

**Felipe A. Calvo¹, Claudio V. Sole², Hugo Marsiglia³, Eduardo Alvarado¹,
Carlos Ferrer⁴, Brian Czitö⁵**¹Department of Oncology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madryt, Hiszpania²Department of Radiation Oncology, Instituto de Radiomedicina, Santiago, Chile³Department of Radiation Oncology, Institute Gustave Roussy, Villejuif, Francja⁴Oncology Institute, Hospital Provincial de Castellón, Castellon, Hiszpania⁵Department of Radiation Oncology, Duke University Hospital, Durham, Stany Zjednoczone

Radioterapia śródoperacyjna u chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego: współczesne wyniki leczenia skojarzonego

Intraoperative radiotherapy for gastrointestinal malignancies: contemporary
outcomes with multimodality therapy

Przedrukowano za zgodą z: *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 17: 419

Publikacja częściowo wspierana przez grant z Instytutu Badań nad Zdrowiem Karola III i Ministerstwo Nauki
i Innowacji Hiszpanii (nr projektu PI11-02908)

Artykuł jest częścią cyklu publikacji na temat *Nowotworów przewodu pokarmowego*

Adres do korespondencji:

Claudio V. Sole
Department of Radiation Oncology,
Instituto de Radiomedicina
Ave. Americo Vespucio Norte 1314,
7630370 Santiago, PC, Chile
e-mail: cvsole@uc.cl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie radioterapii śródoperacyjnej (IORT, *integration of intraoperative radiotherapy*) do schematów leczenia skojarzonego u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego jest możliwe i może prowadzić do poprawy wyleczalności miejscowej. Wyleczenie w objętości napromienianej można osiągnąć w około 90% przypadków leczonych schematami z udziałem IORT, niezależnie od lokalizacji i statusu guza (pierwotny lub nawrotowy). Terapia IORT wiązką elektronową (śródoperacyjna radioterapia elektronowa) jest dominującą techniką stosowaną w ośrodkach publikujących najnowsze doniesienia. Leczenie z wykorzystaniem IORT nie zastępuje jednak ani chirurgii, ani postępowania systemowego.

Słowa kluczowe: nowotwory przewodu pokarmowego, radioterapia śródoperacyjna, wyleczalność miejscowa

ABSTRACT

Abstract The integration of intraoperative radiotherapy (IORT) into the multimodal treatment of gastrointestinal cancer is feasible and leads to high rates of local control. In-field tumoral control using IORT-containing strategies can be achieved in over 90% of most cases, regardless of the site or status of the tumor (primary or recurrent). Electron beam IORT, or intraoperative electron radiation therapy, is the dominant technology used in institutions reporting data in publications the 21st century. Neither surgery nor systemic therapy is compromised by the integration of IORT-containing radiotherapy.

Key words: gastrointestinal malignancies, intraoperative radiotherapy, local control

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 1: 60–67

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, nr 1, 60–67
© Springer Science+Business Media
New York 2014
Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel
Wydanie polskie:
VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wprowadzenie

W ostatniej dekadzie znacznie zwiększyła się zachorowalność na nowotwory przewodu pokarmowego [1]. Leczenie skojarzone jest podstawą współczesnych strategii postępowania w miejscowo zaawansowanych i granicznie resekcyjnych nowotworach przewodu pokarmowego. Oczekuje się, że w ciągu obecnej dekady wskazania do radioterapii wzrosną o 20–30% w stosunku do obecnych [2]. Mimo wdrożenia skuteczniejszych schematów postępowania, takich jak kojarzenie chemioradioterapii (CRT) z chirurgią, a także coraz większej efektywności leków podawanych systemowo, u wielu chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego dochodzi do miejscowego niepowodzenia leczenia, a wskaźniki wyleczalności są nadal dalekie od optymalnych [3*]. Obecnie analizowane schematy terapeutyczne mające na celu poprawę rokowania przez zwiększenie wyleczalności miejscowej uwzględniają eskalację dawki radioterapii. Wybitna wrażliwość prawidłowych tkanek przewodu pokarmowego na wyższe dawki napromieniania przekłada się na ryzyko ciężkich działań niepożądanych (w tym zwłóknień, zwiężeń oraz martwicy), które gwałtownie narasta po przekroczeniu dawki 50 Gy podanej konwencjonalnym frakcjonowaniem. Zjawisko to jest czynnikiem ograniczającym możliwości radioterapii. W przypadku nowotworów przewodu pokarmowego często dochodzi do nawrotów w miejscach o złożonym układzie anatomicznym, w bezpośrednim sąsiedztwie narządów krytycznie promieniowrażliwych, co powoduje, że powtórne napromienianie wiązką zewnętrzną (EBRT, *external beam radiotherapy*) z zastosowaniem dawek terapeutycznych nie jest wykonalne [4]. W takich sytuacjach radioterapia śródoperacyjna (IORT, *integration of intraoperative radiotherapy*) stanowi atrakcyjną opcję postępowania. Umożliwia ona zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego poprzez optymalne zdefiniowanie objętości napromienianej i eskalację dawek przy ograniczeniu ryzyka uszkodzenia narządów krytycznych dzięki protekcji zdrowych tkanek i ich czasowym przesunięciu z obszaru leczonego [5*].

W przedstawionej publikacji dokonano przeglądu wskazań dla IORT w leczeniu chorych na nowotwory różnych odcinków przewodu pokarmowego oraz aktualnych danych klinicznych.

Rak żołądka

Leczenie chorych na raka żołądka pozostaje trudnym wyzwaniem, a jego wyniki są dalekie od optymalnych, nawet po wdrożeniu leczenia adiuwantowego. Na podstawie wyników badania Intergroup/SWOG 0116, wskazujących na poprawę przeżycia, pooperacyjna chemioradioterapia (45 Gy w 25 frakcjach) z udziałem 5-FU

stała się w Stanach Zjednoczonych standardem leczenia uzupełniającego chirurgię w miejscowo zaawansowanym raku żołądka [6]. W badaniu *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* [7] analizowano znaczenie chemioterapii okołoperacyjnej, również wykazując korzyści w zakresie przeżycia w tej grupie chorych. Na podstawie obu badań stwierdzono jednak, że wyniki leczenia skojarzonego są nadal suboptymalne, a odsetki miejscowych i regionalnych nawrotów wyniosły odpowiednio 19% i 65% [6, 7]. Dodatkowe zastosowanie IORT w miejscowo zaawansowanym raku żołądka wiązało się z poprawą wyleczalności miejscowej, jednak dotychczas nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [8, 9]. Zhang i wsp. [9] analizowali 97 chorych na gruczolakoraka żołądka (T3/4 lub N+) otrzymujących adiuwantową CRT, spośród których u 47% zastosowano dodatkowo śródoperacyjną radioterapię przy użyciu wiązki elektronów (IOERT, *intraoperative electron radiation therapy*) w dawkach 12–15 Gy, a u pozostałych 53% wyłącznie CRT. Odsetki 5-letniego wyleczenia miejscowego wyniosły 50% i 35% odpowiednio u chorych leczonych z udziałem IOERT oraz bez udziału IOERT ($p = 0,04$). Wykazano też, że w przypadku progresji nowotworu w górnej części jamy brzusznej po IORT zmiany pojawiają się najczęściej (80%) w okolicy wnęki wątroby, bez zajęcia obszaru objętego wcześniej IORT, co podkreśla potrzebę starannego definiowania objętości napromienianej w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych [8].

Zależne od leczenia działania niepożądane pozostają istotnym, długoterminowym wyzwaniem w leczeniu skojarzonym chorych na raka żołądka [6–9]. Tolerancję narządów i tkanek położonych w górnej części jamy brzusznej na EBRT po wycięciu żołądka oceniano w badaniu klinicznym, które wykazało poprawę odsetka wyleczeń miejscowych przy jednoczesnym zwiększeniu odsetka powikłań po zastosowaniu IORT w porównaniu z leczeniem bez IORT (44% vs. 20%; $p < 0,05$) [10]. W interpretacji tych wyników należy uwzględnić fakt, że stosowane w tym badaniu dawki IORT były wyższe od standardowo zalecanych. Ocena skuteczności IORT w skojarzeniu z innymi (neo)adiuwantowymi metodami leczenia jest składową analizy synergistycznych lub addytywnych efektów terapeutycznych u chorych na raka żołądka. Korzyści związane z poprawą wyleczalności miejscowej powinny być oceniane w kontekście zwiększonego ryzyka poważnych działań niepożądanych w tej grupie chorych.

Rak przełyku i rak połączenia przełykowo-żołądkowego

Wysokie ryzyko nawrotu miejscowego po leczeniu chirurgicznym lub skojarzonym u chorych na raka prze-

łyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego [11] stanowi inspirację do podejmowania badań klinicznych dotyczących zastosowania IORT, których celem jest poprawa wyleczalności wtórna do możliwości eskalowania dawki napromieniania powyżej wartości podawanych w trakcie standardowej EBRT. W opublikowanych ostatnio badaniach odsetki nawrotów miejscowych wynosiły 20–40% po 2, 3 i 5 latach po leczeniu skojarzonym z wykorzystaniem trzech metod terapeutycznych [11]. Badania analizujące zastosowanie IORT u chorych na raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego [12–15] wykazały zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego w górnej części jamy brzusznej lub śródpiersiu, natomiast nie stwierdzono przekonujących korzyści w zakresie przeżycia, choć były one podobne do obserwowanych w raku żołądka. Hosokawa i wsp. [12] przedstawili wyniki uzyskane w grupie 121 chorych, którzy otrzymali IOERT (dawka w zakresie 12–25 Gy) po leczeniu chirurgicznym. Spośród tych chorych u 85% przeprowadzono również uzupełniające napromienianie śródpiersia (45 Gy w 16 frakcjach). Odsetki 5-letniego OS i przeżycia wolnego od nowotworu (DFS, *disease-free survival*) wyniosły odpowiednio 34% i 55%, przy czym nie obserwowano nawrotów w węzłach chłonnych śródpiersia. Miller i wsp. [14] przedstawili wyniki obserwacji 24 chorych na raka przełyku ($n = 7$) i połączenia przełykowo-żołądkowego ($n = 17$), wchodzących w skład większej populacji 50 chorych z pierwotnym i nawrotowym rakiem żołądka. Nie odnotowano niepowodzeń leczenia po okresie obserwacji z medianą 20 miesięcy. Calvo i wsp. [15] analizowali 53 chorych z pierwotnym rakiem przełyku (44%) lub zaawansowanym loko regionalnie rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (56%) w stopniu IIb zaawansowania klinicznego ($n = 30$; 57%), IIIa ($n = 14$; 26%), IIIb ($n = 6$; 11%) i IIIc ($n = 3$; 6%), którzy otrzymali przedoperacyjną CRT, a następnie zostali poddani resekcji całkowitej. U 37 chorych podano także przed wykonaniem zespolenia dodatkową dawkę IOERT (10–15 Gy) na łożę guza (śródpiersie i/lub splot węzłów chłonnych szyjnych). Odsetek nawrotów miejscowych po okresie obserwacji z medianą 27,9 miesiąca wyniósł 15%. Odsetki 5-letniego OS i DSF były równe odpowiednio 48% i 36%. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że jedynie zastosowanie IOERT wykazuje statystycznie istotną zależność z ryzykiem nawrotów miejscowych ($p = 0,01$). Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 11% ($n = 6$), a częstość powikłań okołoperacyjnych — 30% ($n = 16$).

Ocena toksyczności IORT u chorych na raka przełyku wykazywała różnice, jednak najczęściej nie odnotowywano nasilonych powikłań. Natomiast IOERT wiązała się z charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, jednak ryzyko powikłań jest ogólnie akceptowalne, jeśli dawka IORT nie przekracza 20 Gy [16].

Rak trzustki

Stosunkowo niska skuteczność standardowych dawek (45–54 Gy) pooperacyjnej EBRT u chorych po resekcji raka trzustki oraz wysokie odsetki nawrotów miejscowych po leczeniu chirurgicznym lub skojarzonym [17] implikują zainteresowanie zastosowaniem IORT w celu poprawy wyleczalności miejscowej przez eskalację dawek napromieniania powyżej wartości podawanych przy użyciu wyłącznej EBRT [18]. W kilku badaniach dotyczących oceny skojarzenia CRT i IORT u chorych na raka trzustki [19–22], konsekwentnie odnotowywano zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego. Największą ($n = 270$) analizę dotyczącą kojarzenia EBRT i IORT przeprowadzili Valentini i wsp. [19], którzy wykazali, że w połączonej grupie odsetek 5-letniej kontroli miejscowej wyniósł 23,3%, a 5-letniego przeżycia — 17,7%. W badaniach tych obserwowano poprawę wyleczalności miejscowej i przeżycia u chorych otrzymujących przedoperacyjnie EBRT (kontrola miejscowa, mediana nieosiągnięta; OS, mediana 30 miesięcy) w porównaniu z chorymi otrzymującymi pooperacyjnie EBRT (kontrola miejscowa, mediana 28 miesięcy; OS, mediana 22 miesiące) i tymi, którzy podlegali wyłącznie IORT po resekcji (kontrola miejscowa, mediana 8 miesięcy; OS, mediana 13 miesięcy) ($p < 0,0001$). Jingu i wsp. [21] przedstawili największe opublikowane na przestrzeni ponad 30 lat badanie pochodzące z jednego ośrodka. Spośród 192 chorych otrzymujących IOERT (resekcja R0, 48; R1, 35; R2, 109) 29% otrzymało dodatkowo adiuwantową EBRT, a u 65% zastosowano uzupełniającą chemioterapię. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że stopień resekcji (R0–1 vs. R2; $p = 0,001$) i zastosowanie chemioterapii adiuwantowej ($p = 0,028$) miały istotny wpływ na OS. Ogawa i wsp. [20] przedstawili dane z analizy wieloczynnikowej 210 chorych, u których w większości wykonano resekcję całkowitą (R0, 70%; R1, 30%) oraz zastosowano IORT (mediana 25 Gy), z EBRT lub bez niego (70%). Chemioterapię stosowano u 54% chorych. Miejscowe niepowodzenie leczenia obserwowano u 14,8%, a odsetek 2-letniej kontroli miejscowej wyniósł 83,7%. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że zastosowanie chemioterapii, kompletność resekcji, obecność antygenu CA19-9 oraz zajęcie węzłów chłonnych miały istotny wpływ na OS. Grupa badawcza autorów niniejszego artykułu przedstawiła niedawno wyniki leczenia 60 chorych na gruczolakoraka trzustki [stopień zaawansowania klinicznego IB ($n = 13$; 22%), IIA ($n = 16$; 27%), IIB ($n = 22$; 36%), IIIC ($n = 9$; 15%)], u których zastosowano CRT (45–50,4 Gy) i resekcję z intencją wyleczenia [22]. U 48% chorych podano także dodatkową dawkę (*boost*) IOERT (zakres 10–15 Gy). Odsetki 5-letniego OS, DSF oraz kontroli miejscowej po okresie obserwacji z medianą 15,9 miesiąca wyniosły odpowiednio 20%, 13% i 58%. W analizie wieloczynni-

kowej wykazano, że jedynie status marginesu (HR, 3,0; $p = 0,05$) oraz pominięcie IOERT (HR, 6,75; $p = 0,01$) statystycznie istotnie wpływają na odsetek nawrotów miejscowych. Należy także uwzględnić toksyczność związaną z leczeniem skojarzonym prowadzonym różnymi metodami (śmiertelność okołooperacyjna równa 3,8–6,0%; powikłania okołooperacyjne zaś 23–36%), która może zmniejszyć indeks terapeutyczny po leczeniu chirurgicznym, EBRT i chemioterapii [23]. Podobnie do wyłącznego leczenia operacyjnego powikłania związane z kojarzeniem IORT i chirurgii obejmują rozwój przetoki trzustkowej, opóźnione opróżnianie żołądka, krwawienia oraz wytworzenie ropnia jamy brzusznej [19].

Rak jelita grubego

Dubois i wsp. [24] przedstawili wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego skuteczność i tolerancję IORT (18 Gy) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy ($n = 142$; cT3, T4 lub N+), u których zastosowano radioterapię przedoperacyjną (40 Gy) i wykonano resekcję chirurgiczną. Po okresie obserwacji z medianą 61 miesięcy nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie odsetek 5-letniego OS (69,8 vs. 63,1%; $p = 0,26$), 5-letniej kontroli miejscowej (91,8 vs. 92,8%; $p = 0,60$) oraz powikłań pooperacyjnych (29,6 vs. 19,1%; $p = 0,15$). Wyniki badania potwierdziły techniczną wykonalność i akceptowalny profil tolerancji IORT w leczeniu skojarzonym z powodu miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy, chociaż nie obserwowano żadnych długookresowych korzyści klinicznych, szczególnie w kontekście włączenia do badania chorych z mniej zaawansowanym nowotworem. Jeśli wziąć pod uwagę ograniczone możliwości bezpiecznej eskalacji dawki lub powtórnego napromieniania w określonych sytuacjach klinicznych, to IORT okazuje się atrakcyjną opcją terapeutyczną, która powinna podlegać dalszym obserwacjom w warunkach badań klinicznych [25]. W przeciwieństwie do tych stwierdzeń w kilku badaniach prowadzonych w ośrodkach wyspecjalizowanych w IORT wykazano, że zastosowanie tej metody leczenia przynosi korzyści chorym na nowotwór miejscowo zaawansowany (T4) lub w przypadku nawrotu, co powoduje, że jest to atrakcyjna opcja w sytuacjach, kiedy możliwość eskalacji dawki lub powtórnego napromieniania jest ograniczona [26]. Kusters i wsp. [25] przeprowadzili dotychczas największe badanie ($n = 605$) w ramach europejskiej analizy wieloośrodkowej, obejmującej chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy, otrzymujących przedoperacyjną radioterapię (z dodatkiem chemioterapii lub bez niej), a następnie poddawanych radykalnej resekcji, IORT i chemioterapii uzupełniającej (42%). Odsetki nawrotu miejscowego, przerzutów odległych

oraz OS wyniosły odpowiednio: 12,0%, 29,2% i 67,1%. Czynniki ryzyka związane z nawrotem miejscowym obejmowały: przerzuty w węzłach chłonnych, nacieki marginesu resekcji, niepowodzenie w zmniejszeniu zaawansowania klinicznego choroby oraz niepowodzenie w przeprowadzeniu chemioterapii pooperacyjnej. Znaczenie wykonania resekcji R0 jest ewidentne u chorych na pierwotnego i miejscowo nawrotowego raka jelita grubego. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy wykazano, że efekt IORT równoważy zajęcie marginesu resekcji [27, 28]. Zaawansowane techniki chirurgiczne, obejmujące resekcję laparoskopową w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy, mogą umożliwić podawanie IORT na okolicę przedkrzyżową, co może skutkować uzyskaniem takich samych wyników leczenia przeciwnowotworowego przy lepszej tolerancji [29]. Haddock i wsp. [30] ocenili 607 chorych z nawrotowym rakiem jelita grubego leczonych IOERT (zakres dawki 7,5–30 Gy) i napromienianiem wiązkami zewnętrznymi (96%; mediana dawki 45,5 Gy). Aktualizowane wskaźniki przeżycia po 5 latach wyniosły 46%, 27% i 16% odpowiednio dla resekcji chirurgicznej R0, R1 i R2. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że resekcja R0 i brak wcześniejszej chemioterapii wiązały się z poprawą przeżycia. Inne czynniki związane z korzystnymi wynikami obejmowały leczenie kojarzące EBRT i IORT oraz brak fragmentacji guza [31]. Podobnie do innych ośrodków, częstość występowania powikłań związanych z IORT mieściła się w zakresie 10–40%, a dotyczyły one gojenia ran, tworzenia przetok, zwężenia moczowodu i neuropatii [16].

Rak kanału odbytu

U chorych z resztkowym lub nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym odbytu po definitywnej CRT chirurgia uważana jest za standardowe leczenie ratujące. Wyniki są gorsze w przypadku zmian nieresekcyjnych lub granicznie resekcyjnych, co uzasadnia poszukiwanie dodatkowych możliwości leczenia miejscowego, zwiększającego prawdopodobieństwo wyleczenia [32]. Wright i wsp. [33] przedstawili wyniki leczenia 14 chorych z miejscowym nawrotem raka płaskonabłonkowego kanału odbytu, u których wykonano operacje chirurgiczne i zastosowano IORT. Po okresie obserwacji z medianą 17 miesięcy nawrót odnotowano u 11 chorych (mediana czasu od zakończenia leczenia wynosiła 8 miesięcy). Odsetki 2-letniej wyleczenia i OS wyniosły odpowiednio 7,1% i 21,4%. Ostre działania niepożądane obejmowały: powikłania gojenia ran ($n = 6$), niedrożność przewodu pokarmowego ($n = 5$), pęcherz neurogeny ($n = 1$), zwężenie moczowodu ($n = 3$) oraz neuropatię obwodową ($n = 2$). Hallemeier i wsp. [34] przedstawili wyniki ratującej resekcji w skojarzeniu z IORT (mediana 12,5 Gy)

Tabela 1. Wybrane badania kliniczne z udziałem chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego, leczonych radioterapią

Rodzaj nowotworu/ /autor	n	Stadium zaawansowania klinicznego/status	Dawka IORT [Gy]	EBRT (%)	Chemioterapia adiuwantowa (%)
Przełyk					
Hosokawa i wsp. [12]	121	I-IV	12-25	85	0
Miller i wsp. [14]	50	III-IV lub nawrotowy	12,5 (10-25)	96	92
Calvo i wsp. [15]	37	IIb-IIIc	10-15 (mediana 10)	100	30
	16		0	100	25
Żołądek					
Calvo i wsp. [8]	32	T2-4 N0-1 (stadium II/III)	10-15	50	30
Zhang i wsp. [9]	51	T3-4 lub N+	0	100	100
	46	T3-4 lub N+	12-15	100	100
Droguitz i wsp. [10]	61	I-IV	23 (15-25)	0	0
	61		0	0	0
Trzustka					
Valentini i wsp. [19]	270	pT1-4 pN0-1	15	64	12
Ogawa i wsp. [20]	210	pT1-4 pN0-1	25	30	54
Jingu i wsp. [21]	192	IA-III (UICC 2002)	25	29	65
Calvo i wsp. [22]	29	IB, IIA, IIIC	15	100	62
	31		—	100	61
Odbytnica					
Dubois i wsp. [24]	69	T3/T4 lub N+	—	100 neoadiuwantowo	19%
	73		18	100 neoadiuwantowo	25%
Kusters i wsp. [25]	605	T3-4	10-12,5	100 (neoadiuwantowo lub adiuwantowo)	
Dresen i wsp. [26]	147	Nawrotowy	10-17,5	38,7 (ponowne napromienianie EBRT w przypadku nawrotu) 30 (w przypadku nawrotu)	
Mirnezami i wsp. [27]	3003	III-IV lub nawrotowy	7,5-25		
Alberda i wsp. [28]	21	T3-4 N0/+ lub Tx N+ (bez mezorektum) CRM ujemny, ale < 2 mm	10	100	~1
	22		0	100	~1
	31		10	100	~1
	17		0	100	~1
Haddock i wsp. [30]	607	Nawrotowy	15	96	99 (równocześnie/ /adiuwantowo)
Calvo i wsp. [31]	60	Nawrót miejscowy	10-15 (mediana 12,5)	47	50
Zhang i wsp. [35]	46	pT3N0	0	100	100
	45		15-25 (średnia 20)	0	100
Odbyt					
Wright i wsp. [33]	14	Nawrót miejscowy	15 (15-17,5)	14	28
Hallemeier i wsp. [34]	32	Resztkowy lub nawrotowy	12,5 (7,5-20)	100	100

^a2 lata; CRM (circumferential resection margin) — otaczający margines resekcji; DFS (disease free survival) — przeżycie wolne od choroby; EBRT (external beam radiation — przeżycie całkowite; TNM (tumor, nodules, metastases) — klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu; UICC — Union for International Cancer Control

śródoperacyjną (IORT, *integration of intraoperative radiotherapy*) i/lub napromienianiem wiązką zewnętrzną (EBRT, *external beam radiotherapy*)

Nawrót miejscowy w polu napromieniania (%)	Nawrót miejscowy (%)	DFS (%)	OS (%)	Komentarz
0	0	54	34,5	Poprawa przeżycia pN0
	10	16	15	
5,4	5	48	48	Statystycznie istotna poprawa wskaźnika nawrotów miejscowych i nawrotów miejscowych w polu napromieniania w grupie z IORT
18,7	38	44	48	
0	16	42 miesiące	54	Brak statystycznie istotnych różnic w zakresie nawrotów miejscowych w zależności od chemioterapii adiuwantowej lub TNM. Bez nawrotów miejscowych w polu napromieniania
	41			
	28			
	10		58	Kontrola historyczna
	NR		59	
	77		17,7	Przedoperacyjna CRT wiązała się z poprawą odsetka nawrotów miejscowych. Badanie rozpoczęto w latach 80. XX wieku przed standaryzacją CRT
	16,3 ^a	31,2 ^a	42,1 ^a	Skojarzenie IORT z chemioterapią poprawiało OS. Wpływ na OS wykazały: chemioterapia, kompletność resekcji i stadium N
	39 ^a		16,9 ^a	57% R2 (paliatywnie lub jedynie w celu biopsji). EBRT bez związku z nawrotami miejscowymi. Stopień resekcji i adiuwantowa chemioterapia poprawiały OS
	42 (ogółem)	13 (ogółem)	20 (ogółem)	Wykluczono R2. Nie wykazano związku między IORT a zwiększeniem odsetka nawrotów miejscowych
	—	—	—	
6	7	63	74,8	Badanie fazy III, niepełna rekrutacja (50%)
4	8	64	70	Nawrót miejscowy w polu napromieniania: 3 chorych (4,1%) w grupie z IORT i 3 chorych (4,1%) w grupie z EBRT
	12		67,1	
	46	34,1	35,1	Chorzy z nawrotem miejscowym. IORT i ponowne napromienianie w zwiększonych dawkach
	(kontrola miejscowa) OR 0,22 (95% CI 0,05–0,86)	HR 0,51 (95% CI 0,31–0,85)	HR 0,33 (95% CI 0,2–0,54)	Przegląd systematyczny/metaanaliza, wykazujące poprawę wskaźnika nawrotów miejscowych, DFS i OS w grupie z IORT
	30		63%	Różnica nieistotna statystycznie
	21		81%	
	16		41	Statystycznie istotna różnica w zakresie odsetka nawrotów miejscowych i OS na korzyść leczenia IORT
	59		13	Analiza jednoczynnikowa: jedynie IORT okazała się istotnym czynnikiem predykcyjnym OS
14	28		30	Odsetek OS u chorych bez IORT większy niż wcześniej publikowane. We wcześniejszych badaniach nie obserwowano chorych wiele lat po leczeniu
	56	37	43	
	14	73	86	Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wynikach dotyczących choroby. Statystycznie istotniej mniej działań toksycznych w grupie z IORT
	16	71	84	
	92,9 ^a		21,4 ^a	Wysokodawkowe IORT
21	51	23	17	CMT, obejmujące ratunkowe leczenie chirurgiczne i IORT wiązało się z długookresowym przeżyciem w małej, ale istotnej podgrupie chorych

therapy) — radioterapia wiązką zewnętrzną; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; LR (*local relapse*) — nawrót miejscowy; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; OS (*overall survival*)

u 32 chorych [zmiany resztkowe (28%), pierwszy nawrót (53%) i drugi nawrót (19%)] po pierwotnej CRT (chorzy z nawrotem otrzymali przedoperacyjną CRT). Resekcje chirurgiczne R0, R1 i R2 wykonano odpowiednio u 50%, 41% i 9% chorych. Obliczone odsetki 5-letniego OS, przeżycia wolnego od choroby i wyleczenia miejscowego wyniosły odpowiednio: 23%, 17% i 49%.

Wnioski

Włączenie IORT do stosowanych obecnie schematów leczenia skojarzonego u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego jest wykonalne i umożliwia uzyskanie wysokiego odsetka wyleczenia miejscowego (tab. 1). Wyleczenie miejscowe w zakresie objętości napromienianej przy użyciu schematów z udziałem IORT sięga 90% w przypadku większości nowotworów, niezależnie od lokalizacji lub statusu nowotworu (pierwotny lub nawrotowy). Wydaje się, że chorzy po resekcji R0 odnoszą większą korzyść z EBRT, natomiast u chorych z gorszym rokowaniem (np. po resekcji R1) można odnotować poprawę wyników po leczeniu kojarzącym EBRT z IORT. Włączenie IORT do schematów terapeutycznych nie wyklucza chirurgii ani leczenia systemowego. Dalsze badania kliniczne powinny koncentrować się na dokładnej ocenie potencjalnych korzyści z IORT u tych chorych, a także wynikach anatomiczno-czynnościowych oraz jakości życia.

Zgodność z Zasadami Etyki Lekarskiej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa człowieka i zwierząt oraz świadoma zgoda na udział w badaniu — artykuł nie zawiera żadnych badań z udziałem ludzi lub zwierząt, prowadzonych przez autorów.

Piśmiennictwo

Artykuły o szczególnym znaczeniu, opublikowane w ostatnim czasie, zostały wyróżnione w następujący sposób: *ważne

- Siegel R., Ma J., Zou Z. i wsp. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64: 9–29.
- Smith B.D., Haffty B.G., Wilson L.D. i wsp. The future of radiation Oncology in the United States from 2010 to 2020: will supply keep pace with demand? *J. Clin. Oncol.* 2010; 31: 4151–4157.
- * Gunderson L.L., Ashman J.B., Haddock M.G. i wsp. Integration of radiation oncology with surgery as combined-modality treatment. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2013; 22: 405–432. Dobór chorych oraz stosowane obecnie skojarzenie napromieniania (EBRT i IORT) i leczenia chirurgicznego stały się standardową metodą postępowania u chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory pierwotne oraz z nawrotem miejscowym.
- Valentini V., Morganti A.G., Gambacorta M.A. i wsp. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: amulticentric phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 1129–1139.
- * Debenham B.J., Hu K.S., Harrison L.B. Present status and future directions of intraoperative radiotherapy. *Lancet. Oncol.* 2013; 14: e457–e464. Radioterapia śródoperacyjna jest częścią skojarzonego postępowania w leczeniu chorych na pierwotne i nawrotowe nowotwory w najczęstszych lokalizacjach. Kilka nowych technik, radiobiologia oraz aspekty fizyczne radioterapii śródoperacyjnej są przedmiotem prowadzonych obecnie badań.
- Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. i wsp. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2327–2333.
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 335: 11–20.
- Calvo F.A., Sole C.V., Obregón R. i wsp. Intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma: topography of locoregional recurrences and long-term outcomes. *Clin. Transl. Oncol.* 2013; 15: 443–449.
- Zhang Q., Tey J., Peng L. i wsp. Adjuvant chemoradiotherapy with or without intraoperative radiotherapy for the treatment of resectable locally advanced gastric adenocarcinoma. *Radiother. Oncol.* 2012; 102: 51–55.
- Drognitz O., Henne K., Weissenberger C. i wsp. Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 715–721.
- Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M. i wsp. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2001; 12: 681–692.
- Hosokawa M., Shirato H., Ohara M. i wsp. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve-sparing three-field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 6–13.
- Murakami M., Kuroda Y., Nakajima T. i wsp. Intraoperative radiotherapy for the abdominal lymphatic system in patients with esophageal carcinoma. *Dis. Esophagus* 1999; 12: 270–275.
- Miller R.C., Haddock M.G., Gunderson L.L. i wsp. Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinomas. *Dis. Esophagus.* 2006; 19: 487–495.
- Calvo F.A., Sole C.V., Obregón R. i wsp. Postchemoradiation resected locally advanced esophageal and gastroesophageal junction carcinoma: long-term outcome with or without intraoperative radiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 1962–1969.
- Azinovic I., Calvo F.A., Puebla F. i wsp. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 597–604.
- Neoptolemos J.P., Dunn J.A., Stocken D.D. i wsp. Adjuvant chemoradiation and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–1585.
- Calvo F.A., Valentini V. Radiotherapy for pancreatic cancer: systematic nihilism or intraoperative realism. *Radiother. Oncol.* 2008; 87: 314–317.
- Valentini V., Calvo F., Reni M. i wsp. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 54–59.
- Ogawa K., Karasawa K., Ito Y. i wsp. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multiinstitutional retrospective analysis of 210 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 734–742.
- Jingu K., Tanabe T., Nemoto K. i wsp. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 507–511.
- Calvo F.A., Sole C.V., Atahualpa F. i wsp. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. *Pancreatology* 2013; 13: 576–582.
- Birkmeyer J.D., Siewers A.E., Finlayson E.V. i wsp. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1128–1137.
- Dubois J.B., Bussieres E., Richaud P. i wsp. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 298–303.
- Kusters M., Valentini V., Calvo F.A. i wsp. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1279–1284.
- Dresen R.C., Gosens M.J., Martijn H. i wsp. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 1937–1947.
- Mirnezami R., Chang G.J., Das P. i wsp. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg. Oncol.* 2013; 22: 22–35.
- Alberda W.J., Verhoef C., Nuyttens J.J. i wsp. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically

- involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 88: 1032–1040.
29. Calvo F.A., Sole C.V., Serrano J. i wsp. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013; 139: 1825–1833.
30. Haddock M.G., Miller R.C., Nelson H. i wsp. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 143–150.
31. Calvo F.A., Sole C.V., Alvarez de Sierra P. i wsp. Prognostic impact of external beam radiation therapy in patients treated with and without extended surgery and intraoperative electrons for locally recurrent rectal cancer: 16-year experience in a single institution. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86: 892–900.
32. James R.D., Glynne-Jones R., Meadows H.M. i wsp. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 516–524.
33. Wright J.L., Gollub M.J., Weiser M.R. i wsp. Surgery and high-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis. Colon. Rectum.* 2011; 54: 1090–1097.
34. Hallemeier C.L., You Y.N., Larson D.W. i wsp. Multimodality therapy including salvage surgical resection and intraoperative radiotherapy for patients with squamous-cell carcinoma of the anus with residual or recurrent disease after primary chemoradiotherapy. *Dis. Colon. Rectum.* 2014; 57: 442–448.
35. Zhang Q., Tey J., Yang Z. i wsp. Intraoperative radiotherapy in the combination of adjuvant chemotherapy for the treatment of pT3N0M0 rectal cancer after radical surgery. *Am. J. Clin. Oncol.* 2014; 37: 8–12.