

Marta Biedka^{1,2}, Tamara Kuźba-Kryszak², Krzysztof Koper³

Możliwości zastosowania radioterapii w leczeniu nawrotu w pochwie u chorych z nowotworami narządu rodno

Possibilities of using radiotherapy in the treatment of vaginal recurrence in patients with uterine cancers

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

³ Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Pielęgniarstwa Ginekologicznego, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera 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

³ Department of Gynecologic Oncology and Nursing, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, 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

Jednym z poważnych problemów w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury okazały się nieskuteczne, a uprzednio przeprowadzona terapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. Nawrót w pochwie stwierdza się u 2,4–15% chorych na nowotwory narządu rodno. W przypadku dużych nawrotowych guzów leczenie o założeniu radykalnym jest chirurgiczne i wiąże się z wytrzewieniem miednicy. Wskazania do tego zabiegu są jednak istotnie ograniczone, a ponadto jest on obciążony wysokim ryzykiem powikłań i znacznego pogorszenia jakości życia. Dlatego wykorzystuje się brachyterapię i/lub powtórna radioterapię, do niedawna jako leczenie kolejnego rzutu albo leczenie paliatywne. W ostatnich latach obserwuje się poszerzenie wskazań do radioterapii i brachyterapii – ze względu na dynamiczny rozwój nowych technik planowania i realizacji leczenia, które pozwoliły na napromienianie obszarów tarczowych przy akceptowanym przez pacjenta poziomie odczynów popromiennych, a jednocześnie umożliwiły ochronę narządów krytycznych. Wprowadzenie nowych aparatów terapeutycznych pozwoliło na stosowanie różnych technik leczenia, m.in. radioterapii z modulacją intensywności wiązki, radioterapii sterowanej obrazem, RapidArc, tomoterapii, radioterapii śródoperacyjnej i radioterapii stereotaktycznej, co wpłynęło na znaczący wzrost roli powtórnej radioterapii. Należy pamiętać o możliwościach leczenia systemowego, choć na ogół ma ono charakter paliatywny. O wykorzystaniu brachyterapii w leczeniu nawrotu można pomyśleć, gdy zmiany są zlokalizowane w okolicy pochwy lub jej kikuta albo gdy naciek obejmuje przymacicza; w innych sytuacjach zawsze należy rozważyć leczenie skojarzone z radioterapią wiązką zewnętrzną. Wybór metody brachyterapii zależy od lokalizacji zmiany i wielkości nacieku. Gdy grubość nacieku wynosi do 5 mm wyłącznie, przeprowadza się brachyterapię dojamową; gdy naciek tę grubość przekracza, wskazane jest zastosowanie brachyterapii śródtkankowej.

Słowa kluczowe: kikut pochwy, nawrót, radioterapia, brachyterapia

Abstract

A major problem in cancer treatment is disease recurrence, i.e. a situation in which the standard procedures turned out to be ineffective and the previously used therapy significantly limits its next use. Vaginal recurrence is found in 2.4–15% of patients with uterine cancer. For large recurrent tumors radical treatment involves surgical pelvic exenteration. However, indications for this procedure are significantly limited; in addition, it is associated with a high risk of complications and a significantly compromised quality of life. For this reason, brachytherapy and/or another course of radiotherapy are administered, which until recently were used as a further-line treatment option or as palliative care. Over the last few years extension of indications for radiotherapy and brachytherapy has been noted due to the dynamic development of new techniques for planning and conducting treatment. These allow for the irradiation of the target volume which causes

radiation-related reactions that are acceptable for the patient while protecting critical organs. The introduction of new therapeutic devices allowed for the use of different treatment techniques, including intensity-modulated radiation therapy, image-guided radiotherapy, RapidArc, tomotherapy, intraoperative radiotherapy and stereotactic body radiotherapy, which contributed to a significant increase in the role of repeat radiotherapy. One needs to remember about the possibilities of systemic treatment, although it is usually palliative in nature. Brachytherapy may be considered for the treatment of recurrent disease if the lesions are located in the region of the vagina or vaginal stump or if infiltration is found in the parametria; in other situations treatment combined with external beam radiotherapy should always be considered. The choice of brachytherapy method depends on the location of the lesion and the extent of infiltration. If the infiltration is up to 5 mm deep, intracavitary brachytherapy is performed. If the infiltration is deeper, the use of interstitial brachytherapy is indicated.

Key words: vaginal stump, recurrence, radiotherapy, brachytherapy

WPROWADZENIE

Jednym z poważnych problemów w leczeniu onkologicznym są nawroty choroby, czyli przypadki, w których standardowe procedury okazały się nieskuteczne, a uprzednio przeprowadzona terapia znacznie ograniczyła możliwość jej ponownego wykorzystania. Nawrót choroby w kikutie pochwy po leczeniu onkologicznym jest dość częstym zjawiskiem wśród pacjentek z nowotworami narządu rodneg – częstość jego występowania waha się od 2,4 do 15% (tab. 1)⁽¹⁾.

W skład leczenia zapobiegającego nawrotowi w okolicy kikuta pochwy wchodzą: brachyterapia i/lub radioterapia oraz leczenie systemowe u chorych z grup wysokiego ryzyka⁽²⁻⁷⁾.

Kikut pochwy otaczają bardzo wrażliwe na radioterapię organy ryzyka, takie jak odbytnica, jelita i pęcherz moczowy^(1,5,8), co ogranicza możliwości terapeutyczne, w tym możliwość powtórnego zastosowania radioterapii. Leczeniem z wyboru często pozostaje więc brachyterapia⁽⁹⁻¹¹⁾.

Celem niniejszej pracy jest wskazanie sytuacji klinicznych, w których chore z nawrotem i/lub przerzutem do pochwy mogą odnieść wymierne korzyści z radioterapii i/lub brachyterapii.

ROLA RADIOTERAPII W LECZENIU NAWROTÓW W POCHWIE

W nowotworach narządu rodneg dochodzi niekiedy do nawrotów choroby w obrębie kikuta pochwy. Istnieją różne formy terapii, jednak ze względu na rozległość i trudności

INTRODUCTION

A major problem in cancer treatment is disease recurrence, i.e. a situation in which the standard procedures turned out to be ineffective and the previously used therapy significantly limits its next use. Disease recurrence in the vaginal stump after cancer treatment is a relatively common phenomenon among patients with uterine cancers – its prevalence ranges between 2.4 and 15% (Tab. 1)⁽¹⁾.

Treatment which prevents recurrence in the vaginal stump region includes brachytherapy and/or radiotherapy as well as systemic treatment in high-risk patients⁽²⁻⁷⁾.

The vaginal stump is surrounded by at-risk organs which are very sensitive to radiotherapy such as the rectum, intestines and urinary bladder^(1,5,8), which limits therapeutic options, including the possibility of using another course of radiotherapy. Therefore, brachytherapy often remains the method of choice⁽⁹⁻¹¹⁾.

The aim of this paper is to present clinical situations in which patients with recurrence and/or metastasis in the vagina may derive significant benefit from radiation therapy and/or brachytherapy.

ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF VAGINAL RECURRENCE

In uterine cancers the disease sometimes recurs in the vaginal stump. There are various forms of therapy; however, due to the extent of and technical difficulties involved in surgery as well as possible complications the

Nawrót w pochwie <i>Vaginal recurrence</i>	Leczenie chirurgiczne z dodatnim marginesem od strony pochwy <i>Surgical treatment with a positive margin from the side of the vagina</i>
	Obecność guza resztkowego <i>Presence of a residual tumor</i>
	Przetrwale zmiany po radioterapii lub radiochemioterapii <i>Persistent lesions following radiotherapy or radiochemotherapy</i>

Tab. 1. Sytuacje kliniczne, w których obserwuje się nawrót choroby w pochwie
Tab. 1. Clinical situations in which vaginal recurrence is observed

techniczne zabiegu operacyjnego oraz możliwe powikłania rekomendowaną metodą w przypadku małych guzów jest brachyterapia i/lub teleradioterapia⁽¹²⁾. W przypadku guzów większych rekomendowanym postępowaniem jest leczenie paliatywne⁽¹¹⁾.

Radioterapia z wykorzystaniem wiązek zewnętrznych

Obserwuje się obecnie poszerzenie wskazań do zastosowania radioterapii, w tym do powtórnej radioterapii. Wpłynął na to dynamiczny rozwój technik planowania i realizacji leczenia. Nowe techniki pozwoliły na napromienianie obszarów tarczowych przy akceptowanym przez pacjenta poziomie odczynów popromiennych oraz umożliwiły ochronę narządów krytycznych⁽¹¹⁾.

U chorych z zaawansowanymi miejscowo nowotworami jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej leczenie radykalne bywa niemożliwe. Radioterapia 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 dawka całkowita powinna wynosić około 60 Gy, a w guzach resztkowych – przekraczać 60 Gy. Dlatego bezpiecznymi dawkami całkowitymi stosowanymi w leczeniu uzupełniającym są te z zakresu 45–50 Gy, ale odbywa się to kosztem gorszej kontroli miejscowej⁽¹³⁾.

Fujiwara i wsp.⁽¹⁴⁾ oceniali grupę 20 wznów pojedynczych lub mnogich po wykluczeniu rozsiewu choroby u kobiet z rakiem jajnika. Średnia liczba nawrotów przypadających na pacjentkę wynosiła 2 (1–5), łącznie u 20 osób wystąpiły 44 ogniska wznowy. Chore były kwalifikowane do radioterapii z podaniem całkowitej dawki rzędu 40–68 Gy w dawce frakcyjnej 1,6–2,0 Gy. Regresję guza odnotowano zaraz po zakończeniu leczenia w przypadku 42 nawrotów, a w przypadku 39 wznów odpowiedź pojawiła się w ciągu 2–3 miesięcy po radioterapii. Odsetek regresji był wyższy u chorych ze zmianami poniżej 5 cm i wtedy, gdy nawrót dotyczył przerzutów do węzłów chłonnych, a nie innych obszarów miednicy. Jak podają autorzy, u większości pacjentek doszło do progresji choroby poza obszarem napromieniania.

Każda forma powtórnej radioterapii wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań popromiennych, głównie ze strony jelit, odbytnicy i pęcherza moczowego (perforacje, przetoki, krwawienia z poszerzonych naczyń krwionośnych odbytnicy, zarośnięcie pochwy, zwłóknienie moczowódów). W ubiegłym wieku powtórna radioterapia w nawrotach nowotworów narządu rodowego wiązała się ze statystycznie istotnym wzrostem śmiertelności i odsetkiem powikłań na poziomie 5,3–35%^(15–17). Niemniej Sharma i wsp.⁽¹⁷⁾ nie wykazali statystycznej zależności między objętością guza a incydentami poważnych powikłań, i to pomimo względnie dużych rozmiarów guzów – powyżej 10 cm³ (z wyjątkiem jednego przypadku).

recommended method for small tumors is brachytherapy and/or teleradiotherapy⁽¹²⁾. For larger tumors the recommended management of the disease is palliative treatment⁽¹¹⁾.

External beam radiotherapy

These days extension of indications for radiotherapy, including repeat radiotherapy, has been observed. This is due to the dynamic development of techniques for planning and conducting treatment. These allow for the irradiation of the target volume which causes radiation-related reactions that are acceptable for the patient while protecting critical organs⁽¹¹⁾.

Radical treatment is sometimes impossible in patients with locally advanced abdominal and/or pelvic cancers. External beam radiotherapy (with or without chemotherapy) is often palliative in nature, which is due to the fact that it is impossible to administer a total dose of over 50 Gy safely for critical organs. For positive margins after surgery the total dose should be approximately 60 Gy and it should exceed 60 Gy in residual tumors. Therefore, for adjuvant treatment the safe doses range between 45 and 50 Gy with, however, inferior local control⁽¹³⁾.

Fujiwara *et al.*⁽¹⁴⁾ assessed a group of 20 single or multiple relapses in women with ovarian cancer in whom metastasis was excluded. The average number of recurrences per patient was 2 (1–5) and 44 relapse lesions were found in total in 20 individuals. The patients received radiotherapy with a total dose of 40–68 Gy at a fractionated dose of 1.6–2.0 Gy. For 42 recurrences tumor regression was observed as soon as the treatment was completed and in 39 cases patients responded within 2–3 months after radiotherapy. The rate of regression was higher in patients with lesions under 5 cm and in those cases in which recurrence was found in the lymph nodes rather than other regions of the pelvis. According to the authors, in the majority of patients the disease progressed outside of the irradiated area.

Every form of repeat radiotherapy is associated with a high risk of radiation-related complications, primarily involving the intestines, rectum and urinary bladder (perforations, fistulas, bleeding from dilated rectal blood vessels, vaginal obliteration, ureter fibrosis). Last century repeat radiotherapy in uterine cancer recurrences was associated with a statistically significant increase in mortality and a complication rate of 5.3–35%^(15–17). However, Sharma *et al.*⁽¹⁷⁾ did not demonstrate any statistically significant relationship between the volume of the tumor and serious complications despite relatively large sizes of tumors – over 10 cm³ (except for one case).

New techniques for radiotherapy planning such as intensity-modulated radiation therapy (IMRT), RapidArc and tomotherapy allow for the maximum protection of critical organs while ensuring precision and short treatment time when used with techniques which visualize the position of the

Nowe techniki planowania radioterapii, takie jak IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*), czyli modulacja intensywności wiązki, RapidArc i tomoterapia, pozwalają na maksymalną ochronę narządów krytycznych, a jednocześnie zapewniają precyzję i krótki czas leczenia, jeśli stosuje się techniki obrazujące codziennie położenie guza – IGRT (*image-guided radiation therapy*), czyli radioterapię sterowaną obrazem. Wszystko to sprawia, że powtórna radioterapia staje się możliwa.

Brachyterapia

O wykorzystaniu brachyterapii jako formy leczenia nawrotu w pochwie można pomyśleć, gdy zmiany są zlokalizowane w okolicy pochwy lub jej kikuta albo gdy naciek obejmuje przymacicza. W innych sytuacjach zawsze należy rozważyć skojarzenie leczenia z radioterapią wiązką zewnętrzną⁽¹⁸⁾.

Zaletą brachyterapii jest niskie ryzyko błędów powstających podczas układania chorego i tych związanych z ruchomością narządową, które są obecne przy napromienianiu wiązką zewnętrzną. Ponadto dawkę podaje się bezpośrednio do guza z niewielkim marginesem tkanek otaczających, co znacząco redukuje dawkę w narządach krytycznych (ryc. 1–4)⁽¹⁹⁾.

Wybór metody brachyterapii zależy od lokalizacji zmiany i wielkości nacieku. Gdy grubość nacieku wynosi do 5 mm włącznie, przeprowadza się brachyterapię dojamową; gdy naciek tę grubość przekracza, wskazane jest zastosowanie brachyterapii śródtkankowej⁽²⁰⁾. Decyzja o wyborze metody powinna się opierać na prognozowanej odpowiedzi na leczenie. Randall i wsp.⁽²¹⁾ wykazali, że typ histopatologiczny guza, objętość zmiany, dawka implantu i lokalizacja są statystycznie skorelowane z odsetkiem kontroli miejscowych⁽²²⁾. Według niektórych autorów wielkość guza ma decydujące znaczenie w kwalifikacji do brachyterapii. Puthawala i wsp.⁽¹⁵⁾ proponują zastosowanie brachyterapii

tumor on a daily basis such as image-guided radiation therapy (IGRT). All of this renders repeat radiotherapy possible.

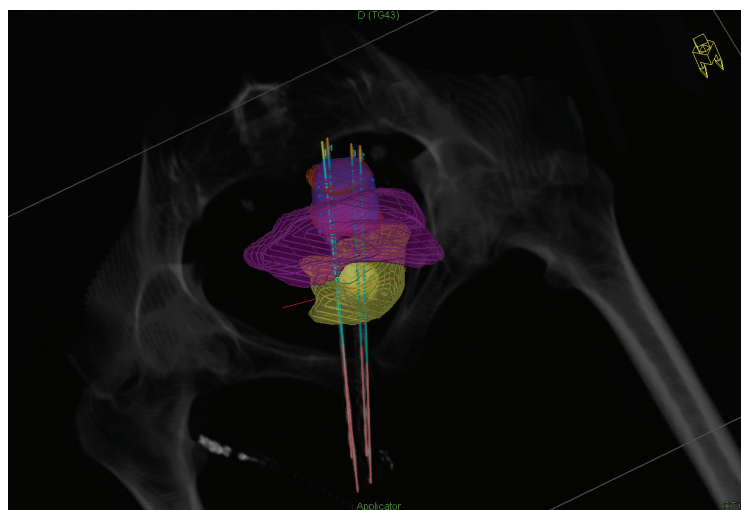
Brachytherapy

Brachytherapy may be considered for the treatment of vaginal recurrence if the lesions are located in the vagina or vaginal stump region or if infiltration is found in the parametria. In other situations combining the treatment with external beam radiotherapy should always be considered⁽¹⁸⁾.

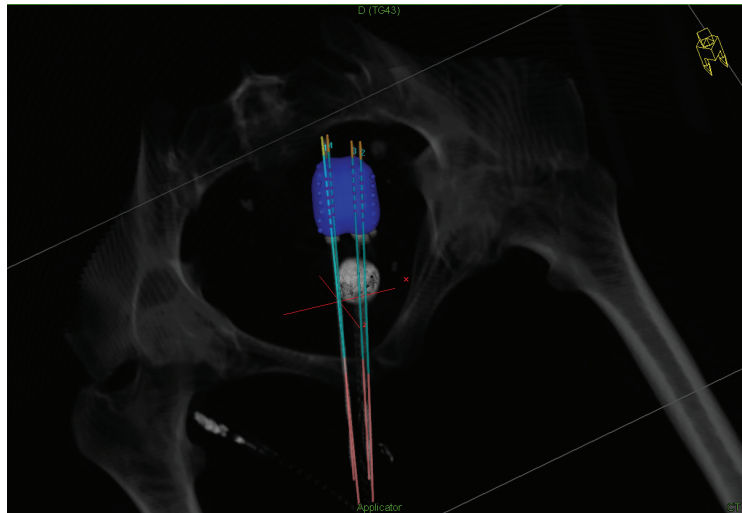
The advantage of brachytherapy is a low risk of errors occurring while positioning the patient and those associated with organ mobility, which are present when using external beam radiotherapy. In addition, the dose is administered directly into the tumor with a small margin of the surrounding tissues, which significantly reduces the dose received by critical organs (Figs. 1–4)⁽¹⁹⁾.

The choice of brachytherapy method depends on the location of the lesion and the extent of infiltration. If the infiltration is up to 5 mm deep, intracavitary brachytherapy is performed. If the infiltration is deeper, the use of interstitial brachytherapy is indicated⁽²⁰⁾. The decision on the choice of method should be based on the predicted response to treatment. Randall *et al.*⁽²¹⁾ demonstrated that the histopathological type of the tumor, volume of the lesion, implant dose and location are statistically correlated with the rate of local control⁽²²⁾. According to some authors the size of the tumor is of crucial importance for the decision to apply brachytherapy. Puthawala *et al.*⁽¹⁵⁾ propose that brachytherapy should be used in patients with tumors of up to 5 cm in diameter. Other researchers recommend that this method should be used when the size of the relapse lesion is 1–1.5 cm and the volume of the tumor is up to 3.3 cm³ (Tab. 2)⁽²³⁾.

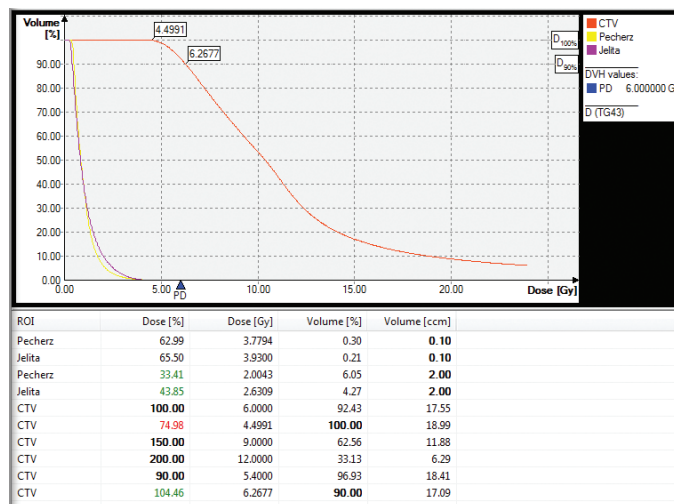
The total and fractionated doses of brachytherapy as part of combination therapy also depend on the dose administered onto the pelvis in teletherapy. The fractionated high-dose



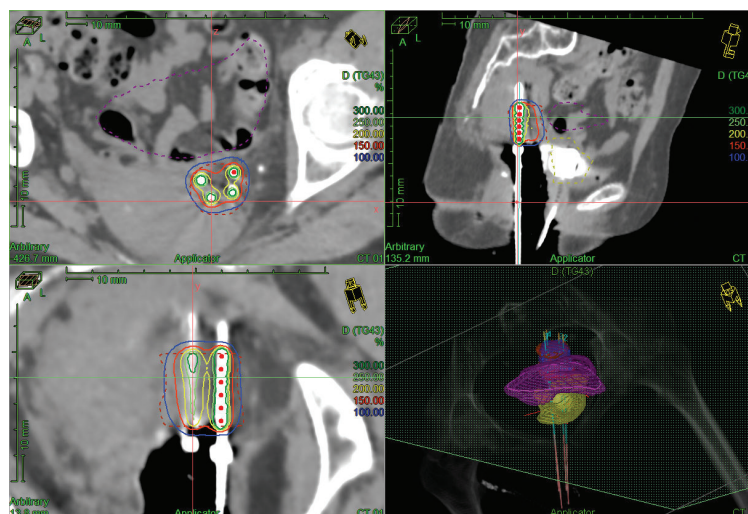
Ryc. 1. Rozkład dawki z brachyterapii w obszarze docelowym i okolicznych tkankach
Fig. 1. Distribution of brachytherapy dose in the target volume and the surrounding tissues



Ryc. 2. Układ prowadnic igłowych w obszarze nawrotu w pochwie
 Fig. 2. Arrangement of needle guides in the area of vaginal recurrence



Ryc. 3. Histogram planowania leczenia nawrotu w pochwie z wykorzystaniem brachyterapii
 Fig. 3. Vaginal recurrence brachytherapy planning histogram



Ryc. 4. Planowanie brachyterapii 3D – rozkład izodocz, punkty postoję źródeł w odniesieniu do anatomii topograficznej pacjentki
 Fig. 4. 3D brachytherapy planning – isodose distribution, radiation source stopping points in relation to the topographic anatomy of the patient

u pacjentek z guzami o średnicy do 5 cm. Inni badacze rekomendują kwalifikację do tej metody przy rozmiarach wznowy 1–1,5 cm i przy objętości guza do 3,3 cm³ (tab. 2)⁽²³⁾. Dawka całkowita i dawka frakcyjna z brachyterapii w ramach leczenia skojarzonego są też uzależnione od dawki podanej na obszar miednicy w warunkach teleterapii. W leczeniu skojarzonym dawka frakcyjna brachyterapii HDR (*high-dose rate*) nie powinna przekraczać 7,5 Gy⁽²⁴⁾. Najczęściej stosowana dawka frakcyjna wynosi 6–10 Gy. W całym cyklu leczenia podaje się od 1 do 4 dawek pojedynczych w odstępach 5–7-dniowych⁽²⁵⁾. Przyjęto taką koncepcję dawki, ponieważ guz resztkowy charakteryzuje się brakiem unaczynienia, niedokrwieeniem i hipoksją, czyli jest oporny na standardowe dawki radioterapii. Z tego względu, aby uzyskać efekt terapeutyczny, z radiobiologicznego punktu widzenia należy zastosować wyższe dawki frakcyjne, co można uzyskać, wykorzystując brachyterapię⁽²⁶⁾. Problemem związanym z napromienianiem ograniczonych obszarów jest to, że dobra kontrola dotyczy tylko obszaru napromieniania. Jednocześnie takie postępowanie przynosi duży odsetek ustąpienia i/lub złagodzenia dolegliwości i nawet w przypadku przerzutów przekłada się na długi czas stabilizacji choroby, co każe myśleć o stosowaniu brachyterapii jako efektywnej formy leczenia⁽²⁷⁾. W badaniu Okazawy i wsp.⁽²²⁾ u 15 pacjentek (12 z rakiem szyjki macicy i 3 z rakiem trzonu macicy) z potwierdzonym nawrotem choroby w obszarze uprzednio leczonym wdrożono brachyterapię permanentną z wykorzystaniem Au-198. Wszystkie chore były wcześniej leczone promieniami, w tym 9 przeszło teleterapię. Średnia wielkość guza wynosiła 1 cm, a najczęstszymi lokalizacjami były kikut pochwy, ściany pochwy i srom. Tylko 1 pacjentka miała teleterapię poprzedzającą brachyterapię. Czas obserwacji wyniósł 18,8 miesiąca. U 13 chorych osiągnięto całkowitą remisję, przy czym u 10 z nich doszło do kolejnego nawrotu, a czas do niego wahał się między 2,5 a 49,7 miesiąca. Przetoka pochwowo-odbytnicza pojawiła się u 1 pacjentki 14 miesięcy po leczeniu; *proctitis* w stopniu III i *cystitis* w stopniu II autorzy odnotowali u 1 pacjentki 22 miesiące od implantacji brachyterapii. U żadnej z pozostałych kobiet nie odnotowano późnych powikłań w stopniu III. Badania kliniczne wskazują, że objawy towarzyszące nawrotowi w miednicy mniejszej w 50–70% przypadków całkowicie ustępują po zastosowaniu napromieniania, w tym brachyterapii, a u jednej trzeciej chorych ten efekt utrzymuje się około roku⁽²⁸⁾. Samodzielna brachyterapia jest ogólnie dobrze tolerowana, a powikłania wiążą się z obszarem poddanym leczeniu. Po radioterapii nie obserwuje się objawów ogólnych, takich jak nudności, wymioty czy ogólne osłabienie, ponadto odnotowuje się dużo mniej powikłań ze strony pęcherza moczowego, jelit czy okrężnicy⁽²⁹⁾. Po procedurze brachyterapii możliwe jest krwawienie z narządu rodneg albo z okolicy, w której były przeprowadzane manipulacje związane z założeniem aplikatorów i/lub prowadnic igłowych. Najczęściej objawy te mają mierne nasilenie i przejściowy

Wielkość nawrotu <i>Size of recurrence</i>	Rodzaj postępowania terapeutycznego <i>Therapy</i>
Do 0,5 cm <i>Up to 0.5 cm</i>	Brachyterapia dojamowa <i>Intracavitary brachytherapy</i>
>0,5 cm	Brachyterapia śródtkankowa <i>Interstitial brachytherapy</i>
<4 cm	Brachyterapia + radioterapia wiązkami zewnętrznymi <i>Brachytherapy + external beam radiotherapy</i>
>4 cm	Wytrzewienie miednicy <i>Pelvic exenteration</i>

Tab. 2. Rodzaj postępowania terapeutycznego w zależności od rozmiaru nawrotu

Tab. 2. *Therapy depending on the size of the recurrence*

rate (HDR) brachytherapy dose in combination therapy should not exceed 7.5 Gy⁽²⁴⁾.

The most commonly used fractionated dose is 6–10 Gy. For the whole cycle of treatment between 1 and 4 single doses are administered in 5–7-day intervals⁽²⁵⁾. Such dosing is adopted since the residual tumor is characterized by the lack of vasculature, ischemia and hypoxia, thus being resistant to standard doses of radiotherapy. For this reason, from the radiobiological point of view, in order to obtain a therapeutic effect, higher fractionated doses should be applied, which is possible with brachytherapy⁽²⁶⁾.

A problem associated with irradiation of limited areas is the fact that good control is involved only in the irradiated area. At the same time such treatment of the disease is associated with a high rate of regression and/or symptom relief and even in the case of metastasis it translates into a long time of disease stabilization. Therefore, brachytherapy is considered to be an effective form of treatment⁽²⁷⁾.

In a study by Okazawa *et al.*⁽²²⁾ in 15 patients (12 with cervical cancer and 3 with endometrial cancer) with confirmed disease recurrence permanent brachytherapy using Au-198 was introduced in the previously treated area. All patients had previously been treated with radiation and 9 of them underwent teletherapy. The mean tumor size was 1 cm and the most common locations included vaginal stump, vaginal walls and the vulva. Only 1 patient had teletherapy preceding brachytherapy. The follow-up time was 18.8 months. In 13 patients complete remission was achieved; however, in 10 of them the disease recurred again and time to recurrence ranged between 2.5 and 49.7 months. A rectovaginal fistula occurred in 1 patient 14 months after the treatment; grade 3 proctitis and grade 2 cystitis were noted in 1 patient 22 months after the implantation of brachytherapy. In no other woman were late grade 3 complications observed.

Clinical studies indicate that symptoms associated with pelvic recurrence completely subside in 50–70% of cases following the use of radiation, including brachytherapy, and in one third of patients this effect is maintained for approximately a year⁽²⁸⁾.

Brachytherapy alone is generally well-tolerated and complications are specific to the treated area. Radiotherapy does

charakter, choć zdarzają się przypadki nasilonego krwawienia wymagające założenia tamponady do pochwy bądź interwencji chirurgicznej⁽³⁰⁾. Po brachyterapii najczęściej występują powikłania ze strony przewodu pokarmowego (biegunka). Kolejnymi najczęstszymi powikłaniami są dolegliwości ze strony układu moczowego, perforacja, bóle jamy brzusznej i obrzęki⁽³⁰⁻³²⁾.

Radioterapia śródoperacyjna (IORT)

Śródoperacyjna radioterapia (*intraoperative radiotherapy*, IORT) jest nową metodą leczenia chorób nowotworowych. Daje możliwość zdeponowania pojedynczej wysokiej dawki promieniowania przy jednoczesnej ochronie narządów krytycznych. Zawsze jest to metoda leczenia skojarzonego z zabiegiem operacyjnym i innymi formami radioterapii⁽³³⁾. Radioterapia śródoperacyjna ma kilka zalet w porównaniu z teleterapią. Podczas zabiegu dostępna jest łoża po guzie wraz z marginesami, gdzie istnieje prawdopodobieństwo pozostawienia komórek nowotworowych w linii cięcia. Obniża się ryzyko „błędu geograficznego”, a ponadto technika ta wpływa na zmniejszenie dawki na skórę i tkankę podskórną. W IORT stosuje się jednorazową wysoką dawkę, która daje większy efekt radiobiologiczny niż konwencjonalna radioterapia⁽³³⁾.

W badaniu Trana i wsp.⁽³⁴⁾ oceniano 38 pacjentek z 44 miejscami nawrotu choroby. Średni czas obserwacji wynosił 50 miesięcy. Pierwotną lokalizacją nowotworu były: szyjka macicy – 47%, trzon macicy – 31%, srom – 14%, pochwa – 6%, jajowody – 3%; 72% chorych leczono uprzednio radioterapią. U 85% kobiet przeprowadzono maksymalną cytoredukcję, w 18% przypadków – wytrzymanie miednicy mniejszej. Średnica guza wynosiła 5 cm (0,5–12 cm), a dawka całkowita zdeponowana podczas radioterapii śródoperacyjnej – 11,52 Gy (6–17,5 Gy). Do uzupełniającej radioterapii zakwalifikowano 53% chorych, do chemioterapii – 24%. Pięcioletnie prawdopodobieństwo kontroli miejscowej wyniosło 44%, przeżycia wolnego od przerzutów odległych – 51%, przeżycia wolnego od choroby – 47%. Autorzy pracy podkreślają, że nawroty nowotworów narządu rodowego wiążą się ze złym rokowaniem; radioterapia śródoperacyjna może poprawiać te wyniki, ale tylko w bardzo dokładnie wybranych grupach pacjentek⁽³³⁾.

ROLA LECZENIA SYSTEMOWEGO W LECZENIU NAWROTÓW W POCHWIE

U chorych z nawrotem stosuje się również leczenie systemowe, choć na ogół ma ono charakter paliatywny. W przypadku nawrotu raka szyjki macicy odpowiedź na chemioterapię z wykorzystaniem cisplatyny (najbardziej aktywnego leku) jest niska: 17–38%⁽³⁵⁾. Mabuchi i wsp. w swoim badaniu podawali paklitaksel z karboplatiną i uzyskali dłuższy czas wolny od progresji choroby w porównaniu ze schematem z cisplatyną, ale mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 7 miesięcy⁽³⁶⁾.

not produce generalized symptoms such as nausea, vomiting or general weakness and far fewer urinary bladder, intestinal or colonic complications are observed⁽²⁹⁾. After a brachytherapy procedure bleeding may occur from the uterus or the area in which applicators and/or needle guides were set up. These symptoms are usually of moderate intensity and are transient in nature, although cases of severe bleeding requiring vaginal tamponade or surgical intervention also occur⁽³⁰⁾. Digestive tract symptoms (diarrhea) are the most common complications following brachytherapy. Other most common complications include urinary tract complaints, perforation, abdominal pain and edema⁽³⁰⁻³²⁾.

Intraoperative radiotherapy (IORT)

Intraoperative radiotherapy (IORT) is a new method for the treatment of cancer. It provides the possibility of administering a single high dose of radiation while protecting critical organs. It is always used in combination with surgery or other forms of radiotherapy⁽³³⁾.

Intraoperative radiotherapy has a few advantages in comparison with teletherapy. During the procedure the tumor bed is available with margins where cancer cells may have been left in the incision line. The risk of a “geographical error” is reduced and the dose applied to the skin and subcutaneous tissue is smaller. A single high dose is used in IORT, which has a larger radiobiological effect than conventional radiotherapy⁽³³⁾.

In a study by Tran *et al.*⁽³⁴⁾ 38 patients with 44 sites of disease recurrence were assessed. The mean follow-up time was 50 months. The primary locations of cancer included the uterine cervix – 47%, endometrium – 31%, vulva – 14%, vagina – 6%, fallopian tubes – 3%; 72% of patients had previously been treated with radiotherapy. In 85% of women maximum cytoreduction was performed and in 18% of cases pelvic exenteration was conducted. The tumor diameter was 5 cm (0.5–12 cm) and the total dose administered during intraoperative radiotherapy was 11.52 Gy (6–17.5 Gy). Adjuvant radiotherapy was prescribed to 53% of patients and chemotherapy to 24% of patients. Five-year local control rate was 44%, distant metastasis-free survival rate was 51% and disease-free survival rate was 47%. The authors emphasize the fact that uterine cancer recurrences are associated with a poor prognosis; however, intraoperative radiotherapy can improve the prognosis, but in carefully selected groups of patients⁽³³⁾.

ROLE OF SYSTEMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF VAGINAL RECURRENCE

In patients with recurrence systemic treatment is also used, although it is usually palliative in nature. In the case of cervical cancer recurrence response to chemotherapy using cisplatin (the most active drug) is low: 17–38%⁽³⁵⁾. In their study Mabuchi *et al.* administered paclitaxel with carboplatin and achieved longer progression free survival compared

ROLA CHIRURGII W LECZENIU NAWROTÓW W POCHWIE

W przypadku nawrotowych guzów większych niż 4 cm leczenie o założeniu radykalnym jest chirurgiczne i wiąże się z przeprowadzeniem procedury wytrzewienia miednicy⁽¹⁾. Jednak wskazania do wytrzewienia są istotnie ograniczone, a ponadto zabieg jest obciążony wysokim ryzykiem powikłań i znacznego pogorszenia jakości życia. Dlatego u większości chorych leczeniem z wyboru pozostaje leczenie promieniami⁽¹⁹⁾. Kasamatsu i wsp.⁽³⁷⁾ oszacowali odsetek przeżyć 5-letnich po wytrzewieniu na 36%, a śmiertelność związana z tą procedurą wyniosła w ich badaniu 6%.

PERSPEKTYWY

Techniki implantacji i realizacji brachyterapii nieustannie się rozwijają. Aby ograniczyć ryzyko powikłań ze strony narządów krytycznych, przed procedurą brachyterapii stosuje się przezskórne iniekcje żelowe (np. z żelu hialuronowego) w celu oddalenia narządów krytycznych od targetu wysokiej dawki promieniowania. Pomysł został zaadaptowany z leczenia raka stercza z wykorzystaniem brachyterapii⁽³⁸⁾. Efektywność i bezpieczeństwo tej techniki są szeroko dyskutowane, niemniej łatwość przeprowadzenia procedury i możliwość znacznego ograniczenia dawki kierowanej na narządy krytyczne – zwłaszcza u chorych powtórnie poddawanych radioterapii – sprawia, że jest to bardzo interesująca opcja⁽¹⁾.

W związku z rozwojem technik radioterapii pojawiają się pierwsze prace o zastosowaniu radioterapii stereotaktycznej (*stereotactic body radiotherapy*, SBRT) u chorych z nawrotowymi guzami narządu rodne⁽³⁹⁻⁴¹⁾. W dużym badaniu Guckenberger i wsp.⁽³⁹⁾ leczyli 19 pacjentek z nawrotem przy użyciu radioterapii stereotaktycznej i teleterapii z brachyterapią lub bez niej. Średnia wielkość guza nawrotowego wynosiła 4,5 cm (1,5–6,5 cm), a odsetek 3-letnich kontroli miejscowych – 81% (mediana czasu obserwacji: 22 miesiące). Autorzy wnioskują, że SBRT może być odpowiednią metodą nawet dla chorych z dużym nawrotowym guzem, potrzebne są jednak dalsze badania.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach wzrasta rola radioterapii w leczeniu nawrotów w pochwie, a łączenie różnych technik może skutkować dobrą kontrolą miejscową z akceptowalnymi efektami ubocznymi nawet u pacjentek poddanych powtórnej radioterapii. W guzach nawrotowych i/lub przerzutowych w pochwie samodzielna brachyterapia oraz brachyterapia w skojarzeniu z teleradioterapią mogą być metodami użytecznymi i efektywnymi.

Konflikt interesów

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

to the cisplatin regimen; however, the median progression-free survival was 7 months⁽³⁶⁾.

ROLE OF SURGERY IN THE TREATMENT OF VAGINAL RECURRENCE

For recurrent tumors larger than 4 cm radical treatment involves pelvic exenteration surgery⁽¹⁾. However, indications for exenteration are significantly limited; in addition, it is associated with a high risk of complications and a significantly compromised quality of life. Therefore, in the majority of patients the treatment of choice remains radiation therapy⁽¹⁹⁾. Kasamatsu *et al.*⁽³⁷⁾ estimated the 5-year-survival rate following exenteration to be 36% and the mortality associated with the procedure was 6% in their study.

PROSPECTS

The techniques of implanting and conducting brachytherapy are constantly being developed. In order to limit the risk of complications in critical organs, before a brachytherapy procedure percutaneous gel injections are used (e.g. using hyaluronic gel) in order to increase the distance between critical organs and the target for a high dose of radiation. This idea was adapted from the treatment of prostate cancer using brachytherapy⁽³⁸⁾. The effectiveness and safety of this technique have been widely discussed; however, the ease of this procedure and the possibility of significantly reducing the dose directed at critical organs, especially in patients undergoing repeat radiotherapy, makes it a very interesting option⁽¹⁾. As a result of the development of radiation therapy techniques first papers on the use of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in patients with recurrent uterine tumors have been published⁽³⁹⁻⁴¹⁾. In a large study Guckenberger *et al.*⁽³⁹⁾ treated 19 patients with recurrent disease using SBRT and teletherapy with or without brachytherapy. The mean size of the recurrent tumor was 4.5 cm (1.5–6.5 cm) and the rate of 3-year local control was 81% (median follow-up time: 22 months). The authors conclude that SBRT may be an appropriate method even for patients with a large recurrent tumor; however, further research is necessary.

CONCLUSION

In the recent years the role of radiation therapy for the treatment of vaginal recurrences has increased; combining various techniques may result in good local control with side effects that are acceptable for patients even after repeat radiotherapy. In recurrent and/or metastatic vaginal tumors brachytherapy alone and brachytherapy combined with teletherapy may be useful and effective methods of treatment.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR: Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 355–359.
2. Yoney A, Yildirim C, Bati Y *et al.*: Low risk stage I endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Indian J Cancer* 2011; 48: 204–210.
3. Kloetzer KH, Günther R, Wendt T: [The vaginal stump recurrence rate in endometrial carcinoma in relation to the target volume of postoperative HDR-afterloading brachytherapy]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 13–17.
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. Pötter R, Gerbaulet A, Haie-Meder C: Endometrial cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ *et al.* (eds.): *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. ESTRO, Brussels 2007: 365–401.
6. Cihoric N, Tsikkinis A, Miguelez CG *et al.*: Portfolio of prospective clinical trials including brachytherapy: an analysis of the ClinicalTrials.gov database. *Radiat Oncol* 2016; 11: 48.
7. Tewari KS, Sill MW, Monk BJ *et al.*: Prospective validation of pooled prognostic factors in women with advanced cervical cancer treated with chemotherapy with/without bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 5480–5487.
8. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA *et al.*: Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl): S101–S107.
9. 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.
10. Ito H, Kumagaya H, Shigematsu N *et al.*: High dose rate intracavitary brachytherapy for recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 927–932.
11. Biedka M, Żmuda E: Możliwe zastosowanie radioterapii u pacjentek z rakiem jajnika. *Onkologia i Radioterapia* 2013; 3: 18–29.
12. 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.
13. Biedka M: The outcomes of radiotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016; 4: 461–468.
14. Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E *et al.*: Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 250–256.
15. Puthawala AA, Syed AMN, Fleming PA *et al.*: Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 1982; 50: 2810–2814.
16. 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.
17. Sharma SK, Forgione H, Isaacs JH: Iodine-125 interstitial implants as salvage therapy for recurrent gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 2467–2471.
18. Yahara K, Ohguri T, Imada H *et al.*: Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy. *J Radiat Res* 2013; 54: 322–329.
19. Wakatsuki M, Ohno T, Yoshida D *et al.*: Intracavitary combined with CT-guided interstitial brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer: introduction of the technique and a case presentation. *J Radiat Res* 2011; 52: 54–58.
20. Dose and Volume Specification for reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. ICRU Report 38, 1985.
21. Randall ME, Evans L, Greven KM *et al.*: Interstitial reirradiation for recurrent gynecologic malignancies: results and analysis of prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 23–31.
22. 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.
23. Brabham JG, Cardenes HR: Permanent interstitial reirradiation with 198Au as salvage therapy for low volume recurrent gynecologic malignancies: a single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 417–422.
24. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P *et al.*: International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 250–255.
25. Townamchai K, Lee L, Viswanathan AN: A novel low dose fractionation regimen for adjuvant vaginal brachytherapy in early stage endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 351–355.
26. Nakano T, Kato S, Ohno T *et al.*: Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 2005; 103: 92–101.
27. Firat S, Erickson B: Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213–220.
28. Gelblum D, Mychalczak B, Almadrones L *et al.*: Palliative benefit of external-beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 36–41.
29. Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS *et al.*: Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 847–851.
30. Makarewicz R (ed.): *Brachyterapia HDR*. Via Medica, Gdańsk 2004.
31. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM *et al.*: Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3547–3556.
32. Badakh DK, Grover AH: Reirradiation with high-dose-rate remote afterloading brachytherapy implant in patients with locally recurrent or residual cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2009; 5: 24–30.
33. Biedka M, Śpiewankiewicz B: Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach wywodzących się z narządów płciowych kobiet. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 215–225.
34. Tran PT, Su Z, Hara W *et al.*: Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 504–511.
35. Long HJ 3rd: Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2966–2974.
36. Mabuchi S, Morishige K, Fujita M *et al.*: The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 200–204.
37. Kasamatsu T, Onda T, Yamada T *et al.*: Clinical aspects and prognosis of pelvic recurrence of cervical carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 89: 39–44.
38. Louie K, Behrens BC, Kinsella TJ *et al.*: Radiation survival parameters of antineoplastic drug-sensitive and -resistant human ovarian cancer cell lines and their modification by buthionine sulfoximine. *Cancer Res* 1985; 45: 2110–2115.
39. Guckenberger M, Bachmann J, Wulf J *et al.*: Stereotactic body radiotherapy for local boost irradiation in unfavourable locally recurrent gynaecological cancer. *Radiat Oncol* 2010; 94: 53–59.
40. Mollà, Escude L, Nouet P *et al.*: Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: an alternative to brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 118–124.
41. Deodato F, Macchia G, Grimaldi L *et al.*: Stereotactic radiotherapy in recurrent gynecological cancer: a case series. *Oncol Rep* 2009; 22: 415–419.