

Marta Biedka<sup>1,2</sup>, Elżbieta Żmuda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Oddział Radioterapii 1, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

<sup>3</sup> Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

---

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marta Biedka

Oddział Radioterapii I

Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka

ul. I. Romanowskiej 2

85-796 Bydgoszcz

tel. +48523743374

e-mail: martabiedka@tlen.pl

---

Received: 26.07.2013

Accepted: 30.09.2013

Published: 30.10.2013

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	3587/3192
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	26

## Potencial role of radiotherapy in patients with ovarian carcinoma

### Możliwe zastosowanie radioterapii u pacjentek z rakiem jajnika

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

The standard treatment for ovarian cancer is a combination of surgery and chemotherapy. Radiation therapy has played as far less important role in ovarian cancer treatment than in other gynecologic malignancies such as cervical cancer. The limited applications of radiotherapy for ovarian cancers are whole abdominal radiation therapy and/ or local radiation therapy for strictly palliative purposes. Several studies have reported that local external beam irradiation can effectively resolve various symptoms caused by metastatic tumors and can be useful for palliative purposes. But local radiation therapy is beneficial only in small subset of selected patients because the majority of recurrences in ovarian cancer present as a widespread disease in abdominal cavity, so the whole abdominal radiation seems to be rational treatment choice.

**Key word:** cancer, ovary, radiotherapy

#### Streszczenie

Standardem postępowania w raku jajnika jest połączenie leczenia chirurgicznego z chemioterapią. Radioterapia odgrywa dużo mniejszą rolę w leczeniu raka jajnika w porównaniu do innych nowotworów narządu rodowego. Ograniczone wskazania z zastosowania radioterapii w raku jajnika obejmują: napromienianie całej jamy brzusznej i/lub leczenie miejscowe jako leczenie paliatywne. Kilka badań wskazuje, że miejscowe napromienianie wiązką zewnętrzną może zmniejszać różne dolegliwości związane ze zmianami przerzutowymi. Ale miejscowa radioterapia daje jedynie korzyści u wybranych pacjentów, ponieważ większość nawrotów raka jajnika dotyczy całej jamy brzusznej. Tak więc wydaje się, że radioterapia całej jamy brzusznej jest formą terapii z wyboru.

**Słowa kluczowe:** rak, jajnik, radioterapia

## INTRODUCTION

Diagnosis of malignant ovarian cancer and optimum therapy on both early and advanced stages constitute central problems of the modern gynecologic oncology.

Before popularization of chemotherapy, radiotherapy was the method of choice in adjuvant therapy of ovarian cancer. The method of moving strips developed in 1970s had remained a gold standard of ovarian cancer radiotherapy for a long time [1]. The development of chemotherapy and significant toxicity of radiotherapy associated with reproducibility of the moving strips technique and irradiated field size (initially covering the whole pelvis minor and abdomen) issues caused a gradual reduction of interest in radiotherapy, despite some reports on favorable irradiation outcomes in patients following a cytoreductive surgery and in cases of persistent post-chemotherapeutic changes [1]. Introduction of new systemic drugs caused that radiotherapy ceased to be used and its role was reduced to next-course or palliative therapy [2]. In recent years there has been a return to the use of radiotherapy in the treatment of ovarian cancer, mainly due to the results achieved with the use of chemotherapy, which are lower than originally expected [2].

Objective of this paper is to present clinical situations in which radiotherapy may be useful in the management of ovarian cancer.

## DISCUSSION

A return to radiotherapy as an adjuvant therapy has been observed lately. That is due to a dynamic development of modern techniques in planning and realization of the therapy with use of a beam of radiation aimed at therapy of possibly the largest volume of abdomen with the lowest possible risk of early or delayed radiation-induced toxicity and good protection of critical organs.

It seems that opinions of the role of radiotherapy in ovarian cancer management should be revised. A marginal use of radiotherapy should be extended by indications involving therapy of residual changes, therapy of changes remaining post surgery or chemotherapy, single unresectable metastases, recurrences, and whole abdomen irradiation in patients disqualified or resistant to chemotherapy, or refusing consent on treatment [2]. It should be also noted that there is an increasing number of centers where the therapy may be associated with application of intraoperative radiotherapy (IORT) that seems to be a highly interesting alternative in case of that disease.

Lack of standards regarding irradiation of ovarian cancer patients, including no determination of the total dose, dose-per-fraction and scope of contouring, makes therapy of ovarian cancer a serious challenge for a radiotherapist.

## WSTĘP

Rozpoznanie nowotworu złośliwego jajnika oraz optymalne leczenie chorych zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium, stanowią główne problemy współczesnej ginekologii onkologicznej.

Radioterapia w raku jajnika przez długi czas pozostawała metodą z wyboru w leczeniu uzupełniającym przed rozpowszechnieniem chemioterapii. Stworzona w latach 70-tych metoda ruchomych pasków (moving strips) przez długi czas pozostawała złotym standardem w radioterapii raka jajnika [1]. Rozwój chemioterapii oraz duża toksyczność radioterapii, związana z trudnościami w odtwierzalności techniki ruchomych pasków i wielkością pola napromieniania, które w pierwszym etapie, obejmowało całą miednicę mniejszą i jamę brzuszną, spowodowała spadek zainteresowania radioterapią, pomimo szeregu doniesień o dobrych wynikach napromieniania chorych po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym lub w przypadku zmian przetrwałych po chemioterapii [1]. Wprowadzenie nowych leków systemowych sprawiło, że radioterapia przestała być wykorzystywana i jej rola sprowadzała się do leczenia kolejnego rzutu lub jako leczenie paliatywne [2]. W ostatnich latach obserwuje się powrót do wykorzystania radioterapii w leczeniu raka jajnika, głównie z powodu wyników osiąganych po zastosowaniu chemioterapii, które są niższe niż się pierwotnie spodziewano [2].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie sytuacji klinicznych, w których może być użyteczne wykorzystanie radioterapii u chorych na raka jajnika.

## OMÓWIENIE

W ostatnich latach obserwuje się powrót do wykorzystania radioterapii jako leczenia uzupełniającego ze względu na dynamiczny rozwój nowych technik w planowaniu i realizacji leczenia z wykorzystaniem wiązki promieniowania, których zadaniem jest leczenie jak największej objętości jamy brzusznej, przy jak najmniejszym zagrożeniu wystąpienia wczesnego lub późnego odczynu popromiennego i dobrej ochronie narządów krytycznych.

Wydaje się, że poglądy odnośnie roli radioterapii w raku jajnika powinny ulec pewnej rewizji. Marginalne zastosowanie radioterapii powinno zostać poszerzone o wskazania w leczeniu choroby resztkowej, w leczeniu zmian pozostałych po chirurgii i/lub chemioterapii, w pojedynczych przerzutach poza możliwościami wycięcia, w nawrotach, a także o napromienianie całej jamy brzusznej u chorych zdyskwalifikowanych i/lub opornych na chemioterapię lub nie wyrażających zgody na leczenie [2]. Należy też pamiętać, że pojawia się coraz więcej ośrodków gdzie leczenie to może być skojarzone z zastosowaniem radioterapii śródoperacyjnej (IORT – Intraoperative Radiotherapy), co w tej jednostce chorobowej wydaje się być bardzo interesującą alternatywą.

Brak standardów co do napromieniania chorych na raka jajnika w tym ustaleń co do dawki całkowitej, dawki frakcyjnej, czy zakresu konturowanych obszarów tar-

## RADIOTHERAPY OF THE WHOLE ABDOMEN

In ovarian cancer radiotherapy irradiation covers the whole abdomen, with total dose of 22-36 Gy and dose-per-fraction of 1.0-1.5 Gy. On the first stage the radiotherapy involves the area from 1-1.5 cm over the top of the phrenic dome to obturator foramens. On the second stage an increased dose is applied on the area of the highest risk of recurrence: pelvis minor in the total dose of 45-60 Gy and/or periaortic lymph nodes up to the total dose of 45 Gy [3].

Currently, use of radiotherapy as a consolidating or sparing therapy is controversial. That is a result of introduction of chemotherapy and of toxicity of radiotherapy itself. It should be noted, however, that very few papers on application of radiotherapy in ovarian cancer have been published during the last decade. Majority of reports were published in 1980s and 1990s, and current recommendations regarding the use of radiotherapy in ovarian cancer are based on those studies.

An advantage associated with radiotherapy used as a consolidating therapy was demonstrated for the first time by Dembo [4], but following introduction of chemotherapy the approach begun to raise many objections. In the study by Goldhirsch et al. [5] in patients with complete remission confirmed in the second-look surgery, subject to radiotherapy, the authors achieved the response rate of 83%, compared to 49% in case of patients who did not receive radiotherapy as a consolidating therapy.

Buser et al. [6] published results of their study in which they aimed at achievement of the highest clinical Complete Remission (cCR) in 2 groups of patients (218 patients): with early ovarian cancer (IC, IIB and IIC) and with advanced ovarian cancer (III and IV). In both groups patients had the neoplastic process advancement level assessed with reconnaissance laparotomy, received chemotherapy based on cisplatin and melphalan and had a second-look surgery. The second stage was protecting patients before remission with radiotherapy (open field technique). Chemotherapy acc. to the PAMP scheme (cisplatin+ melphalan) proved to be an effective method of ovarian cancer therapy in both cases, achieving 95% and 67% of cCR, respectively. In that study application of radiotherapy had no significant effect on improved survival of patients, but it should be noted that the study was performed on a group of 51 patients with remission, including 17 in whom radiotherapy was not completed. In the whole group (118 people) where response to the therapy was achieved, 76 had recurrence. In 61 it was dissemination to peritoneum and/or distant metastases (23 patients with radiotherapy and 38 without radiotherapy). 13 had recurrence within the pelvis minor and/or distant metastases, including 7 women with radiotherapy and 6 without radiotherapy [6].

czowych sprawia, że leczenie raka jajnika to duże wyzwanie dla lekarza radioterapeuty.

## RADIOTERAPIA CAŁEJ JAMY BRZUSZNEJ

W radioterapii raka jajnika, napromienienie obejmuje całą jamę brzuszną, w dawce całkowitej 22-36 Gy i dawce frakcyjnej 1,0-1,5Gy, radioterapia w pierwszym etapie obejmuje obszar 1-1,5 cm powyżej szczytu kopuły przepony do otworów zasłonowych. W drugim etapie stosuje się podwyższenie dawki na obszar największego ryzyka wznowu czyli miednicy mniejszej w dawce całkowitej 45-60Gy i /lub węzłów okołoaortalnych do dawki całkowitej 45Gy [3].

Aktualnie zastosowanie radioterapii jako leczenie konsolidujące czy ratujące jest kontrowersyjne, na co wpłynęło wprowadzenie chemioterapii i toksyczność leczenia radioterapeutycznego. Warto jednak wspomnieć, że w ostatnim dziesięcioleciu opublikowano bardzo mało prac wykorzystujących radioterapię w raku jajnika i większość publikacji dotyczy lat 80-90-tych, a właśnie na podstawie tych badań opierają się aktualne zalecenia co do wykorzystania radioterapii w raku jajnika.

Zysk z wykorzystania radioterapii jako leczenia konsolidującego jako pierwszy wykazał w swoich pracach Dembo [4], ale po wprowadzeniu chemioterapii, to leczenie zaczęło budzić wiele zastrzeżeń. W badaniu Goldhirscha i wsp. [5] u chorych z całkowitą remisją potwierdzoną w operacji second-look, poddanych radioterapii, autorzy uzyskali odpowiedź rzędu 83% w porównaniu do 49% u pacjentek, które nie otrzymały radioterapii jako leczenia konsolidacyjnego.

Buser i wsp.[6] opublikowali wyniki badań, w których za zadanie postawili sobie wyindukowanie jak najwyższego odsetka klinicznej całkowitej remisji (cCR – clinical Complete Remission) w 2 grupach chorych (218 pacjentów): we wczesnych stadiach raka jajnika (IC, IIB i IIC) oraz zaawansowanych (III i IV). Pacjenci w obu grupach mieli określony stopień zaawansowania procesu nowotworowego podczas laparotomii zwiadowczej, chemioterapię w oparciu o cisplatinę i melfalan oraz operację second-look. Drugim etapem było zabezpieczenie chorego przed remisją za pomocą radioterapii (techniką otwartego pola). Chemioterapia wg schematu PAMP (cisplatin+ melfalan) okazała się być efektywną metodą leczenia raka jajnika w obu przypadkach, uzyskując odpowiednio 95% i 67% klinicznych całkowitych remisji-cCR. Zastosowanie radioterapii nie wpłynęło w tym badaniu znacząco na poprawę przeżywalności chorych, ale należy wspomnieć, że dotyczyła grupy 51 chorych z remisją po leczeniu z czego u 17 nie ukończono radioterapii. Z całej grupy (118 osób), w której uzyskano odpowiedź na leczenie, u 76 doszło do nawrotu choroby. U 61 był to rozsiew do otrzewnej i/ lub przerzuty odległe ( 23 osoby, u których przeprowadzono radioterapię i 38 bez radioterapii). U 13 doszło do nawrotu w obrębie miednicy mniejszej i/ lub przerzutów odległych, z czego 7 dotyczyło kobiet z przeprowadzoną radioterapią i u 6 bez tego leczenia [6].

In Wong et al. [7] study, optimum cytoreduction associated with chemotherapy and radiotherapy was applied to 93 patients at FIGO advancement stages I-III. Patients with low recurrence risk factors (9 women) were qualified for sole radiotherapy, the group with medium risk (66 women) received 2 cycles of chemotherapy associated with irradiation, and the high risk group was qualified for 6 cycles of chemotherapy associated with radiotherapy. Recurrence was observed in 22 patients, including 15 with recurrence within the abdomen and/or pelvis minor. The three-year disease-free period and the total survival time were 78% and 91%, respectively. The study confirmed the predictive value of disease-free time of 83% for the low and medium risk group and 59% for the high risk group ( $p=0.03$ ). The therapy was well tolerated and serious complications occurred in only 2.5% of patients [7].

The Hackera et al. [8] study analyzed 80 female patients with persistent residual disease confirmed by the second-look surgery. Those women were classified for adjuvant radiotherapy of the whole abdomen. Because of toxicity of the therapy 30% did not complete irradiations, 25% survived 22 to 41 months without signs of the disease, and 33% presented a minimal persistent disease. Among those patients who reacted to chemical therapy only the mean survival was 38 months. The study indicated clearly a good response to radiotherapy, but associated with significant toxicity being a result of quality of equipment for radiation therapy planning and execution available at that time [8].

Fyles et al. [9] published results of retrospective study determining toxicity of teloradiotherapy of the whole abdomen in 598 patients with ovarian cancer. In 23% of all study participants the therapy had to be temporarily stopped because of an acute irradiation reaction in form of vomiting, nausea, leucopenia, thrombocytopenia, and 10% of patients discontinued early because of those reasons. Delayed reaction involved transient increase of hepatic enzymes levels (44%), paralytic ileus (4.2%), chronic diarrhea (14%). The mobile stripes technique was associated with statistically higher possibility of delayed irradiation reaction compared to open field techniques [9].

Studies completed in the 21<sup>st</sup> century do not demonstrate that high intensity of adverse reactions. Petit et al. [10] analyzed a group of 106 women with ovarian cancer at the FIGO stage III. In over 40% they found a residual lesion below 1 cm after the surgery, and in 79% of patients a residual lesion below 1 cm was found after the second-look surgery. Patients were qualified for radiotherapy of the whole abdomen with increased boost dose to the area of the pelvis minor. Eleven patients discontinued the therapy because of adverse effects. In 21 infection of the alimentary tract was diagnosed, leading to death of 4 women. Total 5-year survival was 53%, and 10-year - 36% [10].

W pracy Wonga i wsp. [7] poddano optymalnej cytoredukcji w skojarzeniu z chemioterapią i radioterapią 93 chore w stopniu zaawansowania wg FIGO I-III. Pacjentki z niskimi czynnikami ryzyka nawrotu choroby (9 osób) kwalifikowano do samodzielnej radioterapii, w grupie z pośrednim ryzykiem (66 osób) podawano 2 cykle chemioterapii w skojarzeniu z napromienianiem, natomiast grupa wysokiego ryzyka była kwalifikowana do 6 cykli chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią. Do nawrotu choroby doszło u 22 pacjentek z czego u 15 nawrót dotyczył jamy brzusznej i/lub miednicy mniejszej. Trzy-letni czas wolny od choroby i całkowity czas przeżycia wyniósł kolejno 78% i 91%. W badaniu potwierdzono wartość predykcyjną czasu wolnego od choroby, który wyniósł 83% dla grupy niskiego i pośredniego ryzyka i 59% dla grupy wysokiego ryzyka ( $p=0,03$ ). Leczenie było dobrze tolerowane i u tylko 2.5% doszło do poważnych powikłań [7].

W badaniu Hackera i wsp. [8] analizowano 80 pacjentek, u których po przeprowadzeniu operacji second-look potwierdzono przetrwałą chorobę resztkową. Kobiety te były zakwalifikowane do uzupełniającej radioterapii całej jamy brzusznej. Ze względu na toksyczność leczenia 30% osób nie ukończyło napromieniania, 25% przeżyło od 22 do 41 miesięcy bez cech choroby, a 33% z minimalną przetrwałą chorobą. Wśród pacjentek, które zareagowały tylko na leczenie chemiczne średnie przeżycie wyniosło 38 miesięcy. To badanie jasno pokazuje, dobrą odpowiedź na leczenie radioterapeutyczne, ale ze znaczną toksycznością, co było związane z dostępną w tamtych czasach aparaturą do planowania i leczenia z wykorzystaniem promieniowania [8].

Fyles i wsp. [9] opublikowali wyniki badań retrospektywnych, w których określili toksyczność leczenia teloradioterapią całej jamy brzusznej u 598 chorych na raka jajnika. U 23% wszystkich badanych doszło do przerw w leczeniu ze względu na ostry odczyn popromienny pod postacią wymiotów, nudności, leukopenii, trombocytopenii, a 10% chorych badanych nie ukończyło z powyższych powodów leczenia. Odczyny późne dotyczyły przejściowego podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (44%), porażonej niedrożności jelit (4,2%), przewlekłej biegunki (14%). Technika ruchomych pasków stwarzała statystycznie znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia późnego odczynu popromiennego niż techniki otwartego pola [9].

Prace z tego wieku już nie wykazują tak dużego nasilenia działań niepożądanych. W badaniu Petita i wsp. [10], analizie poddano grupę 106 kobiet z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania wg FIGO. U ponad 40% była stwierdzona zmiana resztkowa poniżej 1cm po operacji oraz u 79% pacjentek była to zmiana resztkowa poniżej 1cm po operacji second-look. Chore zostały zakwalifikowane do radioterapii całej jamy brzusznej z podwyższeniem dawki-boostu na obszar miednicy mniejszej. Jedenaście chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. U 21 rozpoznano zakażenie przewodu pokarmowego, w wyniku, którego doszło



In the study by Kojs et al. [11] in 150 patients with ovarian cancer FIGO IA-IB and differentiation level G2-3 and IC-IIA stage, 76 women received irradiation of the whole abdomen with the total dose of 30 Gy, with boost of 50 Gy to the area of the pelvis minor; in the other arm of the study 74 patients received chemotherapy (cisplatin+ adriamycin+ cyclophosphamide). The study demonstrated the same level of 5-year survival of approx. 81%, and 3rd grade toxicity occurred in only 3 patients [11].

Firat et al. [12] performed a retrospective study in a group of 71 patients with ovarian cancer at FIGO I-III advancement stage. Following the surgical therapy patients received open field radiotherapy to the area of the abdomen, with the total dose of 36 Gy (9-45.5 Gy), mean number of fractions 30 and a boost dose to the area of the pelvis minor from two opposite fields to the mean total dose of 51 Gy (16-59 Gy), where the dose-per-fraction was 2 Gy. Shields on critical organs were used. For that reason the mean dose on the right hepatic lobe and part of the left hepatic lobe was 25 Gy (9-41 Gy), on kidneys the mean dose was 19 Gy (4-30 Gy). None of the patients received a systemic treatment before the radiotherapy, 33 patients were qualified for adjuvant chemotherapy following the therapy with the beam of radiation. Five-year total survival rates were estimated by the authors at 93% for the FIGO stage I, 48% for the stage II and 29% for the stage III. Five- and ten-year total survival rates in the group of medium recurrence risk were 61% and 54%, respectively. In those patients, administration of the total dose of 36 Gy or higher on the abdomen was associated with longer total survival. Moreover, a statistically significant reduction of recurrence rate was observed in case of administration of the dose over 36 Gy: 18% vs 49% of patients with the total dose below 36 Gy. Irradiation of the whole abdomen with the total dose over 30 Gy and of the pelvis minor with the total dose of over 50 Gy was associated with increased complication rates: small intestinal (21%), 3-4 grade anemia (7%), thrombocytopenia (1%) and leucopenia (4%), increased hepatic enzymes levels (62%), 3 and 4 grade renal failure in 4% and 3% of patients. Summing up the authors conclude that results of survival and recurrence control were comparable to results observed following chemotherapy, but a higher incidence of small intestinal complications was observed, especially following higher doses to the area of abdomen and pelvis minor [12].

Two randomized studies completed in Austria and Sweden evaluated the usability of abdominal radiotherapy as a consolidating therapy of ovarian cancer FIGO III stage [3].

do zgonu u 4 kobiet. Całkowite 5-letnie przeżycia wyniosły 53% a 10-letnie 36%, [10].

W badaniu Kojsa i wsp. [11] u 150 chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania wg FIGO IA-IB i stopniu zróżnicowania nowotworu G2-3 oraz w stopniu IC-IIA, siedemdziesiąt sześć kobiet miało napromienianie całej jamy brzusznej w dawce całkowitej 30Gy z podwyższeniem dawki- boostem na obszar miednicy mniejszej do dawki 50Gy, w drugim ramieniu badania były 74 chore, które otrzymały chemioterapię (cisplatyna+ adriamycyna+ cyklofosfamid). Badanie wykazało taki sam odsetek 5-letnich przeżyć rzędu 81%, a toksyczność w 3 stopniu dotyczyła tylko 3 chorych [11].

W badaniu Firata i wsp. [12] przeprowadzono analizę retrospektywną w grupie 71 chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania wg FIGO I-III. Pacjentki po leczeniu operacyjnym miały przeprowadzoną radioterapię polem otwartym na obszar jamy brzusznej w średniej dawce całkowitej 36Gy (9-45.5Gy) ze średnią liczbą 30 frakcji i podwyższeniem dawki -boost na obszar miednicy mniejszej z dwóch pól naprzeciwległych do średniej dawki całkowitej 51Gy (16-59Gy), gdzie dawka frakcyjna wyniosła 2Gy. Stosowano osłony na narządy krytyczne, w związku z czym średnia dawka na prawy płat i część płata lewego wątroby wyniosła 25Gy (9-41Gy), na nerki średnia dawka wyniosła 19Gy (4-30Gy). U żadnej z pacjentek nie podano leczenia systemowego przed radioterapią, 33 chore zakwalifikowano do uzupełniającej chemioterapii po zakończeniu terapii wiązką promieniowania. Pięcioletnie całkowite odsetki przeżyć autorzy oszacowali na 93% dla stopnia I wg FIGO, 48% dla stopnia II i 29% dla III stopnia wg FIGO. Pięcioletnie i 10-letnie odsetki całkowitych przeżyć w grupie pacjentek średniego ryzyka nawrotu wyniosły kolejno 61% i 54%, u tych chorych podanie dawki całkowitej większej lub równej 36Gy na jamę brzuszną było związane z uzyskaniem dłuższych całkowitych przeżyć, ponadto obserwowano statystycznie istotną redukcję nawrotów choroby przy podaniu dawki powyżej 36Gy: 18% vs 49% u chorych z podaną dawką całkowitą poniżej 36Gy. Napromienianie całej jamy brzusznej dawką całkowitą powyżej 30Gy i miednicy mniejszej dawką całkowitą powyżej 50Gy było skojarzone ze wzrostem odsetka powikłań: ze strony jelita cienkiego (21%), 3-4 stopnia niedokrwistości (7%), małopłytkowości (1%) i leukopenii (4%), podwyższenia enzymów wątrobowych (62%), 3 i 4 stopnia uszkodzenia nerek u 4% i 3% pacjentów. W podsumowaniu autorzy podkreślają, że wyniki co do przeżyć i kontroli nawrotu choroby osiągnęły wyniki porównywalne do wyników po zastosowaniu chemioterapii, ale obserwowany był większy odsetek powikłań ze strony jelita cienkiego zwłaszcza po podaniu wyższych dawek na obszar jamy brzusznej i miednicy mniejszej [12].

Dwa badania randomizowane z Austrii i Szwecji oceniło wykorzystanie radioterapii jamy brzusznej, jako leczenie konsolidujące w raku jajnika w stopniu III wg FIGO [3]. W 2003 roku opublikowano badanie Sorbe

In 2003 the study by Sorbe et al. [13] was published, performed in a group of 172 female patients, comparing radiotherapy of the whole abdomen with chemotherapy and observation. In the subgroup of patients with a complete pathological response to the therapy the 5-year survival to progression time was longer compared in the group that received radiotherapy - 56%, compared to the group that received chemotherapy - 36% and the control - 35%. The total survival was much better in the group treated with radiotherapy, although the result did not reach the level of statistical significance ( $p=0.084$ ). Similarly, the number of recurrences was lower in the radiotherapy group - 65% vs 71% for chemotherapy and vs 74% for the control group. And in case of patients with microscopic persistent disease no differences in survival was observed between patients treated with radiotherapy and chemotherapy [13].

Dowdy et al. [14] used irradiation of the whole abdomen in patients with ovarian cancer, even with the disease persisting after the second-look surgery or recurrence. The authors concluded that radiotherapy is an effective form of therapy for patients with microscopic residual disease confirmed during the second-look surgery but it is not superior to chemotherapy in case of the macroscopic residual disease [14].

Introduction of modern techniques in therapy planning allows irradiation of the possibly largest volume of abdomen with the possibly lowest development of early and/or delayed reaction from critical organs. Available techniques of IMRT (Intensity-modulated radiation therapy), RapidArc combined with IGRT (Image Guided Radiation Therapy) may allow maximum protection of critical organs, including kidneys, the liver and intestines, combined with precision and short time of the therapy.

The feeling that a return to the abdominal radiation therapy in ovarian cancer is necessary makes new studies to be developed and their results are impatiently awaited. Those studies are carried out using the most modern radiotherapy planning and execution techniques, among others by Rochet et al. [15,16]. In their pilot study those authors qualify patients surgically treated for ovarian cancer for radiotherapy of the whole abdomen using the IMRT technique, at the total dose of 30 Gy in 20 fractions, with a residual lesion below 1cm, and following 6 cycles of chemotherapy.

Summing up, abdominal radiation therapy may be a therapeutic method equal to chemotherapy if several aspects are taken into account. First, modification of the total dose and of the dose-per-fraction is necessary, along with techniques used in radiotherapy, considering the fact that qualifying patients have had numerous laparotomies and courses of chemotherapy. That may hinder the radiotherapy and cause more rapid and more intense complications from critical organs. On the other hand, radiotherapy may extend the remission time and delay re-introduction of systemic therapy. That is very important considering a possible chemotherapy-related myelosuppression following several courses of chemo. Therefore

i wsp. [13], które przeprowadzono w grupie 172 pacjentek, a które porównywało radioterapię całej jamy brzusznej z chemioterapią i obserwacją. W podgrupie chorych z całkowitą patologiczną odpowiedzią na leczenie 5-letni czas przeżycia od progresji był dłuższy w grupie z zastosowaniem radioterapii - 56%, w porównaniu z grupą poddaną chemioterapii - 36% i 35% dla grupy kontrolnej. Całkowite przeżycie było dużo lepsze w grupie chorych leczonych radioterapią, choć wynik nie uzyskał istotności statystycznej ( $p=0,084$ ), podobnie liczba nawrotów choroby była niższa w grupie leczonych z wykorzystaniem radioterapii 65% vs 71% poddanych chemioterapii vs 74% dla grupy kontrolnej. Natomiast w przypadku chorych z mikroskopową przetrwałą chorobą nie wykazano różnic w przeżyciach pomiędzy grupą pacjentek leczonych radioterapeutycznie a chemioterapeutycznie [13].

W badaniu Dowdy'ego i wsp. [14] stosowano napromienianie całej jamy brzusznej u chorych z rakiem jajnika, nawet z potwierdzoną przetrwałą chorobą w operacji second-look lub nawrotem choroby. Autorzy wywnioskowali, że radioterapia jest efektywną formą terapii dla pacjentek z mikroskopową chorobą resztkową potwierdzoną podczas operacji second-look ale nie jest lepsza od chemioterapii dla makroskopowej choroby resztkowej [14].

Wprowadzenie nowych technik w planowaniu leczenia, daje możliwość napromienianie jak największej objętości jamy brzusznej przy jak najmniejszym wystąpieniu wczesnego i/lub późnego odczynu popromiennego z narządów krytycznych. Dostępne techniki IMRT (Intensity-modulated radiation therapy), RapidArc mogą pozwolić na maksymalną ochronę narządów krytycznych takich jak nerki, wątroba, jelita, jednocześnie dając precyzję i krótki czas leczenia, gdy połączymy z technikami IGRT (Image Guided Radiation Therapy).

Poczucie, że powrót do radioterapii jamy brzusznej w raku jajnika to konieczność sprawia, że są opracowywane nowe badania na wyniki, których oczekuje się z niecierpliwością, a które są prowadzone z wykorzystaniem najnowszych technik planowania i realizowania radioterapii m.in przez Rocheta i wsp. [15,16] gdzie autorzy w pilotażowym badaniu kwalifikują chore operowane z powodu raka jajnika, do radioterapii całej jamy brzusznej techniką IMRT w dawce całkowitej 30Gy w 20 frakcjach, ze zmianą resztkową poniżej 1cm i po 6 cyklach chemioterapii.

Podsumowując radioterapia jamy brzusznej może być równorzędną do chemioterapii metodą leczenia, po uwzględnieniu kilku aspektów. Po pierwsze konieczna jest modyfikacja dawki całkowitej i frakcyjnej oraz technik wykorzystywanych w radioterapii, uwzględniając, że są to chore po licznych laparotomiach oraz licznych liniach leczenia chemioterapeutycznego, co może utrudniać przeprowadzenie leczenia radioterapeutycznego i dawać szybciej i intensywniej wyrażone powikłania ze strony narządów krytycznych. Z drugiej strony radioterapia może wydłużyć czas trwania remisji i konieczności ponowne-

a delay may allow repeating the same scheme of the systemic therapy. It is also important to consider when and in what order the radiotherapy should be introduced, because there are drugs (cisplatin derivatives and alkylating agents) that have been shown to cause radio-resistance of irradiated cells. On the other hand the penetration of chemotherapeutic agents into cells is inferior in irradiated tissue areas [17].

## LOCAL RADIOTHERAPY

Whereas the radiation therapy of the whole abdomen is controversial, the application of radiotherapy in recurrence and/or palliative therapy is well established. Developing symptoms may be related with a recurrence within the pelvis minor, including pain and bleeding, and be associated with metastases into lungs, the brain and other localizations. Studies demonstrate that in 50-70% of cases a complete resolution of symptoms is observed following irradiation [18]. In one third of patients the effect lasts for about a year. The recommended total dose is 30- 45 Gy, depending on the patient's general condition, type and course of therapy (Fig. 1, 2).

Fujiwara et al. [19] assessed a group of 20 single or multiple recurrences following exclusion of dissemination of the disease. They administered a total dose of approx. 40-68 Gy in dose-per-fraction of 1.6-2.0 Gy. The regression rate was higher in case of patients with a lesion below 5 cm and if the recurrence was associated with metastasis to lymph nodes. But, as reported by the authors, majority of patients had a progression beyond the irradiated area.

go wdrożenia leczenia systemowego, co jest bardzo ważne ze względu na możliwą mielosupresję szpiku po licznych cyklach chemioterapii oraz możliwości powtórzenia tego samego schematu leczenia systemowego o ile upłynie odpowiedni czas od jego ostatniego zastosowania. Ważne jest też zastanowienie się, kiedy i w jakiej kolejności wdrożyć leczenie radioterapeutyczne, ponieważ istnieją leki (pochodne cisplatyny i leki alkilujące), które w badaniach wykazują wpływ na powstawanie radiooporności komórek poddanych napromienianiu, z drugiej strony penetracja chemioterapeutyków do komórek jest gorsza w obszarach tkanek poddanych napromienianiu [17].

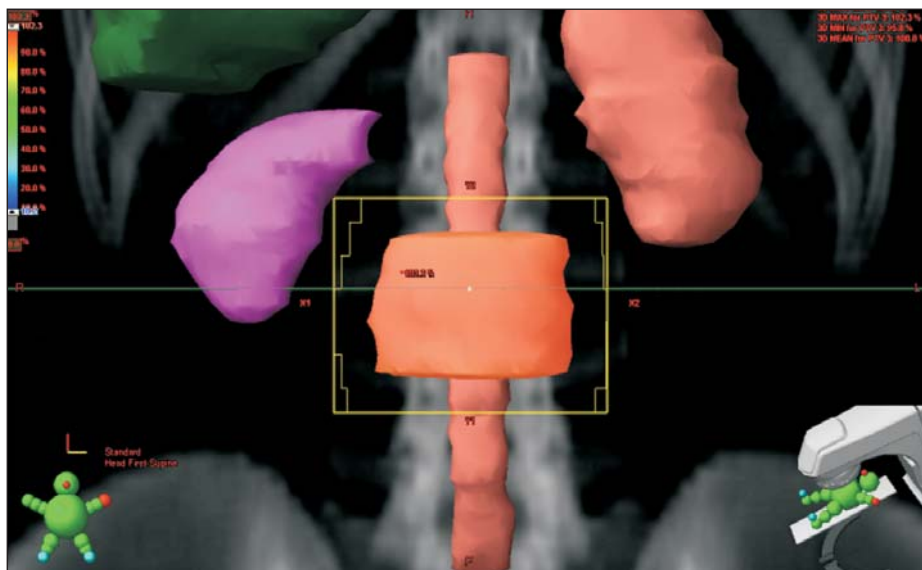
## RADIOTERAPIA MIEJSCOWA

Podczas gdy radioterapia całej jamy brzusznej budzi kontrowersje, to zastosowanie radioterapii w nawrotach i/ lub leczeniu paliatywnym ma ugruntowane zastosowanie. Objawy jakie występują mogą dotyczyć nawrotu w miednicy mniejszej jak ból czy krwawienie, jak i dotyczyć przerzutów do płuc, mózgu i innych lokalizacji. Badania wskazują że w 50-70% przypadków dochodzi do całkowitego ustąpienia dolegliwości po zastosowaniu napromieniania [18]. A u jednej trzeciej chorych ten efekt utrzymuje się około roku. Rekomendowaną dawką całkowitą jest 30- 45Gy w zależności od stanu ogólnego chorej, typu i przebiegu dotychczasowego leczenia (Ryc.1, 2).

Fujiwara i wsp. [19] oceniał grupę 20 wznów pojedynczych lub mnogich po wykluczeniu rozsiewu choroby. Podawał całkowitą dawkę rzędu 40-68Gy w dawce frakcyjnej 1.6-2.0Gy. Odsetek regresji był wyższy u chorych ze zmianą poniżej 5cm i gdy nawrót dotyczył przerzutów do węzłów chłonnych. Ale jak autor podaje u większości pacjentek doszło do progresji choroby poza obszarem napromieniania.

**Fig. 1.** Local application of radiotherapy for alleviation of symptoms. The beam system is visible in relation to the target area and critical organs

**Ryc. 1.** Miejscowe zastosowanie radioterapii w celu złagodzenia dolegliwości, widoczny układ wiązek w odniesieniu do obszaru docelowego i narządów krytycznych





In case of a minimal residue disease radiotherapy may be considered, but in selected cases only. According to the study by Blanchard et al. [20] the most significant advantages are observed in cases of an isolated recurrence, and when the recurrence involves lymph nodes, and especially periaortic lymph nodes. On the other hand, a good local outcome indicates the use of radiotherapy in, among others, brain metastases – incidence of which has been recently growing. Whole brain irradiation leads to extended survival in patients with ovarian cancer. Corn [21] et al. used that kind of therapy in 32 female patients and observed a clinical response in 23 of them. In 71% of those patients the response lasted until their death [21].

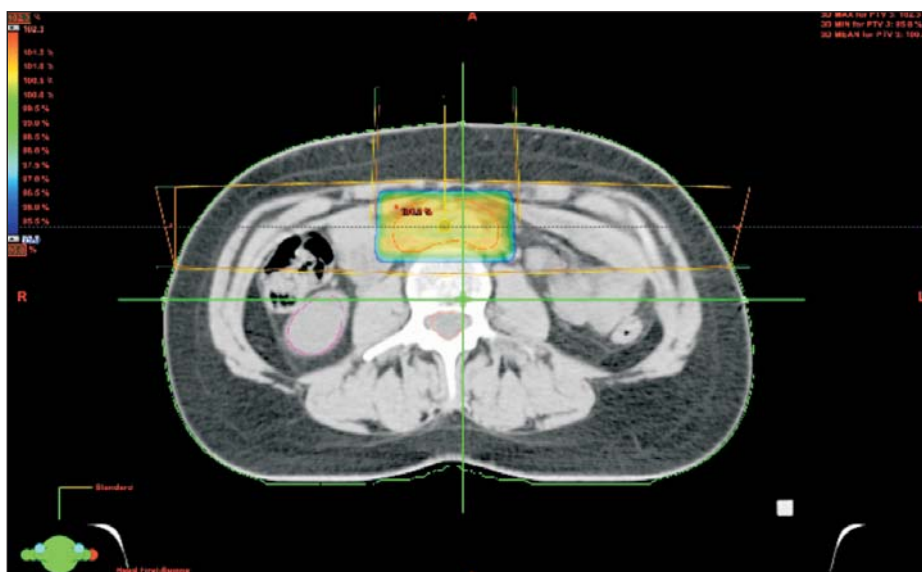
Tinger et al. [22] analyzed 80 patients with ovarian cancer, irradiated because of local recurrence and/or metastases. Principle indications included: pain, local tumor compression (on genitals, rectum, esophagus, stomach), hydropsy, positive result of the second-look surgery, bleeding, brain metastases. Part of patients had radiotherapy on more than one site of recurrence and/or metastasis; in 64 women the radiotherapy was associated with the abdomen, in 11 – brain metastases, and in 5 – other localizations. The authors achieved response in 73% of cases, including complete resolution of symptoms (tumor weight and/or Ca-125 marker level) in 28%. 45% demonstrated a partial response, in 11% of women there was a progression during the radiotherapy. 1, 2, 3 and 5-year current survival from the diagnosis rates were 89%, 73%, 42% and 33%, respectively. The ratio of survival from the conclusion of radiotherapy was estimated by the authors at 39%, 27%, 13% and 10%, respectively [22].

W przypadku minimalnej choroby resztkowej można myśleć o zastosowaniu radioterapii, ale tylko w wybranych przypadkach. Według badania Blancharda i wsp. [20] największe korzyści mają chore w przypadku izolowanej wznowy oraz gdy nawrót dotyczy węzłów chłonnych a przede wszystkim węzłów chłonnych okołoaortalnych. Z drugiej strony dobry efekt miejscowy każe stosować radioterapię, m.in w przypadku przerzutów do mózgu, których odsetek wzrasta w ostatnich latach. Zastosowanie napromieniania całego mózgu wpływa na wydłużenie przeżycia u chorych na raka jajnika. Corn [21] i współpracownicy zastosował takie leczenie u 32 pacjentek i wykazał kliniczną odpowiedź u 23 osób z czego u 71% utrzymywała się ona do czasu zgonu [21].

W pracy Tingera i wsp. [22] analizowano 80 pacjentek z rakiem jajnika, których napromieniano z powodu nawrotu miejscowego i/lub przerzutów. Do głównych wskazań należał: ból, ucisk miejscowy guza (na narząd rodny, odbytnicę, przełyk, żołądek), wodobrzusze, pozytywny wynik operacji second-look, krwawienia, przerzuty do mózgu. Część chorych miała przeprowadzoną radioterapię na więcej niż jedno miejsce nawrotu i/lub przerzutu, u 64 kobiet radioterapia dotyczyła jamy brzusznej, 11 przerzutów do mózgu i u 5 dotyczyło innych lokalizacji. Autorzy osiągnęli odpowiedź u 73% przypadków, z czego u 28% nastąpiło całkowite ustąpienie objawów: masy guza i/ lub stężenia markera Ca-125. Czterdzieści pięć procent miało częściową odpowiedź, u 11% kobiet doszło do progresji dolegliwości w trakcie radioterapii. Od postawienia rozpoznania 1, 2, 3 i pięcioletnie aktualne odsetki przeżyć wyniosły 89%, 73%, 42% i 33%. Odsetek przeżyć po zakończeniu leczenia radioterapeutycznego autorzy oszacowali na 39%, 27%, 13% i 10%, [22].

**Fig. 2.** Local application of radiotherapy for alleviation of symptoms. The system of 3 beams is visible along the distribution of isodoses within the planned target area

**Ryc. 2.** Miejsowe zastosowanie radioterapii w celu złagodzenia dolegliwości, widoczny układ 3 wiązek i rozkład izodoz w planowanym obszarze tarczowym





The problem with irradiation of limited areas is that a good tumor control is associated with the irradiated area only. The nature of ovarian cancer is unpredictable, and it is difficult to determine where will the recurrence be localized. Most often the recurrence has a form of multiple lesions: in lymph nodes, peritoneum, liver and/or lungs. On the other hand, the high ratio of resolution or reduction of symptoms and providing patients long periods of stabilization of the disease, even in case of presence of metastases, make us think about radiotherapy as an effective form of therapy.

### INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY (IORT)

Intraoperative radiotherapy is an innovative technique allowing administration of a single high dose of radiation therapy, most commonly associated with tele-therapy post surgical treatment. That approach has several advantages from the radiobiological, physical and clinical point of view. One key advantage is a possibility of irradiation of selected anatomical areas defined as high risk areas, or residual tumor during a surgical procedure, with simultaneous protection of unaltered tissues, large nerves, vessels, that may be shifted away from the irradiated area or covered with special shields. IORT allows administration of a high total dose of radiation therapy with increased local control and effect on total survival rates [23].

The role of radiation therapy in ovarian cancer is marginal, mostly because of the size of the area to be irradiated and neighboring critical organs. Application of intraoperative radiotherapy seems a very interesting alternative in case of that disease.

There are no clear guidelines regarding indications for IORT. The method is commonly used in cases of a residual tumor and/or positive/narrow surgical margins, in cases of recurrent or persistent metastases to lymph nodes [24].

Published papers focus mainly on recurrent forms of the disease. For example, Barney et al. [25] analyzed 20 women with a recurrence associated with the pelvis minor (14 patients), periaortic lymph nodes (6), inguinal lymph nodes (1 person). The surgery involved a maximum cytoreduction followed by IORT at the dose of 12.5 Gy (10-22.5 Gy). 16 women received a pre-surgical radiotherapy at the dose of 50 Gy (20-54.3 Gy). A 5-year local control was 59%, and the local control within the irradiated site reached 76%. Recurrence was observed in all patients with a positive margin. Median survival was 30 months, 5-year survival 49%, and 5-year metastasis-free time was 37%. Toxicity of the therapy was observed in 29% of cases and was stage 3 or higher in 10% of cases [25].

Problemem z napromienianiem na ograniczone obszary jest to, że dobra kontrola guza dotyczy tylko obszaru napromieniania. Natura raka jajnika jest nieprzewidywalna, trudno ustalić gdzie dokładnie będzie zlokalizowany nawrót i najczęściej występuje on pod postacią mnogich zmian m.in.: w węzłach chłonnych, w otrzewnej, wątrobie i/lub płucach. Z drugiej strony duży odsetek ustąpienia i/lub złagodzenia dolegliwości i wprowadzenie chorych w długi czas stabilizacji choroby nawet w przypadku przerzutów, każe myśleć o stosowaniu radioterapii jako efektywnej formy terapii.

### RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA (INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY – IORT)

Śródoperacyjna radioterapia jest innowacyjną techniką, który daje możliwość podania pojedynczej wysokiej dawki radioterapii, najczęściej w leczeniu skojarzonym z teleterapią po leczeniu operacyjnym. To podejście ma kilka zalet od strony radiobiologicznej, fizycznej i klinicznej. Jedną z kluczowych zalet jest możliwość napromieniania wybranych obszarów anatomicznych w trakcie leczenia chirurgicznego 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. Zyskiem z IORT jest podanie wysokiej całkowitej dawki z radioterapii wraz ze wzrostem kontroli miejscowej i wpływem na całkowite przeżycia [23].

W nowotworach jajnika rola radioterapii jest marginalna, głównie z powodu wielkości obszaru, któremu należało by poddać chorą oraz znajdujących się w pobliżu narządów krytycznych. Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w tej jednostce chorobowej wydaje się być bardzo interesującą alternatywą.

Nie ma jasno sprecyzowanych wytycznych co do wskazań do śródoperacyjnej radioterapii. Powszechnie stosuje się IORT w przypadkach guza resztkowego lub dodatnich/wąskich marginesach pooperacyjnych, przy przerzutach do węzłów chłonnych nawrotowych lub przerzutach po leczeniu [24].

Publikowane prace głównie dotyczą nawrotowych postaci, m.in. w pracy Barney'a i wsp. [25] gdzie analizowano 20 kobiet z nawrotem, który dotyczył miednicy mniejszej (14osób), węzłów okołoaortalnych (6), pachwinowych węzłów chłonnych (1 osoba). W trakcie zabiegu przeprowadzano maksymalną cytoredukcję a następnie IORT w dawce 12,5Gy (10-22.5Gy), 16 kobiet miało przedoperacyjną radioterapię w dawce 50Gy (20-54,3Gy). Pięcioletnia kontrola miejscowa wyniosła 59%, natomiast kontrola miejscowa w polu napromienianym osiągnęła 76%. Nawrót choroby dotyczył wszystkich chorych, u których był dodatni margines. Mediana przeżycia wyniosła 30 miesięcy, 5-letnie przeżycia 49%, a 5-letni czas wolny od przerzutów był 37%. Toksyczność leczenia wystąpiła w 29% przypadków i wyniosła 10% w stopniu 3 lub więcej [25].

The authors focusing on application of IORT in ovarian cancer are Gao et al. [26]. Their study involved 45 patients, including 25 with a primary disease and 20 with an isolated recurrence. Each patient was subject to a procedure of maximum cytoreduction of tumor <1 cm with intraoperative radiotherapy of 12MeV energy on the whole pelvic area, using 10-12 cm applicators. The dose of 18-20 Gy was administered in 43 procedures, and 10 Gy in remaining two. The PTV target area extended from the level of common iliac lymph nodes to 2 cm below the vaginal cut-off, laterally 1 cm from internal iliac lymph nodes. Before start of the IORT the authors put the urinary bladder, small intestine, sigmoid and partially the obturator nerve off, and additionally used a 6 mm shield of the rectum. 75% of patients received 4 to 6 cycles of intraperitoneal chemotherapy. The follow-up period was 78 months (11-123 months). In the study group there were 37.8% of cases of death, including 28.9% caused by progression of the disease. Recurrence was observed in 35.6%: in 31.1% of cases that was a recurrence and metastases, and in 4.4% only distant metastases. An isolated local recurrence was observed in 24% of women, and simultaneous local recurrence and distant metastases developed in 6.7% of cases. In the whole group the total survival accounted for 62.2%, and the ratio of a disease-free time was 55.6%. In the group of patients with primary disease the 5-year total survival rate was 64%, and in those treated for recurrence - 60% [26].

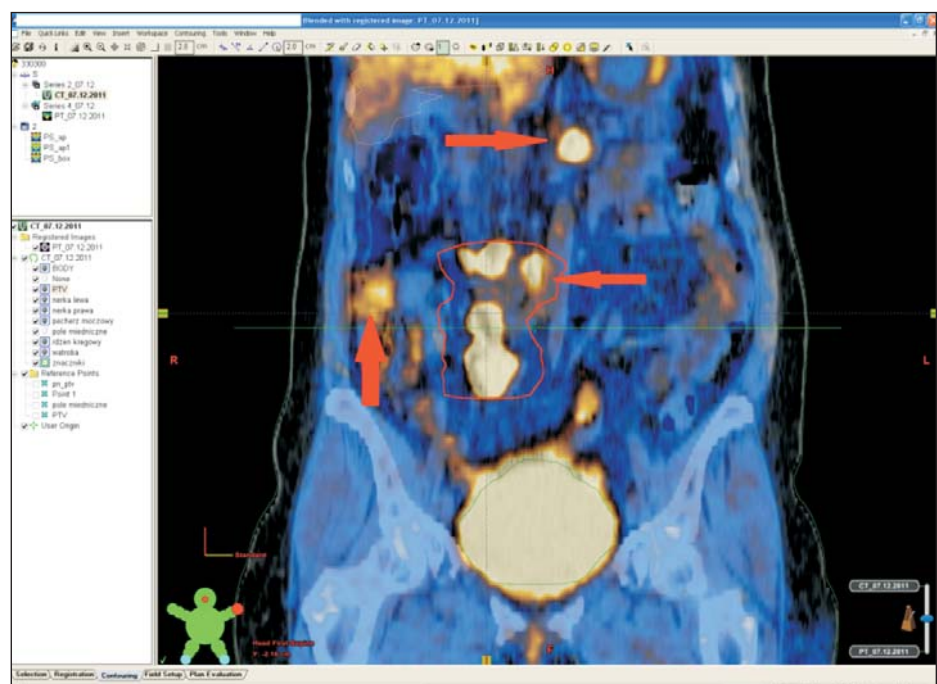
Intraoperative radiotherapy is generally well tolerated, and observed complications are associated with the treated area and localization. The most commonly repor-

Autorem zajmującym się wykorzystaniem IORT w raku jajnika jest Gao i wsp. [26], w swojej pracy zajmował się 45 pacjentkami w tym 25 z pierwotną chorobą i 20 z izolowanym nawrotem. U każdej chorej był przeprowadzony zabieg maksymalnej cytoredukcji guza <1cm z radioterapią śródoperacyjną o energii 12MeV na obszar całej miednicy z wykorzystaniem aplikatorów wielkości 10-12cm. W czterdziestu trzech procedurach podano dawkę 18-20Gy, a 2 dawkę 10Gy. Obszar tarczowy PTV obejmował od wysokości węzłów chłonnych biodrowych wspólnych, do obszaru 2cm poniżej odcięcia pochwy, bocznie 1cm od węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych. Przed rozpoczęciem IORT autorzy odsuwali pęcherz moczowy, jelito cienkie, esicę oraz częściowo nerw zasłonowy, dodatkowo stosowali 6mm osłonę odbytnicy. U 75% pacjentek podano 4 do 6 cykli chemioterapii dootrzewnowej. Czas obserwacji chorych wyniósł 78 miesięcy (11-123m.c) W badaniu wśród grupy chorych odnotowano 37.8% zgonów, z czego 28.9% z powodu progresji choroby. Nawrót choroby wystąpił u 35.6%: w tym 31.1% dotyczyło nawrotu i przerzutów, a w 4.4% tylko przerzutów odległych. Izolowany nawrót miejscowy dotyczył 24% kobiet, a jednoczasowy nawrót miejscowy i przerzuty odległe wystąpiły w 6,7% przypadków. W całej grupie pięcioletnie całkowite przeżycia wyniosły 62.2%, a odsetek czasu wolnego od choroby 55.6%, natomiast w grupie chorych z pierwotną chorobą 5-letnie całkowite przeżycia wyniosły 64%, a u leczonych z powodu nawrotu choroby 60% [26].

Radioterapia śródoperacyjna generalnie jest dobrze tolerowana, a pojawiające się powikłania są związane z obszarem i lokalizacją poddaną leczeniu. Do najczęst-

**Fig. 3.** Multiple lesions visible in PET/CT scanning

**Ryc. 3.** Widoczne mnogie zmiany w badaniu PET/CT



ted complications are: neuropathy, hydronephrosis, perforation, UTI, abdominal pain and oedema [26].

## PERSPECTIVES

Approximately 70% of patients with an advanced ovarian cancer responds to the first chemotherapy. Unfortunately, majority of them have recurrence or progression of the disease. In those cases chemotherapy is less effective than the initial treatment. That means that only a low ratio of patients experience some real advantages of subsequent attempts of chemo. That is the area where patients may benefit from application of radiotherapy.

New prospective studies are necessary that will be designed to include scopes of: irradiated areas, total dosage and dose-per-fraction, considering modern planning techniques and therapeutic equipment. Another problem to be solved is determination of when should radiotherapy be considered, and if it should be a standalone or combined (with chemotherapy and/or IORT and/or surgery) therapy, and what is an appropriate order of therapies. Before therapeutic standards for ovarian cancer patients is established, interdisciplinary teams should be created in each oncologic centre to determine optimal order and form of therapy for individual patients.

szych raportowanych powikłań należą: neuropatia, wodonerce, perforacja, zakażenie układu moczowego, bóle jamy brzusznej czy obrzęki [26].

## PERSPEKTYWY

Okolo 70% chorych na raka jajnika w zaawansowanym stadium odpowiada na pierwszą chemioterapię, niestety u większości dochodzi do nawrotu lub progresji choroby. Chemioterapia zastosowana w tych przypadkach jest mniej skuteczna niż pierwsze leczenie, oznacza to, że zaledwie niewielki odsetek chorych odnosi rzeczywiste korzyści z kolejnych prób chemioterapii. Jest to obszar gdzie pacjentki z zastosowania radioterapii mogą odnieść wymierne korzyści.

Konieczne są nowe badania prospektywne, które zostaną zaprojektowane w taki sposób aby uwzględnić zakres: obszarów napromienianych, dawki całkowitej i dawki frakcyjnej z uwzględnieniem nowoczesnych technik planowania i aparatury terapeutycznej. Innym do rozwiązania problemem jest ustalenie, kiedy należy pomyśleć o zastosowaniu radioterapii i czy ma być to leczenie samodzielne czy skojarzone (z chemioterapią i/lub IORT i/lub operacją) oraz dobranie odpowiedniej kolejności prowadzonego leczenia. Do czasu ustalenia standardów terapeutycznych dla chorych na raka jajnika, w każdym z ośrodków onkologicznych wydaje się konieczne powołanie komisji interdyscyplinarnych, które będą ustalały optymalną kolejność i formę terapii dla poszczególnych pacjentek.

## References/Piśmiennictwo:

1. Reinfuss M, Czepko A, Lesiak J, Kojs Z.: "Napromienianie chorych na raka jajnika technika „wędrujących pasków”. Wstępna ocena tolerancji i skuteczności." *Nowotwory* 1989;39:53-59.
2. Zieliński J, Krzakowski M.: "Onkologia Kliniczna tom II, pod redakcją Krzakowskiego M, wyd. Borgis 2001, wydanie I; 141-159.
3. Nagai I, Inamine M, Hirakawa M et al.: "Postoperative whole abdominal radiotherapy in clear cell adenocarcinoma of the ovary." *Gynecol Oncol* 2007;107:469-473.
4. Dembo A.: "Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer. A 10-year experience." *Cancer* 1985;55:2285-2290.
5. Goldhirsch A, Greiner R, Dreher E et al.: "Treatment of advanced ovarian cancer with surgery, chemotherapy, and consolidation of response by whole-abdominal radiotherapy." *Cancer* 1988;62:40-47.
6. Buser M, Bacchi A, Goldhirsch R, Greiner P et al.: "Treatment of ovarian cancer with surgery, short-course chemotherapy and whole abdominal radiation." *Annals of Oncology* 1996;7:65-70.
7. Wong R, Milosevic, Sturgeon J et al.: "Treatment of early epithelial ovarian cancer with chemotherapy and abdominopelvic radiotherapy: results of a prospective treatment protocol." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:657-665.
8. Hacker N, Berek J, Burnison C, Heintz P, Juillard G, Lagasse L.: "Whole abdominal radiation as salvage therapy for epithelial ovarian cancer." *Obstetrics and Gynecology* 1985;65:60-6.
9. Fyles A, Dembo A, Bush R et al.: "Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:847-51.
10. Petit T, Velten M, d'Hombres A, Marchal C et al.: "Long term survival of 106 stage III ovarian cancer patients with minimal residual disease after second-look laparotomy and consolidation radiotherapy." *Gynecologic Oncology* 2007;104:104-8.
11. Kojs Z, Gliński B, Reinfuss J i wsp.: "Results of randomized prospective trial comparing postoperative abdominopelvic radiotherapy with postoperative chemotherapy in early ovarian cancer." *Cancer Radiother*, 2001;5: 5-11.
12. Firat S, Murray K, Erickson B.: "High-dose whole abdominal and pelvic irradiation for treatment of ovarian carcinoma: long-term toxicity and outcomes." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:201-207.
13. Sorbe B.: "Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment." *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:278-286.

14. Dowdy S, Metzinger D, Gebhart J, Srivatsa P, Haddock M, Suman V.: "Salvage whole-abdominal radiation therapy after second-look laparotomy or secondary debulking surgery in patients with ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 2005;96:389-394.
15. Rochet N, Jensen A, Sterzing F i wsp.: "Adjuvant whole abdominal intensity modulated radiotherapy (IMRT) for high risk stage FIGO III patients with ovarian cancer (OVAR-IMRT-01)-pilot trial of phase I/II study." *BMC Cancer* 2007 ;7:227.
16. Rochet N, Kieser M, Sterzing F i wsp.: "Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III-The OVAR-IMRT-02 Study. *BMC Cancer* 2011;11:41.
17. Louie K, Behrens B, Kinsella T.: "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.
18. 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.
19. Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E, Ishikawa H, Imajo Y, Kohno I .: "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.
20. Blanchard P, Plantade A, Pages C i wsp.: "Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: Outcomes and prognostic factors." *Gynecologic Oncology* 2007;104:41-45.
21. Corn B, Greven K, Randal M, Wolfson A, Kim R, Lanciano R.: "The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases." *Obstet Gynecol* 1995;86:955-9.
22. Tinger A, Waldron T, Peluso N et al.: "Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-63.
23. Biedka M, Śpiewankiewicz B.: "Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w nowotworach wywodzących się z narządów płciowych kobiet." *Curr.Gynecol. Oncol* 2012;3:215-225.
24. Zeidan Y, Yeh A, Weed D i wsp.: "Intraoperative radiation therapy for advanced cervical metastasis: a single institution experience. *Radiation and Oncology* 2011;6:72-78.
25. Barney B, Petersen I, Bakkum-Gamez J, Haddock M.: "Intraoperative electron beam radiotherapy (IOERT) in the management of recurrent ovarian malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1225-1231.
26. Gao Y, Liu Z, Chen X, Luo W, Zhang L, Wang J.: "Intraoperative radiotherapy electron boost In advanced and recurrent epithelial ovaria carcinoma: a retrospective study." *BMC Cancer* 2011;11:439-445.