

RAK SZYJKI MACICY

Większość prac dotyczących zastosowania radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach narządu rodowego dotyczy chorych z rakiem szyjki macicy (tabela 1).

W badaniu Martíneza-Mongego i wsp. 31 kobiet z pierwotnym nowotworem w stopniu zaawansowania IB2-IV wg FIGO zakwalifikowano do przedoperacyjnej radiochemioterapii w dawce całkowitej 45 Gy z następnym zabiegiem przeprowadzonym 4-6 tygodni po zakończeniu radioterapii. W grupie chorych z nawrotem choroby było 37 pacjentek, które uprzednio otrzymały radioterapię w dawce 53 Gy (40-75 Gy). Wszystkie chore w trakcie leczenia operacyjnego miały przeprowadzaną radioterapię śródoperacyjną: w pierwotnych guzach zastosowano dawkę 12 Gy (10-25 Gy), a wskazaniem była obecność guza resztkowego lub dodatnich marginesów pooperacyjnych. W przypadku nawrotu choroby dawka IORT wyniosła 15 Gy (10-20 Gy). Obszarem tarczowym była cała miednica mniejsza, obszar ten obejmował regionalne węzły chłonne oraz łożę po guzie i/lub guz resztkowy. Odsetek dziesięcioletniej kontroli miejscowej w polu napromienianym wyniósł 69,4%, z czego dla nowotworów pierwotnych – 92,8%, a dla nawrotów – 47%. Nawrót choroby zawsze dotyczył obszaru napromienianego, ponadto pojawiał się poza polem radioterapeutycznym, współlistniejąc lub nie z przerzutami odległymi. Najczęściej miejscami niepowodzenia były przymacicza i regionalne węzły chłonne.

In the paper by Martínez-Monge et al., 31 women with primary cancer at FIGO stage IB2-IV underwent preoperative radiochemotherapy to a total dose of 45 Gy followed by surgery performed 4-6 weeks after completion of radiotherapy. The group of patients with recurrent disease included 37 women with a history of previous radiotherapy at a mean total dose of 53 Gy (range 40-75 Gy). All patients with primary tumors (residual tumor or positive resection margin) received IORT to a mean total dose of 12 Gy (range 10-25 Gy). Patients with recurrent disease, mean total IORT dose was 15 Gy (range 10-20 Gy). Target area was the entire pelvic cavity including regional lymph nodes, tumor bed and residual tumor. In this population, 10-year mean local control rate within the irradiated area was 69.4%, ranging from 92.8% for primary tumors to 47% for recurrent disease. Recurrence always developed within the irradiated area, beyond it or coexisting (or not) with distant metastases. Most common locations of recurrent tumor foci were parametria and regional lymph nodes. In patients harboring a residual tumor, metastases were documented in 83% of cases; after a R-1 excision – in 82% and after radical excision – in 24% of women studied. Overall 10-year survival rates ranged between 34.7 and 58% in primary lesions and 14% in recurrent disease. Corresponding overall 10-year survival rates in women with residual tumor, after R-1 and R-0 procedures were 0%, 9% and 45.3%, respectively⁽⁸⁾.

A far better local control rate at the level of 59% was reported by Haddock et al. after a higher IORT dose (15-20 Gy). Their analysis encompassed 70 patients including 55 with confirmed recurrence within their genital organs. Therefore, 65% of recurrent patients received additional adjuvant brachytherapy. In the entire group, 5-year distant metastases rate was 47%, while among patients with recurrent disease and those with residual tumor present – 78%. In patients with residual tumor, 5-year survival rate was 11% and in those undergoing radical gross total resection – 42%⁽⁹⁾.

In another study on recurrent cervical cancer, Stelzer et al. analyzed a group of 22 women qualified for salvage surgery. Extent of tumor infiltration precluded complete surgical excision. In this group, 18 patients had invasion of pelvic wall, 4 – of sacral bone and fifth lumbar vertebra. Radiotherapy encompassing pelvis to the mean dose of 48 Gy (range 30-59.4 Gy) and a boost to parametrium to a mean total dose of 50.4 Gy (range 30-65.3 Gy) was used in 15 women. Surgery aiming at most radical possible tumor excision (pelvic exenteration) was performed in 7 cases. For IORT at a mean dose of 22 Gy (range 4-27.8 Gy) per point and at a mean maximal energy of 12 MeV (range 9-22 MeV) were qualified patients with residual tumor, after a R-1 procedure or narrow security margins. Irradiated area encompassed tumor bed or tumor with a 1 cm margin, of mean diameter of 6 cm (range 6-15 cm). In this group, 6 patients underwent a repeat radiotherapy at a total dose of 26-50 Gy in 1.2-1.8 Gy fractions to the tumor bed or tumor with a 3-5 cm margin. Seven patients, who have not had previous radiotherapy, were qualified for adjuvant treatment over the entire pelvis

Badanie <i>Study</i>	Pierwotna choroba (n) <i>Primary disease (n)</i>	Nawrót choroby (n) <i>Recurrence (n)</i>	Dawka IORT <i>IORT dose</i>	Kontrola miejscowa <i>Local control</i>	Całkowite przeżycia <i>Overall survival</i>	Czas wolny do nawrotu <i>Recurrence-free survival</i>	Przerzuty <i>Metastases</i>
Martínez-Monge i wsp. <i>Martínez-Monge et al.</i>	31, IB2-IV	37	12 Gy – pierwotne, 15 Gy – nawrót 12 Gy – primary, 15 Gy – recurrence	92,8% – pierwotne, 47% – nawroty, w polu IORT 92,8% – primary, 47% – recurrence, within the IORT area	58% – pierwotne, 14% – nawroty, 10-letnie 58% – primary, 14% – recurrence, 10-year		R0 – 24%, R1 – 82%, guz – 83% R0 – 24%, R1 – 82%, tumor – 83%
Haddock i wsp. <i>Haddock et al.</i>	15	55	15-20 Gy		R0 – 42%, guz – 11% R0 – 42%, tumor – 11%		Cała grupa – 47%, nawrót lub guz – 78% Entire group – 47%, recurrence or tumor – 78%
Stelzer i wsp. <i>Stelzer et al.</i>		22	22 Gy	48%		Specyficzny DFS – 43% <i>Specific DFS – 43%</i>	
Mahé i wsp. <i>Mahé et al.</i>		40	18 Gy – R0, 19 Gy – R1	CR – 27%, PR – 17%	1-letnie – 47%, 2-letnie – 17%, 3-letnie – 8% 1-year – 47%, 2-year – 17%, 3-year – 8%		

Tabela 1. Badania z wykorzystaniem śródoperacyjnej radioterapii w raku szyjki macicy
Table 1. Studies on use of intraoperative radiotherapy in the treatment of cervical cancer

U chorych z obecnym guzem resztkowym przerzuty odnotowano w 83% przypadków, w operacjach R1 – w 82%; po radykalnym zabiegu przerzuty występowały u 24% kobiet. Odsetek 10-letnich całkowitych przeżyć wyliczono na 34,7% – 58% w pierwotnej chorobie i 14% w przypadkach nawrotu choroby. Dziesięcioletnie całkowite przeżycia u kobiet z guzem resztkowym wyniosły 0%, w zabiegach R1 – 9%, a w operacjach R0 – 45,3%⁽⁸⁾.

W badaniu Haddocka i wsp. uzyskano lepszą kontrolę miejscową, rzędu 59%, przy zastosowaniu wyższej dawki IORT – 15-20 Gy. Badanie dotyczyło 70 chorych, w tym 55 z potwierdzonym nawrotem choroby w obrębie narządu rodnego. Wśród osób z nawrotem u 65% zastosowano dodatkowo uzupełniającą radioterapię. Odsetek pięcioletnich przerzutów odległych dla całej grupy wynosił 47%, zaś wśród chorych z nawrotem choroby i obecnym guzem resztkowym – 78%. Odsetek pięcioletnich przeżyć dla chorych z guzem resztkowym wyniósł 11%, a u pacjentów z makroskopowo radykalną resekcją – 42%⁽⁹⁾.

W kolejnym badaniu dotyczącym nawrotowych nowotworów szyjki macicy Stelzer i wsp. przeanalizowali grupę 22 kobiet zakwalifikowanych do operacji ratunkowej. Ze względu na rozległość procesu nowotworowego nie można było przeprowadzić leczenia chirurgicznego w sposób kompletny. U 18 osób naciek obejmował ściany miednicy mniejszej, u 4 kość krzyżową i/lub piątą krąg kręgosłupa lędźwiowego. Przebyta radioterapię na obszar miednicy mniejszej w dawce 48 Gy (30-59,4 Gy) oraz *boost* na przymacicz w dawce 50,4 Gy (30-65,3 Gy) miało 15 kobiet. Zabieg przeprowadzano z maksymalną możliwą redukcją guza – u 7 wykonano zabieg wytrzewienia

and a boost up to a mean total dose of 54 Gy (range 45-62.4 Gy). Mean follow-up time was 15 months. In this group, 12 patients died, thereof 6 due to local failure, 4 – due to local failure and distant metastases and 2 – due to distant metastases. Specific 5-year survival rate was 43%, median survival – 26 months, 5-year local control rate – 48% and recurrence-free survival – 22 months⁽¹⁰⁾.

In another study concerning recurrent cervical cancer, Mahé et al. analyzed data of 70 women undergoing surgery, including 40 with an additional IORT. Patients with complete tumor excision (30 persons) received a total mean dose of 18 Gy (range 10-25 Gy) within the 90% isodose and patients after partial resection (37 persons) – a mean dose of 19 Gy (range 10-30 Gy) within the 90% isodose. Mean IORT area diameter was 7.5-8 cm (range 4-10 cm). Adjuvant radiotherapy was deemed necessary in 30 patients and adjuvant chemotherapy – in 20. Rates of 1-year, 2-year and 3-year overall survival were 47%, 17% and 8%, respectively, median survival – 11 months and local control rate – 21%. In the group of women with complete therapeutic response, median survival was 13 months and local control rate – 27%. In patients with partial therapeutic response, corresponding values were 10 months and 17%, respectively. Grade 2 and 3 treatment toxicity was documented in 27% of the patients and consisted in neuropathy, urethral and/or rectal stenosis⁽¹¹⁾.

OVARIAN CANCER

In the management of ovarian cancer, radiotherapy plays a marginal role, mainly due to extent of area that should

miednicy mniejszej. Do radioterapii śródoperacyjnej w dawce 22 Gy (4-27,8 Gy)/pkt, maksymalnie o energii 12 MeV (9-22 MeV) kwalifikowano pacjentki z guzem resztkowym, operacją R1 lub wąskimi marginesami. Obszar terapeutyczny obejmował łożę lub guz z 1-centymetrowym marginesem o średnich wymiarach 6 cm (6-15 cm). U 6 osób przeprowadzono ponowną radioterapię w dawce 26-50 Gy w dawkach frakcyjnych 1,2-1,8 Gy, obszar terapeutyczny obejmował łożę lub guz z 3-5-centymetrowym marginesem. Siedem pacjentek, które nie miało uprzednio radioterapii, zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego na całą miednicę mniejszą wraz z *boost* w dawce 54 Gy (45-62,4 Gy). Czas obserwacji wyniósł 15 miesięcy. Dwanaście chorych zmarło, w tym 6 z powodu niepowodzenia miejscowego, 4 – z powodu niepowodzenia miejscowego i przerzutów odległych i 2 – z powodu przerzutów odległych. Pięcioletni specyficzny odsetek przeżyć wyniósł 43%, z medianą przeżycia 26 miesięcy, 5-letnia kontrola miejscowa – 48%, a czas do nawrotu – 22 miesięcy⁽¹⁰⁾.

W innym badaniu dotyczącym nawrotu raka szyjki macicy Mahé i wsp. przeanalizowali dane 70 kobiet poddanych operacji, z których 40 miało dodatkowo IORT. U pacjentek z całkowitą resekcją guza (30 osób) podawano dawkę 18 Gy (10-25 Gy)/izodozę 90%, po częściowej resekcji (37 osób) stosowano dawkę 19 Gy (10-30 Gy)/izodozę 90%. Obszar IORT mierzył 7,5-8 cm (4-10 cm). Trzydzieści chorych wymagało podania uzupełniającej radioterapii, a 20 – chemioterapii. Odsetki jedno-, dwu- i trzyletnich całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 47%, 17% i 8%, mediana przeżycia – 11 miesięcy, a kontrola miejscowa – 21%. W grupie kobiet, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, mediana przeżycia wyniosła 13 miesięcy, a kontrola miejscowa – 27%, u chorych z częściową odpowiedzią odpowiednio 10 miesięcy i 17%. Toksyczność leczenia 2.-3. stopnia oszacowano na 27%; dotyczyła neuropatii, zwężenia cewki moczowej i/lub odbytnicy⁽¹¹⁾.

RAK JAJNIKA

W nowotworach jajnika rola radioterapii jest marginalna, głównie z powodu wielkości obszaru, który należałoby napromienić, oraz znajdujących się w pobliżu narządów krytycznych. Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w tej jednostce chorobowej wydaje się bardzo interesującą alternatywą. Publikowane prace dotyczą głównie nawrotowych postaci. Barney i wsp. analizowali dane 20 kobiet z nawrotem dotyczącym miednicy mniejszej (14 osób), węzłów okołoaortalnych (6) i pachwinowych węzłów chłonnych (1 osoba). W trakcie zabiegu przeprowadzano maksymalne leczenie cytoredukcyjne, a następnie zastosowano IORT w dawce 12,5 Gy (10-22,5 Gy); 16 kobiet miało przedoperacyjną radioterapię w dawce 50 Gy (20-54,3 Gy). Odsetek pięcioletniej kontroli miejscowej wyniósł 59%, a kontroli miejscowej w polu napromienianym – 76%. Nawrót choroby ujawniono u wszystkich chorych, u których występował dodatni

be irradiated and critical organs located in the immediate neighborhood. However, the use of IORT in this nosologic entity appears an extremely interesting option. Hitherto published papers focus mainly on recurrent forms of the disease. Barney et al. analyzed data of 20 women with a recurrence in the pelvis (14 persons), periaortal lymph nodes (6 persons) and inguinal lymph nodes (1 person). At surgery, patients underwent maximal cytoreduction and IORT at a mean dose of 12.5 Gy (range 10-22.5 Gy); 16 women have had preoperative radiotherapy at a mean dose of 50 Gy (range 20-54.3 Gy). In this group, 5-year local control rate was 59% and that of local control within the irradiated area – 76%. Recurrence was documented in all patients who have had positive resection margins. Median survival was 30 months, 5-year survival rate – 49% and 5-year metastases-free survival rate – 37%. Treatment-related toxicity was seen in 29% of the cases, thereof in 10% at grade 3 or over⁽¹²⁾.

Effects of IORT in the treatment of ovarian cancer were assessed by Gao et al. These authors examined 45 patients, including 25 with primary disease and 20 with isolated recurrence. All patients underwent maximal cytoreduction with residual tumor measuring at most 1 cm and IORT of 12 MeV energy over the entire pelvis, using 10-12-cm applicators. Delivered dose was 18-20 Gy in 43 procedures and 10 Gy in 2 procedures. Planning target volume (PTV) was the area extending from common iliac lymph nodes to 2 cm below vaginal amputation level and 1 cm lateral to external iliac lymph nodes. Prior to IORT application, the authors displaced urinary bladder, small intestine, sigmoid colon and partly also the pudendal nerve, additionally placing a 6-mm shield over the rectum. Seventy-five percent of the patients received 4-6 cycles of intraperitoneal chemotherapy. In this study, mean follow-up time was 78 months (range 11-123 months). As final outcome 17 patients died (37.8%), thereof 13 because of disease progression (28.9%). Recurrence was stated in 16 patients (35.6%), thereof recurrence and metastases in 14 (31.1%) and distant metastases only in 2 (4.4%). Isolated local recurrence was documented in 11 women (24.4%) and synchronous local recurrence and distant metastases – in 3 (6.7%). In the entire group, 5-year survival rate was 62.2% (28/45) and disease-free survival time rate – 55.6% (25/45). In the subgroup with primary disease, 5-year overall survival rate was 64% and in the subgroup with recurrence – 60%⁽¹³⁾.

UTERINE SARCOMAS

Poor prognosis associated with uterine sarcomas encourages the search for novel therapies, which might significantly improve rates of local control and cure. IORT might be an interesting option in this nosologic entity. Barney et al. analyzed 3 primary and 13 recurrent cases of uterine sarcoma of various histological types. Total tumor excision was accomplished in 2 cases and partial – in 6. Histological study of surgical specimens revealed narrow

margins. Mediana przeżycia wyniosła 30 miesięcy, odsetek 5-letnich przeżyć – 49%, a 5-letniego czasu wolnego od przerzutów – 37%. Toksyczność leczenia wystąpiła w 29% przypadków, w 10% w stopniu co najmniej 3⁽¹²⁾.

Efekty zastosowania IORT w raku jajnika oceniali między innymi Gao i wsp. Autorzy przebadali 45 pacjentek, w tym 25 z pierwotną chorobą i 20 z izolowanym nawrotem. U każdej chorej przeprowadzono zabieg maksymalnej cytoredukcji guza ≤ 1 cm z radioterapią śródoperacyjną o energii 12 MeV na obszar całej miednicy z wykorzystaniem aplikatorów wielkości 10-12 cm. W 43 procedurach podano dawkę 18-20 Gy, w 2 – dawkę 10 Gy. Obszarem tarczowym PTV (*planning target volume*) był obszar od wysokości węzłów chłonnych biodrowych wspólnych do obszaru 2 cm poniżej odcięcia pochwy, bocznie 1 cm od węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych. Przed rozpoczęciem IORT autorzy odsuwali pęcherz moczowy, jelito cienkie, esicę oraz częściowo nerw zasłonowy, dodatkowo stosowali 6-milimetrową osłonę odbytnicę. U 75% pacjentek podano 4-6 cykli chemioterapii dootrzewnowej. Czas obserwacji chorych wyniósł 78 miesięcy (11-123 miesięcy). Siedemnaście (37,8%) pacjentek zmarło, 13 (28,9%) z powodu progresji choroby. Nawrót choroby stwierdzono u 16 chorych (35,6%) – u 14 (31,1%) nawrót i przerzuty, a u 2 (4,4%) tylko przerzuty odległe. Izolowany nawrót miejscowy ujawniono u 11 (24,4%) kobiet, a jednoczesowy nawrót miejscowy i przerzuty odległe – u 3 (6,7%). W całej grupie odsetek 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 62,2% (28/45), a odsetek czasu wolnego od choroby – 55,6% (25/45). W grupie chorych z pierwotną chorobą odsetek 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 64%, a u leczonych z powodu nawrotu choroby – 60%⁽¹³⁾.

MIĘSAKI TRZONU MACICY

Ze względu na rokowanie w mięsakach trzonu macicy poszukuje się nowych metod terapeutycznych, które mogą w istotny sposób poprawić odsetki kontroli miejscowej i wyleczeń. Interesującą techniką w tej jednostce chorobowej może być radioterapia śródoperacyjna. W pracy Barneya i wsp. przeanalizowano 3 pierwotne i 13 nawrotowych mięsaków trzonu macicy o różnym typie histopatologicznym. U 2 pacjentek przeprowadzono całkowitą, a u 6 częściową resekcję guza; u 8 w badaniu histopatologicznym były obecne wąskie marginesy. Dawka radioterapii śródoperacyjnej wyniosła 12,5 Gy (10-20 Gy), dodatkowo wszystkie chore miały uzupełniającą radioterapię w dawce całkowitej 50,4 Gy (20-62,5 Gy) oraz chemioterapię. Mediana czasu obserwacji chorych wyniosła 44 miesiące (11-203 miesięcy), kontrola miejscowa w obszarze IORT – 100%, a odsetek 3-letnich nawrotów miejscowych – 7%; dotyczyły obszaru IORT i teleterapii. Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od przerzutów odległych autorzy ocenili na 48%, a 3-letnich całkowitych przeżyć – na 53%⁽¹⁴⁾.

security margins in 8 cases. Mean IORT dose was 12.5 Gy (range 10-20 Gy); furthermore all patients underwent adjuvant radiotherapy of mean total dose of 50.4 Gy (range 20-62.5 Gy) and chemotherapy. Median follow-up time was 44 months (range 11-203 months), local control within the IORT – 100% and 3-year local recurrence rate – 7%, concerning both IORT and external beam therapy areas. These authors report 3-year distant metastases-free survival rate at 48% and 3-year overall survival rate – at 53%⁽¹⁴⁾.

OTHER LOCATIONS

The greatest challenge in oncological treatment is associated with recurrence of the primary disease, i.e. cases where standard therapies proved ineffective and previously implemented radiotherapy considerably restricts its repeated use. Such patients may be candidates for IORT.

In the study by Tran et al., analysis encompassed 38 patients with 44 loci of recurrence and mean follow-up time of 50 months. Primary tumor location was cervical in 47%, uterine corpus in 31%, vulvar in 14%, vaginal in 6% and adnexal in 3%. Seventy-two percent of the patients have had radiotherapy already. Maximal cytoreduction has been achieved in 85% and pelvic exenteration – in 18%. Mean tumor diameter was 5 cm (range 0.5-12 cm) and mean IORT dose – 11.52 Gy (range 6-17 Gy). Adjuvant radiotherapy was instituted in 53% of the patients and chemotherapy – 24%. Rates of 5-year local control failure, distant metastases-free survival and specific disease-free survival were 44%, 51% and 47%, respectively. The authors emphasize that recurrent genital malignancy is associated with poor prognosis and that IORT may contribute to improvement of these outcomes, but only in carefully selected groups of patients⁽¹⁵⁾.

IORT-ASSOCIATED COMPLICATIONS

Essentially, IORT is well tolerated and developing complications are associated with area and anatomical location undergoing treatment. No general adverse effects of radiotherapy are observed, such as nausea, vomiting and general weakness, furthermore complications on the part of bladder, bowels and colon are much less frequent. In the case of conformal 3D radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) technique, complications most often develop on the part of the digestive tract. This is usually grade 2 diarrhea (65% vs. 38.5%), grade 3 diarrhea (7.2% vs. 0%). Another most frequent radiotherapy-related complication are disorders of the urinary tract, where grade 2 complications are seen in 23.5% of patients after conformal radiotherapy vs. 18.5% after IORT, whereas grade 3 complications develop in 1.5% and 0%, respectively⁽¹⁶⁾.

Most frequent IORT-associated complications include neuropathy, hydronephros, perforation, urinary tract infection, abdominal pain and edema⁽¹³⁾.

In the paper by Martínez-Monge et al., IORT-associated toxicity was estimated at 14.9%; most frequent being pel-

INNE LOKALIZACJE

Największym wyzwaniem w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury lecznicze okazały się nieskuteczne, a uprzednio przeprowadzona radioterapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. U tych pacjentów próbuje się stosować radioterapię śródoperacyjną. W badaniu Trana i wsp. przebadano 38 pacjentek z 44 miejscami nawrotu choroby, ze średnim czasem obserwacji 50 miesięcy. Pierwotnym miejscem nowotworu była szyjka macicy – u 47%, trzon macicy – u 31%, srom – u 14%, pochwa – u 6% i jajowody – u 3%; uprzednio leczonych radioterapią było 72% pacjentek. U 85% przeprowadzono maksymalne leczenie cytoredukcyjne, a w 18% przypadków wykonano operację wytrzewienia miednicy mniejszej. Średnica guza wyniosła 5 cm (0,5-12 cm), a średnia dawka IORT – 11,52 Gy (6-17,5 Gy). Do uzupełniającej radioterapii zakwalifikowano 53% chorych, a do chemioterapii – 24%. Odsetek 5-letniej kontroli niepowodzenia miejscowego wyniósł 44%, czasu wolnego od przerzutów odległych – 51%, a specyficznego czasu wolnego od choroby – 47%. Autorzy podkreślają, że przeżycia w nawrotach narządu rodowego wiążą się ze złym rokowaniem i radioterapia śródoperacyjna może poprawiać te wyniki, ale tylko w bardzo dokładnie wybranych grupach pacjentów⁽¹⁵⁾.

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – POWIKŁANIA

Zasadniczo radioterapia śródoperacyjna jest dobrze tolerowana, a pojawiające się powikłania wiążą się z obszarem i lokalizacją poddaną leczeniu. Nie obserwuje się objawów ogólnych radioterapii, takich jak nudności, wymioty czy ogólne osłabienie, ponadto odnotowuje się dużo mniej powikłań ze strony pęcherza moczowego, jelit czy okrężnicy. W przypadku radioterapii konformalnej 3D i techniki IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) powikłania występują najczęściej ze strony przewodu pokarmowego. Zwykle jest to biegunka w stopniu 2. – u 65% vs 38,5% przypadków, w stopniu 3. – 7,2% vs 0% pacjentów. Kolejnym najczęstszym powikłaniem po radioterapii są zaburzenia ze strony układu moczowego, powikłania w stopniu 2. obserwuje się u 23,5% osób po radioterapii konformalnej i 18,5% po zastosowaniu techniki IMRT, w stopniu 3. odpowiednio u 1,5% i 0%⁽¹⁶⁾.

Do najczęstszych powikłań po IORT należą: neuropatia, wodonercze, perforacja, zakażenie układu moczowego, bóle jamy brzusznej czy obrzęki⁽¹³⁾.

W badaniu Martíneza-Mongego i wsp. toksyczność związana z przeprowadzoną radioterapią śródoperacyjną oszacowano na 14,9%; najczęściej stwierdzano ból w miednicy mniejszej oraz obwodową neuropatię. W badaniach innych autorów neuropatia była najczęstszym powikłaniem (10-30%). Autorzy podkreślają, że odsetek neuropatii zwiększał się wraz ze wzrostem dawki IORT,

vic pain and peripheral neuropathy. In other authors' reports, neuropathy was the most frequent finding (10-30%). These authors emphasize that incidence of neuropathy increased with increasing IORT dose, correlating with higher dose delivered to the residual tumor, when large nerve trunks pass nearby⁽⁸⁾.

Stelzer et al. denoted peripheral neuropathy, pain in the extremities and mild gait disorders. These authors conclude that the key factor is total cumulative dose: no neurological complications were observed if the dose did not exceed 30-65.3 Gy, while at doses in the 45-96.6 Gy range developed peripheral neuropathy. Another important issue is total dose delivered to the lumbosacral plexus. Neuropathy was always present when cumulative dose of 70-79 Gy was exceeded⁽¹⁰⁾.

To sum up, IORT is a viable technique enabling delivery of radiation during surgery in late-stage and recurrent genital malignancies. This procedure is mainly indicated in patients with recurrent disease and lymph node metastases, invasion of the parametrium and/or incomplete tumor excision.

PERSPECTIVES

IORT procedures are being modified, while number and availability of IORT devices is increasing. Unfortunately, to date there are no therapeutic standards for this therapeutic modality. Their development is urgently needed at every oncology center where such procedures will be realized. Furthermore, interdisciplinary committees should be appointed, that would qualify patients for this type of treatment.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Rutkowski T., Wygoda A., Hutnik M. i wsp.: Intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy photons as a boost in patients with early-stage oral cancer with the indications for postoperative radiotherapy: treatment feasibility and preliminary results. *Strahlenther. Onkol.* 2010; 186: 496-501.
2. Beddar A.S., Biggs P.J., Chang S. i wsp.: Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. *Med. Phys.* 2006; 33: 1476-1489.
3. Gunderson L.L.: Rationale for and results of intraoperative radiation therapy. *Cancer* 1994; 74: 537-541.
4. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. i wsp.: Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124: 141-151.
5. Beddar A.S., Krishnan S.: Intraoperative radiotherapy using a mobile electron LINAC: a retroperitoneal sarcoma case. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2005; 6: 95-107.
6. Jurado M., Martínez-Monge R., García-Foncillas J. i wsp.: Pilot study of concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, and external beam radiotherapy prior to radical surgery +/- intraoperative electron beam radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 30-37.

co wiązało się z podwyższeniem dawki na guza resztkowego, w pobliżu którego przebiegały nerwy⁽⁸⁾.

W badaniu Stelzera i wsp. odnotowano obwodową neuropatię, bóle kończyn oraz łagodne zaburzenia chodzenia. Autorzy podkreślają, że najważniejsza jest całkowita dawka kumulacyjna – jeżeli nie przekraczała 30-65,3 Gy, nie obserwowali powikłań ze strony nerwów, natomiast przy dawkach 45-96,6 Gy chore miały objawy neuropatii obwodowej. Kolejną ważną kwestią jest dawka całkowita podawana na splot krzyżowo-lędźwiowy – przy przekroczeniu dawki kumulacyjnej 70-79 Gy zawsze występowała neuropatia⁽¹⁰⁾.

Podsumowując, radioterapia śródoperacyjna jest użyteczną metodą mającą na celu podanie promieniowania w trakcie zabiegu chirurgicznego w zaawansowanych lub nawrotowych nowotworach narządu rodowego. Do tej procedury kwalifikują się przede wszystkim chore z nawrotem choroby, ale także z przerzutami do węzłów chłonnych, naciekiem przymacic i/lub niekompletną resekcją guza.

PERSPEKTYWY

Procedury śródoperacyjnej radioterapii są modyfikowane, zwiększa się liczba aparatów i ich dostępność. Niestety, wciąż nie ma standardów terapeutycznych dla tego rodzaju leczenia – ich opracowanie jest pilnie potrzebne w każdym ośrodku onkologicznym, w którym będzie realizowana ta procedura, konieczne jest też powołanie i rozwój komisji interdyscyplinarnych kwalifikujących do tej formy leczenia.

7. Zeidan Y.H., Yeh A., Weed D. i wsp.: Intraoperative radiation therapy for advanced cervical metastasis: a single institution experience. *Radiat. Oncol.* 2011; 6: 72.
8. Martínez-Monge R., Jurado M., Aristu J.J. i wsp.: Intraoperative electron beam radiotherapy during radical surgery for locally advanced and recurrent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 538-543.
9. Haddock M.G., Martínez-Monge R., Petersen I.A., Wilson T.O.: Locally advanced primary and recurrent gynecologic malignancies: EBRT with or without IOERT or HDR-IORT. W: Gundersen L.L., Willet C.G., Harrison L.B., Calvo F.A. (red.): *Intraoperative Irradiation: Techniques and Results.* Humana Press, Totowa, NJ 1999: 397-420.
10. Stelzer K.J., Koh W.J., Greer B.E. i wsp.: The use of intraoperative radiation therapy in radical salvage for recurrent cervical cancer: outcome and toxicity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172: 1881-1888.
11. Mahé M.A., Gérard J.P., Dubois J.B. i wsp.: Intraoperative radiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix: report of the French intraoperative group on 70 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 34: 21-26.
12. Barney B.M., Petersen I.A., Dowdy S.C. i wsp.: Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of recurrent ovarian malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 1225-1231.
13. Gao Y., Liu Z., Chen X. i wsp.: Intraoperative radiotherapy electron boost in advanced and recurrent epithelial ovarian carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 2011; 11: 439.
14. Barney B.M., Petersen I.A., Dowdy S.C. i wsp.: Long-term outcomes with intraoperative radiotherapy as a component of treatment for locally advanced or recurrent uterine sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 191-197.
15. Tran P.T., Su Z., Hara W. i wsp.: Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69: 504-511.
16. Ferrigno R., Santos A., Martins L.C. i wsp.: Comparison of conformal and intensity modulated radiation therapy techniques for treatment of pelvic tumors. Analysis of acute toxicity. *Radiat. Oncol.* 2010; 5: 117.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNI SW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNI SW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.