



Radioterapia śródoperacyjna – perspektywa kliniczna, pacjencka i systemowa



Warszawa, 2022

Redakcja i opracowanie graficzne: Fundacja TO SIĘ LECZY
Wydanie 1, grudzień 2022



SPIS TREŚCI

1. SŁOWO WSTĘPU
2. WNIOSKI I REKOMENDACJE
3. KOMENTARZE EKSPERTÓW KLINICZNYCH I PRZEDSTAWICIELI ORGANIZACJI PACJENTÓW
4. RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – NOWOCZESNE LECZENIE SKOJARZONE
 - 4.1. Radioterapia – jedna z trzech kluczowych metod leczenia nowotworów
 - 4.2. Rodzaje radioterapii
 - 4.3. Na czym polega radioterapia śródoperacyjna
 - 4.4. Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w onkologii - wskazania
 - 4.5. Dostęp do radioterapii śródoperacyjnej w Polsce i na świecie
 - 4.6. Skuteczność kliniczna radioterapii śródoperacyjnej
 - 4.7. Finansowanie radioterapii w Polsce

Radioterapia jest istotną częścią multidyscyplinarnego podejścia do leczenia nowotworów. Optymalna opieka onkologiczna ma na celu zwiększenie odsetków wyleczeń i oddalenie momentu wznowy, wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia chorego. W tym kontekście niezwykle ważne jest kompleksowe, spersonalizowane podejście do opieki, poczynwszy od diagnostyki, przez leczenie (najczęściej skojarzone) oraz rehabilitację i kontrolę stanu zdrowia.

W niniejszym opracowaniu przedstawiamy Państwu kompendium wiedzy na temat radioterapii śródoperacyjnej (IORT), jako nowoczesnej metody leczenia uzupełniającego pacjentów po leczeniu chirurgicznym, pozwalającej na znaczące skrócenie czasu terapii i zmniejszenie jej toksyczności, przy wysokiej kontroli miejscowej. Radioterapia śródoperacyjna ma ponad 30-letnie, udokumentowane badania naukowymi, zastosowanie w leczeniu wybranych nowotworów takich jak rak piersi, trzustki, odbytnicy czy mięsaków. Z biegiem lat i pogłębieniem wiedzy oraz liczby dowodów na jej temat, jest coraz częściej stosowana, jako alternatywa dla długotrwałej radioterapii z pól zewnętrznych lub jej uzupełnienie w celu uzyskania lepszych wyników kontroli miejscowej i zmniejszenia ryzyka nawrotów.

Radioterapia śródoperacyjna jest także stosowana w Polsce, a największe doświadczenie w tym zakresie ma Narodowy Instytut Onkologii – oddział w Gliwicach. Jednak, zgodnie z raportem Krajowego Konsultanta w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej w 2020 roku tą metodą było leczonych w Polsce niecałe 250 pacjentów, co wskazuje na niewykorzystanie w pełni potencjału jaki daje IORT.

W naszym raporcie znajdą Państwo informacje na temat wskazań do radioterapii śródoperacyjnej, skuteczności klinicznej, wytycznych międzynarodowych, dostępności do tej metody na świecie i w Polsce oraz aspektów systemowych.

Raport powstał na podstawie analizy dostępnych publikacji (analiz, raportów, opracowań naukowych), danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Ministerstwa Zdrowia, raportów Konsultanta Krajowego ds. Radioterapii Onkologicznej, Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej, wytycznych europejskich i światowych towarzystw naukowych oraz ekspertyzy wybitnych specjalistów z dziedziny radioterapii i chirurgii onkologicznej.

Zapraszam do lektury.



Aleksandra Wilk
Fundacja TO SIĘ LECZY

2.

WNIOSKI I REKOMENDACJE

PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH WNIOSKÓW Z RAPORTU:



- Radioterapia pozostaje jedną z trzech najważniejszych metod leczenia onkologicznego, obok chirurgii i farmakoterapii.
- Radioterapia śródoperacyjna (IORT) jako metoda leczenia skojarzonego jest stosowana na całym świecie już od ponad trzech dekad – w tym czasie zgromadzono znaczną ilość dowodów naukowych na jej skuteczność i praktyczne zastosowanie kliniczne..
- Wyraźnie większa liczba i jakość dowodów naukowych została zgromadzona w przypadku radioterapii wiązkami elektronów IOeRT.
- Najczęstsze wskazania do stosowania IORT obejmują raka piersi, trzustki, odbytnicy i mięsaki w postaci pełnej dawki lub wzmocnienia tzw. „boost” nałożę po guzie.
- Bezwzględne korzyści z zastosowania radioterapii śródoperacyjnej obejmują wysoką precyzję napromieniania, minimalizację błędu geograficznego (ryzyka pominięcia okolicy najbardziej zagrożonej nawrotem) oraz czasowego (im dłuższy czas od operacji do podania radioterapii, tym mniejsza skuteczność leczenia - może dojść do namnożenia się komórek nowotworowych) oraz znaczne skrócenie czasu zabiegu (radioterapia śródoperacyjna trwa od ok. 1-2 minut do ok. 30 minut w zależności od stosowanej techniki).
- Radioterapia śródoperacyjna wykazuje wysokie wskaźniki kontroli miejscowej z obniżoną toksycznością napromieniania oraz pozytywnym efektem kosmetycznym (szczególnie ważne w przypadku raka piersi).
- W Polsce stacjonuje 9 systemów do radioterapii śródoperacyjnej ulokowanych m.in. w Gliwicach, Lublinie, Wrocławiu, Szczecinie, Poznaniu, Krakowie (dane za rok 2020), które wykorzystują głównieiskoenergetyczną technologię ortowoltową. Technologię IOeRT stosuje się w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu oraz w Szpitalu Klinicznym nr 1 w Lublinie.. Zaskakuje znikome zastosowanie w praktyce klinicznej technologii IOeRT w Polsce.
- W 2020 roku radioterapię śródoperacyjną przeprowadzono u 243 pacjentów (spadek o 34% w stosunku do roku 2019).
- Niepokojący jest fakt niskiego wykorzystania aparatury (już dostępnej) do radioterapii śródoperacyjnej w kraju.

REKOMENDACJE NA BAZIE WNIOSKÓW Z RAPORTU:



- Potrzeba rzetelnej edukacji zarówno lekarzy jak i pacjentów nt. aktualnych możliwości i wskazań do leczenia radioterapią śródoperacyjną.
- Poprawa dostępu do radioterapii śródoperacyjnej w ujęciu ilościowym, jakościowym oraz geograficznym, w szczególności:
 - Zapewnienie realnego dostępu do tej metody radioterapii (jako element onkologicznego leczenia skojarzonego), szczególnie w kompleksowych ośrodkach leczenia onkologicznego, w ramach Breast Cancer Unit i kolejnych powstających ośrodkach kompleksowego leczenia nowotworów np. Colon Cancer Unit.
 - Poprawa dostępu i wykorzystanie możliwości jakie daje technika radioterapii śródoperacyjnej wiązkami elektronów (metoda rekomendowana) uwzględniając aktualne wytyczne towarzystw naukowych takich jak ISORT, ESTRO, ASTRO czy NCCN.
 - Uproszczenie procedur pozwalających na zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w skojarzonym leczeniu onkologicznym np. umożliwienie tworzenia samodzielnych pracowni radioterapii śródoperacyjnej, podobnie jak w przypadku brachyterapii czy teleradioterapii w ramach ośrodka onkologicznego przy spełnieniu wymogów dotyczących urządzeń i kwalifikacji personelu - odejście od wymogu posiadania pełnoprofilowego zakładu radioterapii (RT).
- Umożliwienie polskim specjalistom zdobywanie doświadczenia w leczeniu radioterapią śródoperacyjną poprzez cykle szkoleń, badania kliniczne i współpracę międzynarodową.

3.

KOMENTARZE EKSPERTÓW KLINICZNYCH I PRZEDSTAWICIELI ORGANIZACJI PACJENTÓW

DR N. MED. BARTOSZ URBAŃSKI

Oddział Radioterapii i Onkologii Ginekologicznej
Wielkopolskie Centrum Onkologii
Członek Zarządu International Society of Intraoperative
Radiation Therapy (ISIRT)



”

Radioterapia śródoperacyjna IORT (z ang. Intraoperative Radiotherapy) ma ugruntowaną pozycję w leczeniu nowotworów złośliwych na świecie. Autorzy niniejszego Raportu w sposób niezwykle wnikliwy opisali na czym polega procedura, jakie są wskazania do niej. Krytycznej analizie poddano porównanie dostępu do śródoperacyjnej radioterapii w Polsce i na świecie. W tekście oceniono skuteczność kliniczną radioterapii śródoperacyjnej na podstawie analizy wyników badań klinicznych i wydanych towarzystw naukowych. Poruszono też niezwykle ważne kwestie finansowania radioterapii w Polsce. Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej (IORT) wzrasta wraz z rozwojem nowych aparatów terapeutycznych, które umożliwiają napromienianie bez konieczności przemieszczania pacjenta ze stołu operacyjnego. W chwili obecnej do napromieniania chorych w trakcie operacji chirurgicznej wykorzystuje się aparaty mobilne wytwarzające wiązkę elektronową, promieniowanie rentgenowskie kilo-voltowe oraz brachyterapię elektroniczną. Powstanie nowych urządzeń i protokołów leczenia, takich jak stosowanie IORT w połączeniu z modulatorami układu odpornościowego lub radiouczulaniem komórek nowotworowych nanocząsteczkowymi związkami chemicznymi, mogą doprowadzić do znacznego wzrostu wykorzystania IORT w przyszłości.

Polska jest krajem, w którym dostęp chorych do leczenia z wykorzystaniem IORT jest znacznie ograniczony. Wynika to z faktu małej ilości aparatów terapeutycznych w ośrodkach onkologicznych, niedostatecznej wycenie procedury napromieniania oraz niskiej wycenie samej procedury chirurgicznej (której czas trwania jest znacznie dłuższy w porównaniu do tej bez zastosowania radioterapii) oraz zbyt małej liczby specjalistów. Wydaje się, że panaceum na te problemy byłoby zwiększenie finansowania. Być może seryjna produkcja polskiego urządzenia do IORT o nazwie "Aqure" stanie się narzędziem do rozpowszechnienia tej techniki leczenia. Nie należy jednak zapominać o nieustającej potrzebie wysokiej jakości nauczania lekarzy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z dziedziny radioterapii onkologicznej.

”

PROF. PHILIP POORTMANS

Iridium Netwerk, Belgia
Były Prezes ESTRO oraz ECCO
Profesor na Uniwersytecie Paris Sciences et Lettres
oraz Institut Curie w Paryżu



Mój komentarz dotyczy technologii napromieniania IOeRT (radioterapia śródoperacyjna wiązką elektronów) ponieważ inne rozwiązania, zwłaszcza z zastosowaniem fotonówiskoenergetycznych (np. 50 kV), są w stanie napromieniowywać tylko bardzo mały brzeg tkanki wokół aplikatora, niedostatecznie docierając do rzeczywistej objętości tkanki docelowej ponieważ jama chirurgiczna często słabo odzwierciedla faktyczną łóżę guza a przenikanie fotonówiskoenergetycznych w otaczających tkankach jest bardzo ograniczone.

Poniżej przedstawiam wybrane zagadnienia ze strategii Iridium Netwerk w Antwerpii, największej sieci placówek radioterapii onkologicznej w Belgii.

W oparciu o wieloletnie doświadczenie w wykorzystaniu IOeRT, średnio 3 do 4 aplikacji tygodniowo, istnieją wskazania do stosowania IOeRT jako PBI (częściowe napromienianie piersi), ponieważ znacznie ogranicza to konieczność kolejnych wizyt w szpitalu i ogólnie prowadzi do znacznej poprawy profilu ryzyka w porównaniu z niewykonaniem IOeRT w ogóle lub jako dawka uzupełniająca - wzmocnienie.

Oprócz IOeRT w raku piersi istnieją wytyczne dotyczące IOeRT w raku trzustki i odbytnicy oraz mięsakach. Ponadto do nowo pojawiających się wskazań należą inne guzy miednicy, klatki piersiowej, wskazania pediatryczne czy guzy mózgu o wysokim stopniu złośliwości.

Zewnętrzna wiązka elektronowa RT stanowi jedynie niewielki procent wszystkich sesji EBRT. Najczęściej podlega odrębnej procedurze roboczej, innej niż w przypadku EBRT opartej na fotonach.

Zgodnie z oczekiwaniami, na podstawie międzynarodowych wytycznych, stopniowe zmiany wskazań do radioterapii obejmą:

- Ograniczenie wskazania do przepisywania dawki wzmocniającej „boost”, prawdopodobnie u około połowy pacjentów w ciągu następnych 5-10 lat, i dalej do ok. 15-25% pacjentów.
- Jednakże, duża dostępność, łatwość użycia i doskonały profil toksyczności IOeRT zapewnia dalsze zastosowanie dawki „boost” u pacjentów z klinicznie potwierdzonym nowotworem średniego ryzyka.
- Wskazania do PBI z zastosowaniem IOeRT wzrosną w ciągu najbliższych 5-10 lat, do około 25-30% wszystkich pacjentów.

Połączenie tych elementów prawdopodobnie doprowadzi do stopniowej ewolucji względnego rozkładu dawek i łączenia metod terapii u pacjentek z rakiem piersi.

Inne wskazania do IOeRT obejmują obecnie te, dla których istnieją wytyczne ESTRO/ACROP: rak jelita grubego, rak trzustki i mięsaki. Ponadto grupa zadaniowa ESTRO IORT ma na celu stworzenie kolejnych wskazań w pediatrii, raku płuca, guzach mózgu, nowotworach głowy i szyi oraz innych nowotworach okolic miednicy i jamy brzusznej.

BARBARA ULATOWSKA

Prezes Stowarzyszenia Pacjentów
Leczonych Radioterapią



W imieniu Stowarzyszenia Pacjentów Leczonych Radioterapią wyrażam wdzięczność za podjętą inicjatywę i prace nad tworzeniem raportu na temat radioterapii „Radioterapia śródoperacyjna – perspektywa kliniczna, pacjencka i systemowa”.

Nowoczesne metody radioterapii mają coraz większe znaczenie w leczeniu onkologicznym. Pacjenci zawdzięczają to rozwojowi technik diagnostyki i napromieniania. Rosnące potrzeby radioterapii, prognozowany wzrost liczby chorych na nowotwory, problemy kadrowe w onkologii i ograniczone środki finansowe skłaniają do zwrócenia uwagi na konieczność inwestowania w bardziej wydajne i skuteczne urządzenia. Przedstawione w raporcie „Radioterapia śródoperacyjna – perspektywa kliniczna, pacjencka i systemowa” wytyczne towarzystw naukowych, dotyczące poszerzania wskazań do radioterapii w leczeniu skojarzonym, w tym także korzyści ze stosowania radioterapii śródoperacyjnej, powinny motywować do stałego wyrównywania poziomu leczenia tymi metodami do standardów europejskich i zwiększenia dostępu dla pacjentów w Polsce.

Z dowodów naukowych, przytoczonych w raporcie, wynika wysoka skuteczność radioterapii śródoperacyjnej, jej precyzja i bezpieczeństwo. Miejsce i czas zastosowania tej metody, wspierającej zabieg chirurgicznego usunięcia nowotworu, istotnie zwiększa szanse na zminimalizowanie procesu namnażania się komórek nowotworowych i ryzyka nawrotu choroby.

Wnioski z raportu i rekomendacje jednoznacznie określają bardzo ważne kierunki rozwoju radioterapii, w tym konieczność zwiększenia liczby odpowiednio wyposażonych, pełnoprofilowych ośrodków onkologicznych. Umożliwi to pacjentom onkologicznym dostęp do nowoczesnych metod leczenia, najbardziej odpowiednich dla ich schorzenia.

The image features a large, light blue grid of various medical and scientific icons. The icons include symbols for MRI machines, CT scanners, X-ray equipment, DNA helixes, microscopes, stethoscopes, syringes, and human figures. In the center of the page, there is a large number "4." followed by the title "RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – NOWOCZESNE LECZENIE SKOJARZONE" in a bold, sans-serif font.

The image features a large, light blue grid of various medical and scientific icons. The icons include symbols for MRI machines, CT scanners, X-rays, DNA helices, microscopes, stethoscopes, syringes, and human figures. In the center of the page, there is a large number "4." followed by the title "RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA – NOWOCZESNE LECZENIE SKOJARZONE" in a bold, sans-serif font.

4.1.

RADIOTERAPIA – JEDNA Z TRZECH KLUCZOWYCH METOD LECZENIA NOWOTWORÓW

Radioterapia jest jedną z trzech najważniejszych metod leczenia pacjentów z chorobą nowotworową, obok chirurgii i farmakoterapii. Szacuje się, że około 40% pacjentów, którzy przeżyli 5 lat od rozpoznania nowotworu złośliwego, swoje życie zawdzięcza właśnie tej metodzie¹. W Polsce było leczonych radioterapią 57 proc. wszystkich chorych na nowotwory, co oznacza, że ok. 10 procent osób kwalifikujących się do leczenia tą metodą nie korzystało z niej². W Europie średnio radioterapią jest leczonych ok. 75% wszystkich pacjentów onkologicznych.

Postęp technologiczny w radioterapii podobnie jak w dziedzinie farmakoterapii jest znaczący i obejmuje obszary takie jak: innowacyjne aparaty terapeutyczne, nowoczesne systemy obrazowania, komputerowe systemy obliczeniowe i planowania, dokładniejsze monitorowanie i ocena efektywności leczenia, testy i audyty aparatów, czy poszerzanie wskazań do zastosowania radioterapii w nowych obszarach klinicznych.

Rozwój nowoczesnych technologii pozwala na osiągnięcie coraz większej skuteczności radioterapii w różnych rodzajach nowotworów, zarówno w leczeniu zmian miejscowych, jak i przerzutów. Nowe, dokładniejsze systemy obrazowania sprawiają, że precyzja i dokładność radioterapii sięga milimetrów, a współczesne systemy obliczeniowe umożliwiają szybkie i dokładne zaplanowanie napromieniania, zindywidualizowane pod kątem danego pacjenta.

Radioterapia ma zastosowanie prawie na każdym etapie postępu choroby. Od wczesnych stadiów nowotworu, po leczenie neoadiuwantowe przed zabiegiem chirurgicznym oraz jako leczenie uzupełniające po operacji u pacjentów (z grup wysokiego ryzyka wznowy). Radioterapia może być stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią, kończąc na leczeniu objawowym i paliatywnym u chorych z rozsiałym nowotworem. Radioterapia to obok chirurgii, metoda leczenia, dająca szansę na całkowite wyleczenie takich nowotworów jak np. wczesny rak prostaty, piersi, płuca, krtani. Wskazania i możliwości radioterapii cały czas się poszerzają, ze względu na wzrastającą skuteczność i bezpieczeństwo nowoczesnych technologii.

Dzięki wprowadzeniu wysoce precyzyjnych technik np. stereotaktycznych zmieniają się standardy terapeutyczne leczenia nowotworów z pojedynczymi przerzutami, gdzie dotychczas dominowała głównie chemioterapia. Jak pokazują doświadczenia ostatnich lat, stosowanie precyzyjnej radioterapii w leczeniu wybranych przerzutów pozwala na spowolnienie postępu choroby i znaczne opóźnienie czasu do rozsiewu nowotworu.



¹ Raport PTO „Dostępność do świadczeń z zakresu radioterapii w województwie mazowieckim – analizy i prognozy”, 2015

² Raport Krajowego Konsultanta w dziedzinie radioterapii onkologicznej na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2021 r.

4.2.

RODZAJE RADIOTERAPII

Radioterapia jest metodą leczenia miejscowego z zastosowaniem promieniowania jonizującego z pól zewnętrznych lub wewnętrznych. W tym kontekście wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje radioterapii:

A. BRACHYTERAPIA, gdzie źródło promieniowania umieszcza się w chorych tkankach, czyli na przykład w guzie lub jego okolicy. Promienie trafiają w nowotwór z bliska, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia.

B. TELERADIOTERAPIA polega na napromienianiu zajętych chorobowo obszarów ciała z pewnej odległości. Jej odmianą jest radioterapia typu boost - wielokrotne napromienianie miejsca po wyciętym guzie dużo większą dawką promieniowania np. w przypadku oszczędzającego leczenia raka piersi, naświetlając łożę po wyciętym guzie, zmniejszając w ten sposób ryzyko miejscowego nawrotu nowotworu.

W zależności od stosowanej energii w zabiegach radioterapii, wyróżnia się:

- radioterapię konwencjonalną, z zastosowaniem promieniowania X,
- radioterapię megawoltową, z zastosowaniem promieniowania gamma, promieniowania X, elektronów.

Rodzaje promieniowania wykorzystywane w aparatach do radioterapii:

- promieniowanie pośrednio jonizujące, elektromagnetyczne X i gamma,
- bezpośrednio jonizujące: elektron, proton, cząstka alfa, ciężkie jony (tlenu, węgla).

Radioterapię onkologiczną stosuje się zarówno przed, w trakcie jak i po operacji chirurgicznej. Najczęściej stosuje się napromienianie pooperacyjne na podstawie wyniku badania histopatologicznego materiału pobranego w trakcie operacji.

W przypadku radioterapii skojarzonej z chirurgią wykorzystuje się dużą skuteczność napromieniania w niszczeniu mikroskopowych ognisk nowotworu i zapobiegania potencjalnym nawrotom. Chirurg w trakcie operacji usuwa bowiem widoczny guz, jednak zawsze istnieje ryzyko pozostawienia w łożu pooperacyjnej niewidocznych dla oka komórek nowotworowych, stąd wysoka skuteczność skojarzenia obydwu metod leczenia.

Leczenie skojarzone może mieć także zastosowanie w przypadku zabiegu oszczędzającego np. w przypadku leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi, gdzie chirurg nie usuwa całej piersi, tylko guz nowotworowy. Napromienianie po takim zabiegu ma na celu wyeliminowanie pozostałych komórek raka, aby zapobiec wznowie. Napromienianie przedoperacyjne stosuje się w celu zmniejszenia masy guza nowotworowego, aby umożliwić jego radykalne wycięcie.



4.3.

NA CZYM POLEGA RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA

Radioterapia śródoperacyjna (IORT) wykorzystuje wysoką dawkę promieniowania dostarczaną podczas pojedynczej frakcji lub jako wzmocnienie tzw. „boost” w trakcie trwania zabiegu chirurgicznego lub zaraz po usunięciu guza nowotworowego.

Radioterapia śródoperacyjna charakteryzuje się dużą precyzją, ponieważ wiązka promieniowania kierowana jest bezpośrednio w okolice guza (łożę po wycięciu guza). Radioterapeuta za pomocą aparatu do radioterapii śródoperacyjnej podaje pojedynczą, precyzyjnie określoną dawkę promieniowania opracowaną na potrzeby konkretnego pacjenta. Dzięki takiemu postępowaniu zapewnia się koncentrację wiązki w strefie ryzyka nawrotu, z jednoczesną ochroną zdrowych tkanek i minimalizacją toksyczności leczenia oraz skutków ubocznych dla całego organizmu.

Pojedynczy zabieg radioterapii śródoperacyjnej pozwala na skrócenie czasu terapii i kosztów leczenia (zarówno dla systemu jak i pacjenta), niweluje konieczność odbywania kolejnych hospitalizacji lub wizyt ambulatoryjnych. Niewątpliwie ma to korzystny wpływ zarówno na samopoczucie pacjenta oraz jego sytuację ekonomiczną i zawodową. **Co istotne, skrócenie oraz uproszczenie leczenia, skutkuje wzrostem kontroli miejscowej w terapii w porównaniu z innymi formami terapii wykorzystującymi wiązkę promieniowania jonizującego** (więcej na temat skuteczności radioterapii śródoperacyjnej w rozdziale 4.6).

Najnowocześniejsze technologie radioterapii śródoperacyjnej znacząco zmniejszają potrzebę zastosowania dodatkowej ochrony przed promieniowaniem jonizującym (głównie przy zastosowaniu wiązki elektronowej), a tym samym dostosowywania sali operacyjnej do zabiegu. Urządzenie do IORT można włączyć w normalny cykl zabiegów chirurgicznych. Stosunkowo niewielkie rozmiary oraz waga pozwalają na przemieszczanie aparatu pomiędzy salami i blokami operacyjnymi, dając znaczną elastyczność zastosowania.

Radioterapia śródoperacyjna wymaga wielodyscyplinarnej współpracy w zakresie chirurgii onkologicznej, radioterapii i onkologii klinicznej. W trakcie operacji radykalnej lub oszczędzającej, chirurg i radioterapeuta pracują razem dla uzyskania najlepszych rezultatów leczenia chirurgicznego i napromieniania.

Pacjent podczas jednej hospitalizacji otrzymuje obydwie formy leczenia onkologicznego, co określa się mianem leczenia skojarzonego. Chirurg usuwa guz nowotworowy, często wraz z węzłami chłonnymi, następnie materiał tkankowy trafia do patomorfologa. Wówczas do zabiegu przystępuje radioterapeuta, który napromienia obszar łoża pooperacyjnej.

Zestaw specjalnych aplikatorów, w które wyposażone są urządzenia do IORT, umożliwia precyzyjne formowanie wiązki promieniowania. Pacjent nie wymaga przewożenia i zmiany miejsca, całe leczenie skojarzone odbywa się na tej samej sali operacyjnej. W przypadku radioterapii z pól zewnętrznych napromienianie odbywa się w specjalnych pomieszczeniach (zwanymi bunkrami), które chronią przed wydostaniem się

promieniowania na zewnątrz. Zastosowanie aparatów do radioterapii śródoperacyjnej sprawia, że nie ma takiej konieczności. Ponadto, są one stosunkowo lekkie, niewielkich rozmiarów i chronią przed promieniowaniem personel i pacjenta.

Co istotne, dzięki temu, że wiązka trafia bezpośrednio do łoża po usunięciu guza, ryzyko pominięcia okolicy najbardziej zagrożonej nawrotem (tzw. błąd geograficzny) jest minimalne. Uzyskanie takiej precyzji jest trudne w późniejszym czasie, dlatego radioterapia śródoperacyjna cieszy się coraz większą popularnością i znajduje zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Im później podawana radioterapia, tym ryzyko nawrotu rośnie (w wyniku zjawiska przyspieszonej repopulacji komórek nowotworowych). W zależności od rodzaju nowotworu i jego stadium, onkolog zleca w dalszej kolejności, jeśli istnieje taka potrzeba, uzupełniającą terapię systemową (np. chemioterapię).



Terapia IORT wiązką elektronową (śródoperacyjna radioterapia elektronowa) jest obecnie dominującą techniką stosowaną na świecie w ośrodkach publikujących najnowsze doniesienia naukowe.

Zastosowanie innowacyjnych metod leczenia, skracających czas napromieniania i poprawiających ich precyzję, miało i ma szczególne znaczenie w czasie trwania pandemii COVID-19, kiedy to minimalizacja ilości wizyt w szpitalach, przekłada się na zmniejszenie ryzyka zakażenia się pacjentów onkologicznych, które zagraża ich zdrowiu i życiu.

4.4.

ZASTOSOWANIE RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ W ONKOLOGII – WSKAZANIA I METODY

Radioterapia śródoperacyjna została rozpowszechniona w pierwszej kolejności w leczeniu raka piersi. IORT stosowano nałożę pooperacyjną po zabiegu oszczędzającym piersi jako samodzielna metoda lub „boost”. Wprowadził ją jako jeden z pierwszych m.in. Uniwersytet Medyczny w Toledo w stanie Ohio w USA oraz ośrodek onkologiczny w Montpellier we Francji na podstawie wyników badania chorych leczonych elektronowym boostem (IOERT) 10 Gy³.

Przyczyniło się to do rozwoju technik radioterapii takich jak: okołooperacyjna brachyterapia śródtkankowa, brachyterapia dojamowa (np. MammoSite), niskoenergetyczne, ortowoltowe systemy radioterapii śródoperacyjnej (np. Intrabeam) oraz śródoperacyjnej radioterapii z wykorzystaniem wiązek elektronowych generowanych przez mobilne akceleratory (np. LIAC HWL).

Najczęstsze wskazania do zastosowania radioterapii śródoperacyjnej obejmują przede wszystkim nowotwory piersi, odbytnicy, trzustki, gruczołu krokowego oraz mięsaki.⁴

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA Z ZASTOSOWANIEM PROMIENIOWANIA X

Radioterapia śródoperacyjna IORT bazująca na promieniowaniu rentgenowskim X ma zastosowanie w miejscowym leczeniu nowotworów litych, przede wszystkim raku piersi, odbytnicy czy dolnych odcinków jelita grubego. Technologia ta pozwala na przeprowadzenie zabiegu w ciągu ok. 30 minut, co jest korzyścią dla pacjenta w stosunku do zastosowania konwencjonalnych metod radioterapii, gdzie cykl leczenia trwa kilka tygodni. Zabieg odbywa się tego samego dnia, co operacja mająca na celu usunięcie guza nowotworowego i zajętych tkanek. Dawka promieniowania jest dostarczana precyzyjnie w obrębie łoży po wycięciu guza z marginesem ok. 2 cm, co zmniejsza ryzyko wznowy nowotworu.

Po resekcji nowotworu do jamy po zabiegu operacyjnym wprowadzony jest sterylny aplikator, dzięki czemu wiązka promieniowania dociera bezpośrednio do łoży guza. Tkanki o wysokiej wrażliwości na promieniowanie mogą być zabezpieczone specjalną, przenośną osłoną.

W przypadku tej technologii źródło promieniowania przyspiesza ruch elektronów pod maksymalnym napięciem 50 kv. powodując powstanie niskoenergetycznego promieniowania rentgenowskiego. Dociera ono do tkanek na głębokość ok. 1-2 cm. Skuteczność tej metody radioterapii śródoperacyjnej została potwierdzona badaniami klinicznymi⁵.

³ Bartosz Urbański, Radioterapia śródoperacyjna jako boost u chorych na raka piersi po oszczędzającym zabiegu operacyjnym i uzupełniającej radioterapii, 2014

⁴ Krengli M i wsp. Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of ISORT-Europe database. Strahlenther Onkol 2013; 189: 729-37

⁵ Vaidya JS, Baum M, Tobias JS et al., Efficacy of Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT) boost after breast conserving surgery: Updated results., J Clin Oncol 2008;26:565.

W ostatnich latach eksperci wskazują jednak, że badanie TARGIT-A dotyczące skuteczności metody IORT pozostawia wiele wątpliwości, zwłaszcza w odniesieniu do samego projektu badania, zmiany głównej miary wyniku, istotnej liczby pacjentów utraconych z obserwacji oraz braku analizy podgrup według czynników ryzyka i specyfikacji leczenia. Biorąc pod uwagę te ograniczenia niedawno opublikowanych długoterminowych wyników badania TARGIT-A, Panel Ekspertów ds. Raka Piersi Onkologii DEGRO wskazał m.in., że „system 50-kV (INTRABEAM) nie może być zalecany do rutynowego leczenia uzupełniającego PBI po operacji oszczędzającej piersi”⁶.

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA ELEKTRONOWA IOeRT

IOeRT przy zastosowaniu energii wiązki odpowiednio dobieranych do leczonego obszaru zapewnia dokładność oraz wysoką wydajność w leczeniu nowotworów złośliwych zlokalizowanych m.in. w piersi, odbytnicy, okrężnicy, macicy, pęcherzu, trzustce, oraz mięsaków tkanek miękkich.

Najnowocześniejsze akceleratory wykorzystywane do radioterapii śródoperacyjnej są mobilne i posiadają możliwość ruchu w kilku kierunkach. Sterowanie odbywa się za pomocą pilota i silników elektrycznych. Urządzenie jest samojezdne, co umożliwia swobodne manewrowanie w sali zabiegowej oraz dokładne ustawienie w pozycji terapeutycznej. Niewielkie rozmiary i waga urządzenia umożliwiają jego znaczną mobilność. Co istotne, instalacja akceleratora jest prosta, a jego całkowite uruchomienie trwa tylko kilka dni. Konstrukcja akceleratora ma na celu lepsze pokrycie obszaru zmiany nowotworowej i odpowiednie dopasowanie zasięgu promieniowania do grubości targetu (PTV).

Wysoka wydajność akceleratora z wiązką elektronową pozwala na napromienienie zmiany nowotworowej w krótkim czasie ok. 1-2 minut, co ma niebagatelne znaczenie biorąc pod uwagę istotne skrócenie całkowitego czasu zabiegu przy jednoczesnej wysokiej skuteczności.

Nowoczesne akceleratory są zbudowane z materiałów, które zapewniają wysoką ochronę radiologiczną pacjenta oraz personelu medycznego. Natomiast, konstrukcja akceleratorów oraz niska dawka promieniowania rozproszonego pozwalają na uniknięcie konieczności stosowania dodatkowych osłon oraz grubych ścian w sali zabiegowej. Do ochrony narządów krytycznych pacjenta stosuje się specjalne dyski. Podczas przygotowania chorego do napromieniania chirurg wszywa odpowiedniej wielkości dysk w okolicę targetu. Po napromienianiu jest on usuwany z ciała pacjenta. Dyski po wysterylizowaniu nadają się do ponownego użycia. Przed zabiegiem wykonywana jest symulacja rozkładu dawki napromieniania, co usprawnia proces planowania leczenia.

Niektóre z dostępnych na rynku akceleratorów do radioterapii śródoperacyjnej wyposażone są w dedykowaną stację do planowania, aparat USG oraz kamerę rejestrującą na bieżąco położenie markerów przymocowanych do stołu terapeutycznego, aplikatora oraz głowicy USG. Pierwszym etapem w planowaniu jest zebranie trójwymiarowej informacji anatomicznej okolic zmiany nowotworowej. W tym celu można wykorzystać zintegrowany z systemem tryb USG lub wykonać badanie CT, jeśli sala

⁶ V Marc D. Pirotha Vratislav Strnadb David Krugc Gerd Fastnerd René Baumann Stephanie E. Combsf Marciana Nona Dumag Jürgen Dunstc Petra Feyerh Rainer Fietkaub Wulf Hoasei Wolfgang Harmsj Thomas Hehrk Felix Sedlmayerd Rainer Souchonl Wilfried Budachm Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO), Long-Term Results of the TARGIT-A Trial: More Questions than Answers, Breast Care DOI: 10.1159/000515386, 2021

operacyjna wyposażona jest w mobilny tomograf komputerowy. Na podstawie wizualizacji lekarz konturuje obszar PTV oraz sąsiadujące z nim narządy krytyczne. System umożliwia dobranie odpowiednich parametrów tj. energia wiązki, rozmiar aplikatora. Oprogramowanie daje możliwość wirtualnego pozycjonowania aplikatora oraz kalkulację rozkładu dawki w 3D w czasie rzeczywistym przy użyciu odpowiednich algorytmów. Na podstawie histogramu możliwa jest ocena oczekiwanego rozkładu dawki w targacie i obliczenie odpowiedniej liczby jednostek monitorowych. Możliwa jest także bardzo szybka zmiana parametrów planowania oraz skorygowania pozycji wirtualnego aplikatora, a następnie obliczenia nowego rozkładu dawki.

Kolejnym etapem przygotowania leczenia jest dokowanie aplikatora sterowane obrazem. Kamera na bieżąco rejestruje pozycję aplikatora. Chirurg/radioterapeuta ręcznie lub przy użyciu ramienia mechanicznego ustawia aplikator w okolicy zmiany nowotworowej jednocześnie śledząc jego pozycję na monitorze. Rzeczywista pozycja aplikatora powinna pokrywać się z pozycją symulowaną.

Warto podkreślić, że nowoczesne aparaty do radioterapii śródoperacyjnej mają także zastosowanie w przypadku guzów nieoperacyjnych oraz w stereotaksji (napromienianiu stereotaktycznym).

TABELA 1.

PORÓWNANIE METOD RADIOTERAPII IOeRT WIĄZKAMI ELEKTRONÓW O WYSOKIEJ ENERGII Z IORT PROMIENIOWANIEM X O NISKIEJ ENERGII

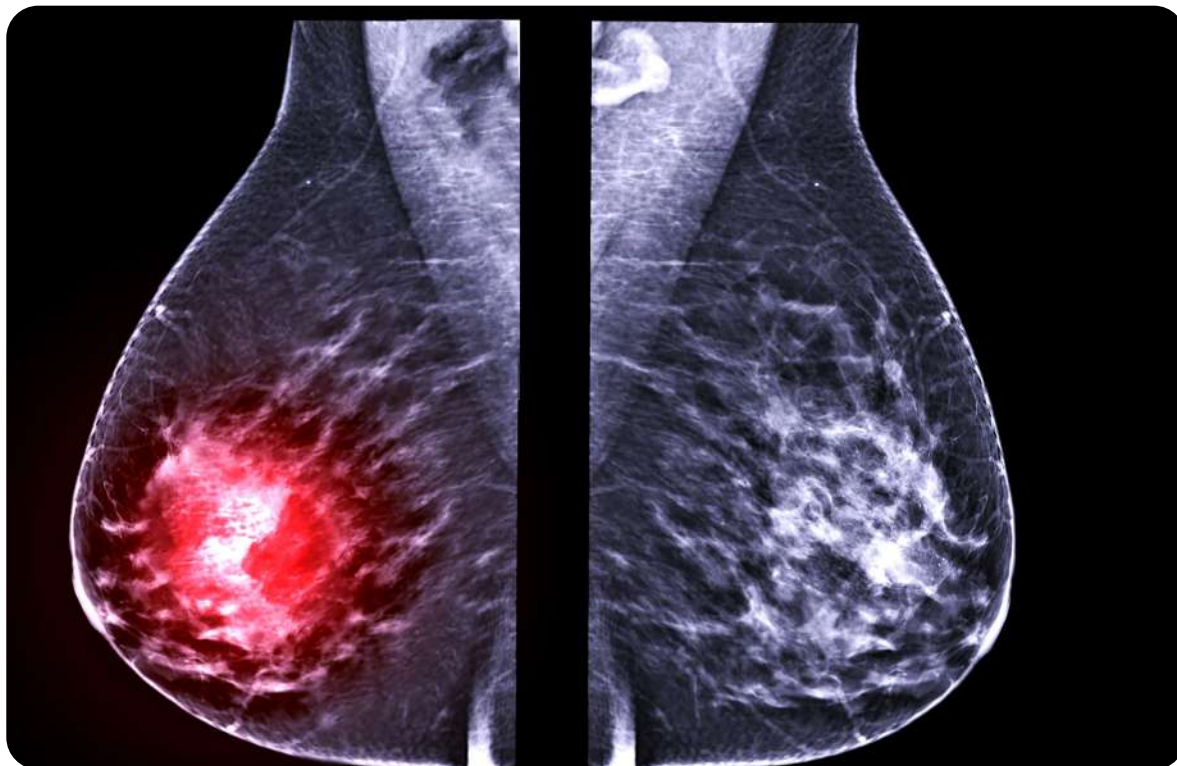
IOeRT WIĄZKAMI ELEKTRONÓW O WYSOKIEJ ENERGII	IORT PROMIENIOWANIEM X O NISKIEJ ENERGII
Efektywna objętość leczenia	
> 3,2 cm w 90% izodozy	< 0,1 cm
Pokrycie celu izodozowego	
akcelerator elektronowy oferuje wiele energii, wybór odpowiedniej pozwala na napromienianie docelowego obszaru w 90% izodozy, co gwarantuje optymalną jednorodność i spersonalizowanie leczenia	niskoenergetyczne systemy rentgenowskie są monoenergetyczne i dają niejednorodny rozkład dawki napromieniania
Czas zabiegu	
do ok. 100 sekund dla elektronów wysokoenergetycznych	30-50 minut na promieniowanie rentgenowskie o niskiej energii

IORT w przypadku raka piersi jest stosowana jako metoda zwiększenia dawki w obrębie łoży pooperacyjnej lub jako samodzielna metoda radioterapii uzupełniającej w postaci:

- a. wzmocnienia dawki typu boost w połączeniu z WBRT (radioterapia całej piersi),⁷
- b. pełnodawkowe, częściowe napromienianie gruczołu piersiowego (APBI) bez następowej WBRT.

Radioterapia śródoperacyjna w przypadku nowotworu piersi o niskim stadium zaawansowania jest często stosowana jako leczenie docelowe, bez konieczności dalszego napromieniania z pól zewnętrznych (EBRT). IORT pozwala na podwyższenie dawki promieniowania w obszarze łoży po resekcji guza nowotworowego, w celu zapobiegania nawrotom. Jeśli zachodzi taka potrzeba, zleca się uzupełniającą radioterapię, aby dodatkowo zmniejszyć ryzyko pojawienia się innych ognisk nowotworowych i wznowy. Zwiększa to szansę na wyleczenie pacjenta, a jednocześnie nie wymaga wielotygodniowej terapii i związanych z nią skutków ubocznych nadmiernego napromieniania.

W radioterapii śródoperacyjnej raka piersi stosuje się najczęściej skumulowane miejscowo dawki promieniowania czyli tzw. „boost”, co zwiększa skuteczność leczenia, przy niższym ryzyku działań niepożądanych. Takie postępowanie jest zalecane zwłaszcza w terapii kobiet powyżej 50 r.ż.⁸ W przypadku konwencjonalnej radioterapii, procedurę typu „boost” stosuje się dopiero na końcu cyklu leczenia metodą EBRT przy zastosowaniu akceleratora liniowego lub techniką brachyterapii śródtkankowej.



⁷ WBI (Whole Breast Irradiation) - radioterapia całej piersi

⁸ Vaidya JS, Baum M, Tobias JS et al. Efficacy of Targeted Intraoperative Radiotherapy (TARGIT) boost after breast conserving surgery: Updated results. J Clin Oncol 2008;26:56

Zastosowanie radioterapii śródoperacyjnej w leczeniu nowotworów układu pokarmowego pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń miejscowych, który sięga nawet 90%, niezależnie od lokalizacji lub statusu nowotworu (pierwotny lub nawrotowy)⁹. Leczenie skojarzone jest zatem podstawową strategią postępowania w miejscowo zaawansowanych i resekcyjnych nowotworach przewodu pokarmowego. Eksperci podkreślają, że wskazania do stosowania radioterapii śródoperacyjnej w tym obszarze wzrosły o 20–30% w ciągu minionej dekady¹⁰ i będą wzrastać dalej.

W przypadku nowotworów przewodu pokarmowego często dochodzi do nawrotów w bezpośrednim sąsiedztwie narządów krytycznie wrażliwych na promieniowanie, co powoduje, że powtórne napromienianie wiązką zewnętrzną EBRT, nie jest możliwe¹¹. Wówczas z pomocą przychodzi radioterapia śródoperacyjna, która zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego poprzez optymalne zdefiniowanie napromienianej objętości i eskalację dawki przy minimalizacji ryzyka uszkodzenia narządów krytycznych¹².



⁹ Felipe A. Calvo, Claudio V. Sole, Hugo Marsiglia, Eduardo Alvarado, Carlos Ferrer, Brian Czito, Intraoperative radiotherapy for gastrointestinal malignancies: contemporary outcomes with multimodality therapy, Curr. Oncol. Rep. 2015; 17: 419

¹⁰ 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

¹¹ 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

¹² Debenham B.J., Hu K.S., Harrison L.B., Present status and future directions of intraoperative radiotherapy. Lancet. Oncol. 2013; 14: e457–e464.

4.5.

DOSTĘP DO RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ W POLSCE I W EUROPIE

Radioterapia jest dobrze rozpowszechnioną metodą leczenia onkologicznego, jednakże nadal występują rozbieżności pomiędzy faktycznym a optymalnym jej wykorzystaniem, ze znaczącym zróżnicowaniem w dostępie i zakresie jej stosowania w Europie i na świecie.

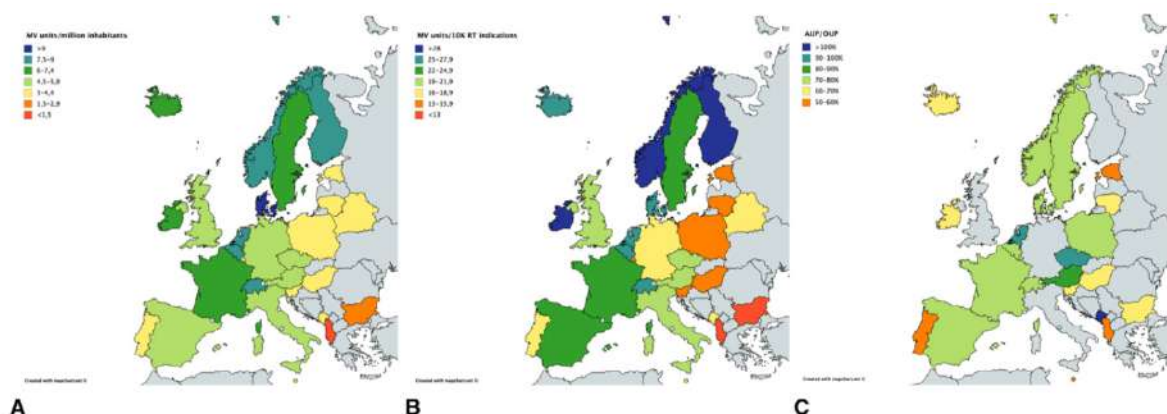
SYTUACJA W EUROPIE

Za główną barierę prowadzącą do znacznych nierówności w opiece onkologicznej uznaje się powolne i niesystematyczne wdrażanie innowacyjnych strategii leczenia do praktyki klinicznej. Badania wskazują, że min. 50% wszystkich pacjentów onkologicznych ma wskazanie do radioterapii przynajmniej raz w trakcie swojej choroby, niezależnie od ocenianego regionu świata¹³.

Co istotne, niedostateczne wykorzystanie radioterapii nie ogranicza się do krajów o niskim i średnim dochodzie. W paneuropejskim projekcie ESTRO-HERO rzeczywiste wykorzystanie radioterapii zostało porównane z szacowanym optymalnym wykorzystaniem na poziomie kraju. Mniej niż 17% krajów europejskich leczy co najmniej 80% optymalnych wskazań do radioterapii, a 46% krajów europejskich leczy mniej niż 70% pacjentów ze wskazaniem do radioterapii¹⁴.

WYKRES 1.

DOSTĘP DO RADIOTERAPII W EUROPIE



A. Liczba aparatów do radioterapii na milion mieszkańców

B. Liczba aparatów do radioterapii na 10 000 pacjentów ze wskazaniem do leczenia

C. Rzeczywista dostępność do aparatów radioterapii vs optymalna dostępność

źródło: ESTRO-HERO project (Borras et al., 2015a; Borras et al., 2015b; Grau et al., 2014)

¹³ Lievens Y (2017) Access to innovative radiotherapy: how to make it happen from an economic perspective? Acta Oncol 56, 1353-1358.

¹⁴ Borras JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, van Eycken L, Henau K, Primic-Zakelj M, Strojcar P et al (2015a) The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. Radiother Oncol 116, 45-50

Obowiązujące od lat wytyczne Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ESTRO) oraz Międzynarodowej Agencji Atomowej (IAEA) przyjmują za minimalny wskaźnik rozwoju radioterapii działanie 1 aparatu megawoltowego na 200 000 mieszkańców i jednego aparatu do brachyterapii na 500 000 mieszkańców¹⁵.

W 2013 roku Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej opublikowała raport na temat dostępu do aparatów do radioterapii i niezaspokojonych potrzeb w 33 krajach europejskich zarejestrowanych w ich bazie Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC). W sumie zgłoszono 1286 aktywnych ośrodków radioterapii. Analiza wykazała znaczne zróżnicowanie średniej liczby urządzeń do radioterapii na ośrodek radioterapii, wahające się od 1,2 do 7,0 w różnych krajach. Zaobserwowano również duże zróżnicowanie wielkości oddziałów, z największymi ośrodkami (4–10 MV maszyn/ośrodek) w krajach skandynawskich, Wielkiej Brytanii, Holandii i Słowenii, podczas gdy kraje Europy Zachodniej i Południowej miały głównie małe ośrodki, zazwyczaj z jednym lub dwoma aparatami.

Natomiast grupa zadaniowa ESTRO-HERO zebrała dane dotyczące zasobów ludzkich w radioterapii w Europie na poziomie krajowym, poprzez 84-punktową ankietę internetową, która została wypełniona dzięki ścisłej interakcji między współpracownikami HERO i przedstawicielami krajowych towarzystw naukowych zajmujących się radioterapią onkologiczną w 40 krajach europejskich. Przeciętne dane dotyczące personelu w Europie są obecnie zgodne lub nawet korzystniejsze niż zalecenia QUART¹⁶, prawdopodobnie odzwierciedlając kombinację lepszej dostępności, równolegle ze stosowaniem bardziej innowacyjnych metod leczenia niż dziesięć lat temu. Jednak wśród najwyższych i najniższych poziomów zatrudnienia utrzymuje się znaczne zróżnicowanie dostępnego personelu i kursów prowadzonych rocznie. Odzwierciedla to nie tylko zróżnicowanie zachorowalności na raka i uwarunkowania społeczno-ekonomiczne, ale także etap wdrażania technologii, złożoność leczenia oraz różne role zawodowe i obowiązki w każdym kraju. Dane ESTRO-HERO potwierdzają potrzebę realizacji dokładnych modeli prognostycznych oraz długoterminowych programów edukacyjnych i szkoleniowych.

Najnowsze wnioski z badania ESTRO-HERO¹⁷ potwierdzają także duże zróżnicowanie w dostępnym sprzęcie oraz liczbie i wielkości oddziałów w 28 krajach europejskich. Liczba maszyn MV (kobaltowych, akceleratorów liniowych i dedykowanych maszyn stereotaktycznych) na milion mieszkańców wahała się od 1,4 do 9,5 (mediana: 5,3), a średnia liczba maszyn MV na oddział od 0,9 do 8,2 (mediana: 2,6). W wielu krajach Europy Południowej i Środkowo-Wschodniej dostępność aparatów do radioterapii, a zwłaszcza najnowocześniejszego sprzętu, była znacznie ograniczona.

Bardziej wyrafinowane metodologiczne podejście zostało zastosowane w projekcie ESTRO-QUARTS, łącząc podobną przepustowość maszyn MV o stałej wartości 450 kursów rocznie z epidemiologią i dowodami klinicznymi dotyczącymi odsetka pacjentów wymagających radioterapii z powodu różnych typów raka, zgodnie z metodologią CCORE-E-

¹⁵ European Society for Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO) – www.estro.org, International Atomic Energy Agency – www.iaea.org

¹⁶ Bentzen S.M., Heeren G., Cottier B. et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project.

¹⁷ Grau C, Defourny N, Malicki J, Dunscombe P, Borrás JM, Coffey M, Slotman B, Bogusz M, Gasparotto C and Lievens Y (2014) Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 112, 155–164.

BEST. W związku z tym różnice w maszynach MV wymaganych na milion mieszkańców zostały ocenione w 25 krajach europejskich, co dało średnią liczbę 5,9, ale wahającą się między 4,0 a 8,1¹⁸. W związku z tym zapotrzebowanie na środki do radioterapii jest rzeczywiste, przynajmniej częściowo, uwarunkowane przez wzrastającą zachorowalność na raka i skład populacji.

W ramach szerokiej analizy danych klinicznych z ośrodków należących do sekcji europejskiej Międzynarodowego Towarzystwa Radioterapii Śródoperacyjnej (ISORT-Europe) oceniono zakres technik i wskazań radioterapii śródoperacyjnej (IORT)¹⁹.

Badanie to finalnie objęło 31 ośrodków realizujących zabiegi IORT w latach 1992-2013. Jest to pierwszy raport dotyczący dużej kohorty pacjentów leczonych IORT w Europie, który obrazuje metody selekcji pacjentów i trybów leczenia, z naciskiem na główne typy nowotworów, które są zwykle leczone IORT. Średnia roczna liczba leczonych pacjentów w placówce wyniosła 42, przy czym 3 ośrodki leczyły ponad 100 pacjentów rocznie. Najczęstszym nowotworem był rak piersi (2395 przypadków - 63,8%), a następnie rak odbytnicy (598 przypadków - 15,9%), mięsak (221 przypadków - 5,9%), rak prostaty (108 przypadków - 2,9%) i rak trzustki (80 przypadków - 2,1%). **Zdecydowana większość zabiegów została wykonana z użyciem megawoltowych, liniowych akceleratorów elektronowych (95,4%), a tylko mniejszość 4,6% za pomocą urządzeń ortonapięciowych.** Baza danych pokazuje, że wszystkie uczestniczące ośrodki leczyły raka piersi za pomocą IORT.

TABELA 2.

RODZAJE GUZÓW NOWOTWOROWYCH LECZONYCH RADIOTERAPIĄ ŚRÓDOPERACYJNĄ W EUROPIE - ANALIZA ISORT (2013)

Umiejscowienie guza	Ilość procedur IORT	%
Pierś	5,659	78,70
Odbytnica	643	8,90
Mięsaki tkanek miękkich	262	3,60
Prostata	128	1,80
Trzustka	87	1,20
Żołądek	65	0,90
Przełyk	53	0,70
Szyjka macicy	46	0,60
Mózg	34	0,40
Głowa i szyja	28	0,40
Jajnik	16	0,20

¹⁸ Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Lievens Y and van den Bogaert W (2005) Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 75, 355-365.

¹⁹ ISORT pooled analysis 2013 update: clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy
Marco Krengli¹, Felix Sedlmayer², Felipe A. Calvo³, Elena Sperk⁴, Carla Pisani¹, Claudio V. Sole³, Gerd Fastner², Carmen Gonzalez³, Frederik Wenz⁴, <https://tcr.amegroups.com/article/view/2093/html>

Umiejscowienie guza	Ilość procedur IORT	%
Drogi żółciowe	12	0,20
Jelito grube	10	0,10
Płuca	10	0,10
Nerka	8	0,10
Pęcherz moczowy	8	0,10
Kość ogonowa	6	0,01
Nadnercza	5	0,01
Inne	116	1,60

źródło: <https://tcr.amegroups.com/article/view/2093/html>

Coraz więcej ośrodków włącza IORT do multimodalnego leczenia raka piersi. Skuteczność PBI metodą pojedynczej frakcji IORT była badana w wybranych grupach pacjentów. Prospektywne dowody na potencjał IORT jako strategii PBI są generowane głównie w dwóch różnych wieloośrodkowych badaniach: odpowiednio TARGIT i ELIOT. W związku z tym Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii (ESTRO) i Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Radiacyjnej (ASTRO) sformułowały kryteria rekomendacji do leczenia PBI^{20 21}. W badaniu, jednak tylko 33% pacjentów leczonych pojedynczą frakcją promieniowania zostało włączonych do badań protokołu. Najczęściej przyjmowanym poziomem dawki było 21 Gy, podobnie jak w badaniu ELIOT. Pojedyncza frakcja była również stosowana jako strategia ponownego napromieniania po oszczędzaniu piersi z powodu guza w piersi w 5,8% przypadków w naszej serii. IORT jako technikę wzmacniającą „boost” zastosowano u 47,8% pacjentów, głównie poza badaniami klinicznymi, co oznacza, że podejście przewidywanego wzmocnienia jest przyjęte jako aktualna praktyka. Należy jednocześnie wskazać na ograniczenia zakończonego niedawno prospektywnego badania TARGIT-A dotyczącego przede wszystkim projektu badania, zmiany głównej miary wyniku, istotnej liczby pacjentów utraconych z długookresowej obserwacji oraz braku analizy podgrup według czynników ryzyka i specyfikacji leczenia²².

SYTUACJA W POLSCE

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, leczenie promieniowaniem jonizującym jest prowadzone w Polsce w zakładach radioterapii mających status prawny podmiotu leczniczego. Niezbędnym elementem schematu organizacyjnego zakładu RT jest pracownia fizyki medycznej, do obowiązków której należy planowanie RT i bieżąca dozymetria aparatury terapeutycznej i przygotowawczej.

²⁰ Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). J Am Coll Surg 2009;209:269-77.

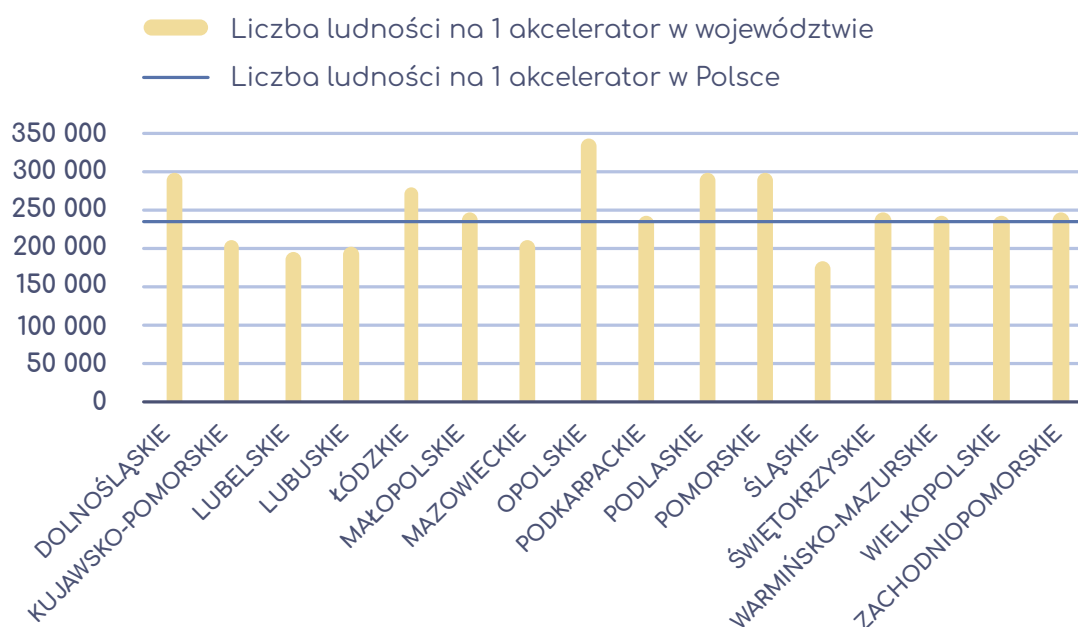
²¹ Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. GEC-ESTRO breast cancer working group patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010;94:264-73.

²² V Marc D, Pirotho V, Bratislav Strnad, David Krug, Gerd Fastner, René Baumann, Stephanie E. Combs, Marciana Nona Dumag, Jürgen Dunst, Petra Feyerh, Rainer Fietkaub, Wulf Hoasei, Wolfgang Harms, Thomas Hehr, Felix Sedlmayer, Rainer Souchoň, Wilfried Budach, Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO), Long-Term Results of the TARGIT-A Trial: More Questions than Answers, Breast Care DOI: 10.1159/000515386, 2021

Zgodnie z danymi Krajowego Konsultanta w dziedzinie Radioterapii za rok 2021 powszechnie przyjmuje się, że udział RT w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe powinien dotyczyć ogólnie około 2/3 wszystkich przypadków. Pomimo, że z roku na rok zwiększa się liczba napromienianych pacjentów (w ciągu ostatnich 5 lat notuje się 10% przyrost leczonych przypadków, to w Polsce wskaźnik ten wynosi 57%, co oznacza, że ok. 10% chorych nie korzysta z tej metody leczenia). Przyczyn tego faktu należy upatrywać przede wszystkim w nierównomiernym dostępie pacjentów do pełnoprofilowych ośrodków RT dysponujących kompletnym wachlarzem metod napromieniania, co związane jest z ich geograficznym skupieniem w dużych miastach, takich jak Warszawa, Kraków, Metropolia Śląsko-Zagłębiowska, Poznań, Trójmiasto oraz w niewystarczającej edukacji onkologicznej polskich lekarzy^{23 24}.

WYKRES 2.

LICZBA LUDNOŚCI PRZYPADAJĄCA NA JEDEN AKCELERATOR W WOJEWÓDZTWACH W 2021 ROKU



źródło: Raport na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2021 r., kwiecień 2022, <http://kkro.io.gliwice.pl>

W 2021 roku formalnie było zarejestrowanych w Polsce 50 ośrodków radioterapii, ale działalność leczniczą prowadziło 45 z nich (90%). Jako osobne podmioty lecznicze (samodzielnie lub w strukturze szpitali) występuje 44, a 5 wchodzi w skład innych podmiotów leczniczych. W postaci tak zwanych filii funkcjonowało 5 ośrodków wchodzących w skład podmiotów leczniczych należących do dużych centrów onkologii²³.

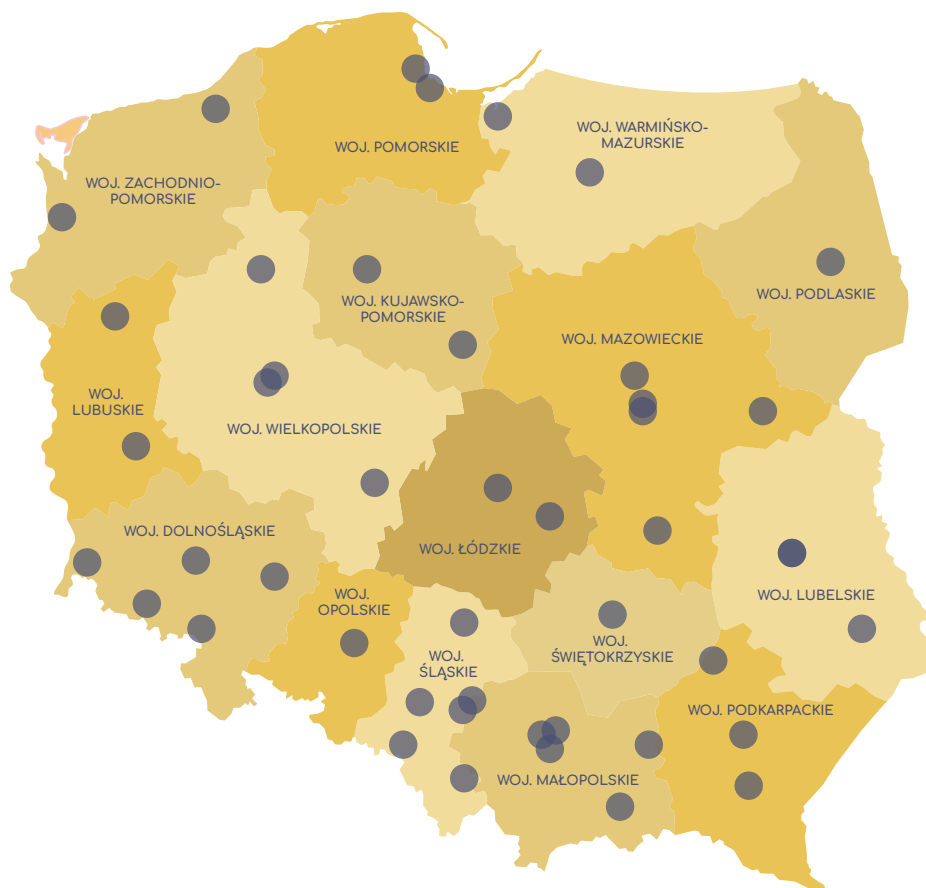
W 2021 roku działały w Polsce 233 systemy do RT, w tym 174 systemy do teleterapii w postaci uniwersalnych przyspieszaczy (akceleratorów) liniowych – UAT (167 z nich posiada możliwość sterowania leczeniem obrazem, czyli szeroko pojętą funkcję IGRT, zaś 134 umożliwiało RT stereotaktyczną), 7 systemów do radioterapii śródoperacyj-

²³ Poprawa jakości kształcenia onkologicznego polskiej kadry medycznej jest zadaniem Narodowej Strategii Onkologicznej w obszarze 1.2

²⁴ Raport Konsultanta Krajowego ds. Radioterapii Onkologicznej na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2021 r., kwiecień 2022, <http://kkro.io.gliwice.pl>

nej, 2 systemy neuroradiocirurgii GamaKnife i 3 systemy radioterapii protonowej, a także 60 systemów do brachyterapii (w tym 56 UAB-HDR i 4 z zastosowaniem źródeł LDR). W porównaniu z rokiem 2020 odnotowano niewielki przyrost (o 6, czyli 4%) liczby akceleratorów liniowych, ubyło 2 aparaty do brachyterapii PDR²⁵.

LOKALIZACJA OŚRODKÓW RADIOTERAPII W POLSCE



źródło: Raport Krajowego Konsultanta ds. Radioterapii Onkologicznej za rok 2020: <http://kkro.io.gliwice.pl/wp-content/uploads/2021/04/Raport-na-temat-stanu-radioterapii-w-Polsce-na-dzień%2031.12.2020.pdf>

Liczba pracujących aparatów terapeutycznych - uniwersalnych przyspieszaczy liniowych UAT uległa nieznacznej zmianie i wynosi obecnie 174, ale ich wiek uległ obniżeniu – obecnie 160 UAT (92%) pracuje krócej niż 11 lat i jest to wskaźnik o 5% wyższy niż rok temu.

W 2021 roku liczba mieszkańców Polski przypadających na jeden aparat terapeutyczny wynosiła średnio 219 tys. na 1 UAT i 681 tys. na 1 UAB, wahając się w zależności od województwa od 172 tys. (Śląskie) do 390 tys. (Podlaskie) dla UAT i od 334 tys. (Lubuskie) do 2 mln. (Kujawsko-Pomorskie) dla UAB. Aby osiągnąć poziom minimalnych wskaźników przyjętych dla UE należy zwiększyć w kraju liczbę UAT o 17 do 191 i liczbę UAB o 20 do 76.

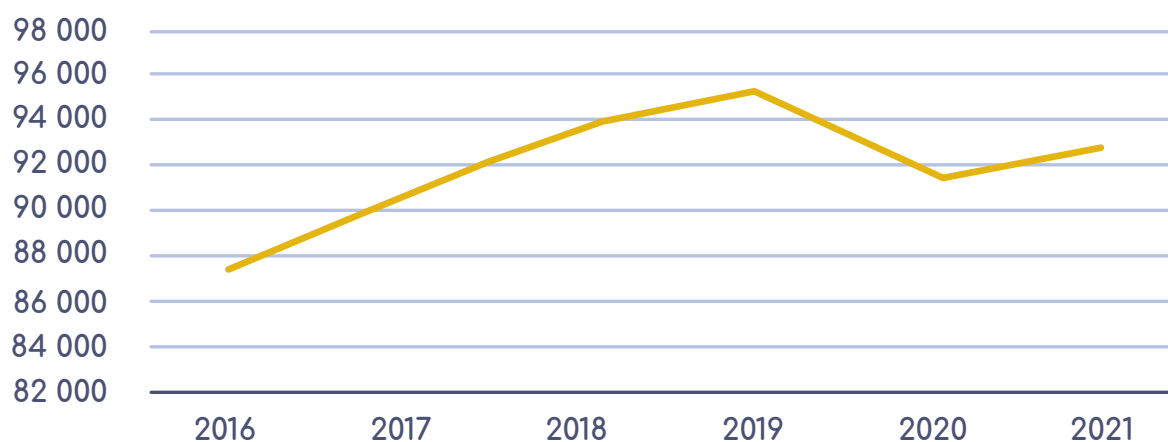
W 2021 roku leczono promieniami w Polsce 92.507 pacjentów, w tym 80.550 z użyciem teleterapii (86%) i 11.957 brachyterapii (14%). W 2021 roku w ośrodkach radioterapii

²⁵ Raport Konsultanta Krajowego ds. Radioterapii Onkologicznej na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2021 r., kwiecień 2022, <http://kkro.io.gliwice.pl>

całego kraju zanotowano o 1.223 więcej (1%) pacjentów niż w roku 2020 i wzrost ten dotyczył tylko pacjentów poddanych teleterapii – 1.696 (2%), natomiast w brachyterapii odnotowano spadek liczby pacjentów o 473 (-4%). Dane te odzwierciedlają niewątpliwie wpływ epidemii Covid-19, która jeszcze przez pierwsze półrocze 2021 istotnie ograniczała w naszym kraju działania służby zdrowia w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób nowotworowych¹⁶. Spadek liczby leczonych pacjentów dotyczył 16 z 45 (35%) analizowanych podmiotów leczniczych RT i był względnie największy w: Wieliszewie (-50%) i w warszawskim Centrum Neurochirurgii (-11%); w pozostałych 14 podmiotach spadek ten mieścił się w zakresie od -1% do -10%. Warto odnotować, że w 29 podmiotach zanotowano przyrost liczby leczonych pacjentów, w zakresie od 1% do 70% i był względnie największy w: Koszalinie (70%), Zakładzie Brachyterapii Szp. Uniw. w Krakowie (68%), Oddziale NIO w Krakowie (23%) i Siedlcach (17%).

LICZBA PACJENTÓW LECZONYCH RT I BT W POLSCE W LATACH 2020 I 2021

Liczba pacjentów leczonych RT i BT w Polsce w latach 2016-2021	
Rok	Liczba
2016	87 200
2017	90 704
2018	93 848
2019	95 434
2020	91 284
2021	92 507



źródło: Raport Konsultanta Krajowego ds. Radioterapii Onkologicznej na temat stanu radioterapii w Polsce na dzień 31.12.2021 r., kwiecień 2022, <http://kkro.io.gliwice.pl>

Wielkość i wyposażenie polskich ośrodków RT są niejednorodne, pełny zakres profil działania, (dostęp do obu metod teleterapii i brachyterapii), dotyczy 36, w większości największych ośrodków. Przeważająca część zasobów RT występuje w południowej i środkowej Polsce, co jest związane z większym zaludnieniem tych regionów. W ostat-

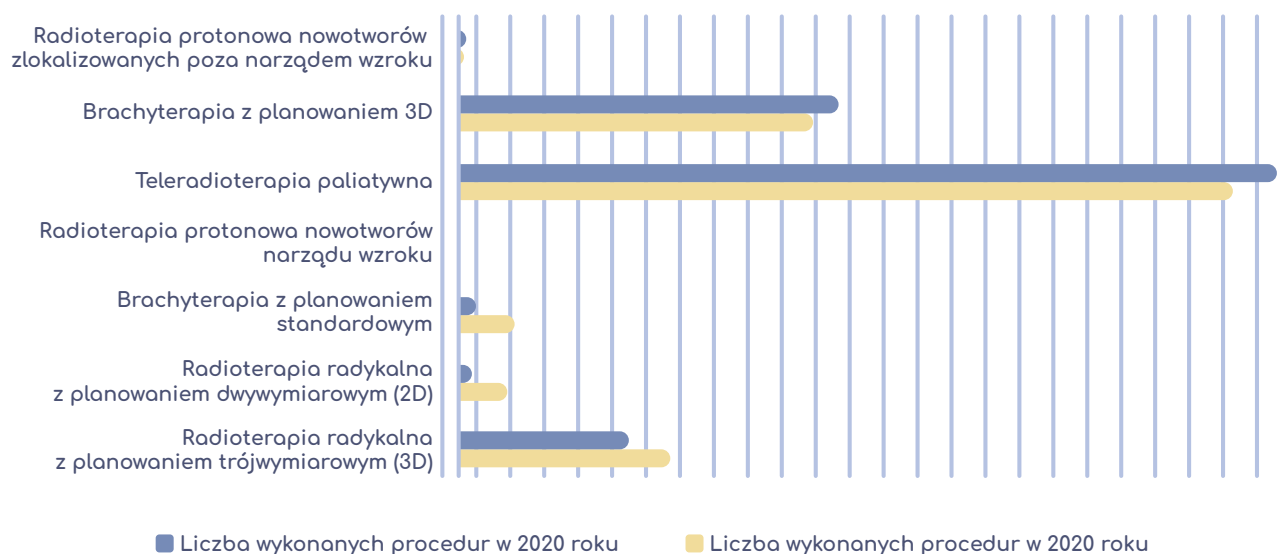
nich latach nie zanotowano znaczącego wzrostu liczby lekarzy specjalistów, specjalistów fizyki medycznej, natomiast zwiększyła się liczba techników elektro-radiologii.

Pięć południowych województw: Dolnośląskie, Opolskie, Śląskie, Małopolskie i Podkarpackie (łącznie 48% ludności Polski) posiadają na swoim terenie 13 pełnoprofilowych i 7 niepełnoprofilowych ośrodków radioterapii, które realizują teleterapię u 38% i brachyterapię u 36% ogółu pacjentów. Sześć województw Polski środkowej: Lubuskie, Wielkopolskie, Łódzkie, Świętokrzyskie, Mazowieckie i Lubelskie (łącznie 41% ludności) skupia na swoim terenie 14 pełnoprofilowych i 3 niepełnoprofilowe ośrodki RT, które realizują teleterapię u 38% i brachyterapię u 42% ogółu pacjentów. Natomiast pięć województw Polski północnej: Zachodniopomorskie, Pomorskie, Kujawsko-Pomorskie, Warmińsko-Mazurskie i Podlaskie (łącznie 21% ludności) posiadają tylko 7 pełnoprofilowych i 1 niepełnoprofilowy ośrodek RT, w których teleterapię zrealizowano u 24% i brachyterapię u 22% polskich pacjentów. Na mapie kraju widoczna jest dominacja dwóch ośrodków należących do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (Warszawa i w Gliwice), które leczą promieniami 15% ogólnej populacji pacjentów posiadając 12% zasobów aparaturowych.

Jak wskazuje Konsultant Krajowy ds. Radioterapii Onkologicznej - aktualna wielkość zasobów radioterapii jest ogólnie wystarczająca, a ich rozkład na terenie Polski dość równomierny dla zabezpieczenia potrzeb zdrowotnych społeczeństwa tak wymiarze krajowym jak i regionalnym. Dominujące znaczenie w polskiej radioterapii mają nadal duże, pełnoprofilowe ośrodki radioterapii zwłaszcza te należące do Narodowego Instytutu Onkologii – gliwicki i warszawski. Polska radioterapia odrobiła w 2021 roku straty związane z epidemią COVID-19.

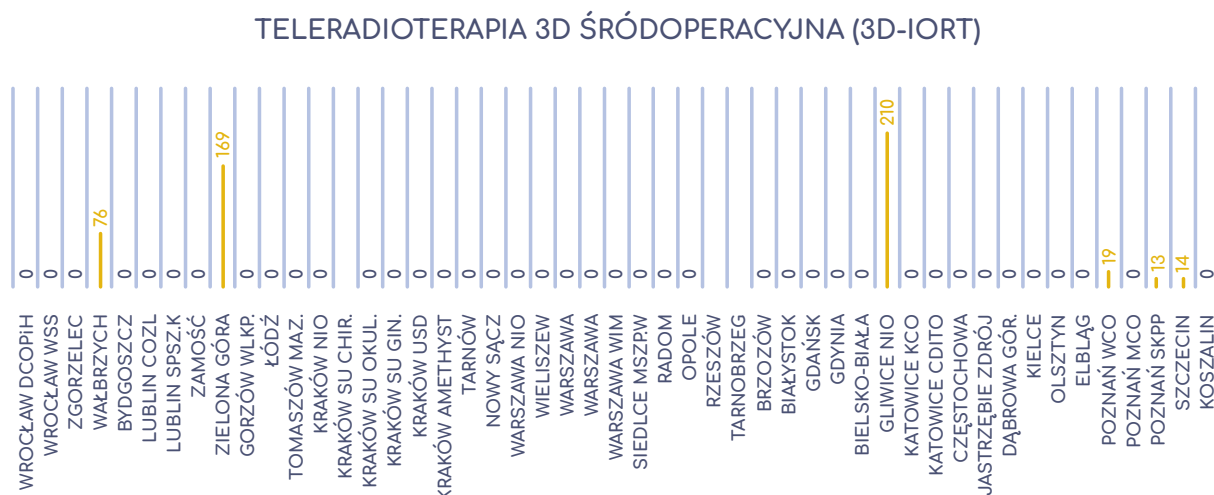
Konieczna jest w 2022 roku wymiana aparatury terapeutycznej tracącej serwisowanie. Konieczne jest jednak dalsze doposażanie w dodatkowe UAT tych ośrodków, których potencjał gwarantuje optymalne ich wykorzystanie.

LICZBA WYKONANYCH PROCEDUR RT I BT W 2019 I 2020 ROKU



Radioterapię śródoperacyjną przeprowadzono u 243 pacjentów (spadek o 34%) operowanych w 4 ośrodkach zlokalizowanych na terenie Gliwic (spadek o 1%), Poznania (spadek o 405%), Szczecina (spadek o 229%) i Wałbrzycha (procedurę oparto na współpracy ośrodka RT Affidea z oddziałem chirurgii Szpitala im. Dr A. Sokołowskiego).

LICZBA WYKONANYCH PROCEDUR RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ W 2020 ROKU



źródło: Raport Krajowego Konsultanta ds. Radioterapii Onkologicznej za rok 2020: <http://kkro.io.gliwice.pl/wp-content/uploads/2021/04/Raport-na-temat-stanu-radioterapii-w-Polsce-na-dzie%C5%84-31.12.2020.pdf>

W Polsce nie funkcjonują wszystkie typy aparatów do radioterapii śródoperacyjnej, choć ich zakres się poszerza. Najbardziej rozpowszechnionym urządzeniem w kraju jest system radioterapii generujący niskoenergetyczne fotony, tzw. Intrabeam. Obecnie w kraju dostęp do technologii napromieniania śródoperacyjnego wiązkami elektronów z zastosowaniem nowoczesnych technologii jest znikomy (pomimo obecności tych urządzeń na rynku oraz przeważającej liczby dowodów na jej skuteczność). Śródoperacyjna radioterapia IOeRT Wielkopolskim Centrum Onkologii realizowana jest za pomocą aparatu Mobetron, który emituje wiązkę elektronów. Od 2008 roku napromieniono około 1000 chorych. Podobne urządzenie jest także dostępne w Szpitalu Klinicznym nr 1 w Lublinie od 2022 roku.

W Polsce aparaty do radioterapii śródoperacyjnej pracują w Gliwicach oraz w Lublinie, Wrocławiu, Szczecinie, Poznaniu, Zielonej Górze i Krakowie. Instytut Onkologii w Gliwicach rozpoczął stosowanie radioterapii śródoperacyjnej jako pierwszy w kraju w 2003 roku i obecnie napromienia podczas operacji ponad 200 pacjentów rocznie. Jest pod tym względem nie tylko prekursorem w Polsce, ale także liderem na tle ok. 260 ośrodków stosujących rentgenowską radioterapię śródoperacyjną (KV-IORT) na świecie.

Kilka lat temu powstał także polski akcelerator do radioterapii śródoperacyjnej tzw. IntraLine. Akcelerator medyczny IntraLine zbudowano w ramach projektu INTRA-DOSE realizowanego przez Narodowe Centrum Badań Jądrowych. Urządzenie, przystosowane do pracy w warunkach sterylności, służy do napromieniania tkanek i organów jednorodną przestrzennie i stabilną w czasie wiązką elektronów o dużej energii i inten-

sywności, podawaną bezpośrednio w otwarte pole operacyjne. Zadaniem aparatu jest zniszczenie – jeszcze na etapie zabiegu chirurgicznego – tych komórek nowotworowych, które mogły pozostać w organizmie pacjenta mimo przeprowadzonej ekstrakcji guza.

PORÓWNANIE BIEŻĄCEJ SYTUACJI POLSKIEJ RADIOTERAPII ONKOLOGICZNEJ W 2020 ROKU WZGLĘDEM INNYCH KRAJÓW EUROPEJSKICH²⁶

- Pod względem wyposażenia aparaturowego do RT Polska znajduje się wciąż na pozycji odbiegającej od najlepiej wyposażonych krajów Europy Zachodniej (Niemcy, Francja, Holandia, Belgia, Włochy, Wielka Brytania, Szwecja).
- Wskaźnik wykorzystania radioterapii w leczeniu chorób nowotworowych jest niższy o ok. 10-15% od tych, które notują powyższe kraje.
- Liczba specjalnych systemów terapeutycznych (IORT, GammaKnife®, CyberKnife®) pozostaje bez większych zmian. Niepokojący jest fakt, niewielkiego wykorzystania aparatury do radioterapii śródoperacyjnej pozostającej w gestii pozaonkologicznych podmiotów leczniczych.
- Polskę charakteryzuje w porównaniu do wielu krajów UE korzystny, niski wskaźnik zużycia UAT i UAB.
- Większość pełnoprofilowych ośrodków RT pracuje na dwie zmiany - lepiej wykorzystując posiadane zasoby niż podobnej wielkości i własności ośrodki krajów UE.
- Jedyne polski ośrodek radioterapii protonowej realizuje leczenie w niewielkim zakresie w porównaniu do najbliższych ośrodków zagranicznych (Praga, Drezno, Wiener Neustadt).
- Polski system szkolenia specjalizacyjnego jest, w porównaniu z innymi krajami, uznawany za skomplikowany i wymagający. Część krajów UE realizuje uproszczony system specjalizacji, który kończy ocena i certyfikacja jednostki nadzorującej szkolenie.

Mając powyższe na uwadze, można stwierdzić, że Polska radioterapia plasuje się na dobrym, średnim poziomie wśród krajów UE pod względem wyposażenia, wykorzystania zasobów i systemu szkolenia lekarskiego. Niezadowolający poziom prezentuje wykorzystanie potencjału protonoterapii oraz dostęp do radioterapii śródoperacyjnej.



²⁶ Raport Krajowego Konsultanta ds. Radioterapii Onkologicznej za rok 2020: <http://kkro.io.gliwice.pl/wp-content/uploads/2021/04/Raport-na-temat-stanu-radioterapii-w-Polsce-na-dzie%25%84-31.12.2020.pdf>

4.6.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA RADIOTERAPII ŚRÓDOPERACYJNEJ

Medycyna oparta na wiarygodnych dowodach naukowych (EBM), a w szczególności wyniki badań klinicznych wskazują na jednoznaczne korzyści z zastosowania radioterapii śródoperacyjnej. Radioterapia śródoperacyjna eliminuje tzw. błąd geograficzny, przypisany do tradycyjnej radioterapii, pozwala na wysoką precyzję, skrócenie czasu terapii oraz zminimalizowanie działań niepożądanych długotrwałego napromieniania.

W związku z tym, że aż do 90% komórek nowotworowych znajduje się w odległości do 4 cm od brzegu guza nowotworowego²⁷, to właśnie łoża po operacji jest źródłem największego ryzyka wznowy. Nawet do 80% wszystkich miejscowych nawrotów powstaje w tym samym obszarze co zmiana pierwotna²⁸.

Wiele retrospektywnych badań potwierdziło wystąpienie redukcji ryzyka wznowy miejscowej u pacjentów, u których podwyższono dawkę promieniowania w obrębie łoża po guzie. Pozytywny wpływ miejscowej eskalacji dawki wiązki promieniowania został potwierdzony min. w dużym, prospektywnym, randomizowanym badaniu EORTC (Europejskiej Agencji na Rzecz Badań i Leczenia Raka)²⁹. Wyniki wskazały, że zastosowanie boostu elektronowego z dawką 10-16 Gy lub opcjonalnie brachyterapii śródtkankowej, u pacjentek z rakiem piersi we wszystkich grupach wiekowych, obniżało ryzyko wznowy miejscowej o połowę.

Zasadność zastosowania dawki typu „boost” potwierdzają wyniki badania na grupie pacjentek po oszczędzającej operacji piersi³⁰. Wykazały one bowiem, że w 40% przypadków komórki nowotworowe mogą występować w odległości większej niż 2 cm od brzegu guza. Jednak im większa odległość od guza, tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia tych komórek. Przyjęto w konsekwencji, że margines 3 cm pokrywa 80% pozostałych komórek rakowych, a margines 4 cm - 90%.

BADANIA KLINICZNE NAD SKUTECZNOŚCIĄ IORT

Kluczowym aspektem oceny skuteczności nowej metody leczenia jest analiza wystąpienia miejscowej wznowy. We wspomnianym wcześniej, jednym z pierwszych badań, dot. zastosowania radioterapii śródoperacyjnej w leczeniu raka piersi przeprowadzonym w Medycznym Centrum w Ohio (USA) oraz ośrodku francuskim³¹, nie stwierdzono wznowy miejscowej na grupie 72 pacjentek leczonych śródoperacyjną radioterapią (10-15 Gy) oraz następnie teleradioterapią (45-50 Gy).

²⁷ Holland R, Veiling S. H., Mrayunac M. et al., Histologic multifocality of Tis, T1-2 carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery, Cancer 2001, 56, s. 979-990

²⁸ Veronesi U., Marubini E., Marioni L. et al., Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial, Ann Oncol 2001, 12, s. 997-1003.

²⁹ Antonini N., Jones H., Horiot J. C., Pootrmans P. et al., Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882, Radiother Oncol 2007, 82, s. 265-271.

³⁰ Holland R, Veiling S. H., Mrayunac M. et al., Histologic multifocality of Tis, T1-2 carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery, Cancer 2001, 56, s. 979-990.

³¹ Battle J. A., DuBois J. B., Merrick H. W. et al, IORT for breast cancer [w:] Gunderson L. L., Willett C. G., Harrison L. B., Calvo F. A. (Eds.), Intraoperative Irradiation: Techniques and Results, Totowa, NJ: Humana Press, 1999, s. 521-526.

W badaniu zrealizowanym na Uniwersytecie w Salzburgu w Austrii³² odsetek wznów miejscowych przy użyciu leczenia skojarzonego IORT z teleradioterapią porównano do grupy leczonej samodzielnie teleradioterapią. W okresie 3 lat obserwacji nie wykazano żadnej wznowy miejscowej w grupie z IORT, u 97% chorych leczonych wyłącznie teleradioterapią nie zaobserwowano niepowodzenia miejscowego. W ciągu pięciu lat obserwacji, badacze z Uniwersytetu w Heidelbergu³³ analizując grupę 155 pacjentek leczonych ortowoltażową radioterapią w dawce 20 Gy skojarzoną z napromienianiem całego gruczołu piersiowego, potwierdzili, że u 98,5% pacjentek nie stwierdzono wznowy miejscowej.

Kolejnym wieloośrodkowym badaniem porównującym skuteczność ortowoltowej techniki śródoperacyjnej 20 Gy z WBRT (50 Gy) był TARGIT. We wczesnych wynikach badania TARGIT, w którym wykorzystano IORT jako boost, kontrola miejscowa po 16 miesiącach obserwacji wyniosła 99%³⁴. W badaniu TARGIT-A wzięty udział 2232 kobiety w wieku 45+, zrandomizowane do dwóch grup - z napromienianiem całej piersi oraz IORT po operacji oszczędzającej z użyciem pojedynczej dawki 20 Gy. Większość pacjentek nie miała przerzutów w węzłach chłonnych, niskie lub pośrednie inwazyjne zmiany o średnicy 2 cm lub mniej. 14% pacjentek w grupie z IORT otrzymało dodatkowo radioterapię na cały gruczoł piersiowy (WBI) z uwagi na niekorzystne czynniki w końcowym wyniku badania histopatologicznego. Po 4 latach ryzyko wznowy miejscowej było porównywalne pomiędzy badanymi grupami (1,2% z IORT vs 0,95% z WBI). Ograniczeniem badania jest natomiast bardzo krótki (jak na raka piersi) okres obserwacji oraz niska lub brak skuteczności pojedynczej dawki promieniowania w oddalonych objętościach obszaru leczonego, co wynika ze spadku dawki wraz z oddalaniem się od powierzchni aplikatora³⁵.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania TARGIT-A był lokalny nawrót. Jednak dane dotyczące nawrotów miejscowych obejmują tylko 5 lat. Wskaźniki lokalnych nawrotów oraz wyniki testów na równoważność dla całej badanej populacji nie zostały przedstawione. Inne ograniczenia badania wskazane przez ekspertów obejmują m.in. uwagi do samego projektu badania, zmianę głównej miary wyniku, istotną liczbę pacjentów utraconych z obserwacji na przestrzeni lat oraz brak analizy podgrup według czynników ryzyka i specyfikacji leczenia³⁶.

BADANIA KLINICZNE NAD SKUTECZNOŚCIĄ IOeRT

IOeRT jest najdłużej stosowaną technologią medyczną radioterapii śródoperacyjnej, z największą ilością dowodów naukowych ze wszystkich technik IORT. Śródoperacyjna radioterapia elektronowa jest najczęściej stosowana w leczeniu skojarzonym raka piersi jako dawka „boost” (10-12 Gy), a następnie napromienianie całej piersi (WBI)

³² Wenz F, Welzel G, Blank E. et al., Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low kilovoltage x-rays. The first 5 years of experience with a novel approach, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010, 77, s. 1309-1314.

³³ Reitsamer R, Peintinger F, Kopp M et al., Local recurrence rated in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external beam electron boost irradiation, Strahlenther Onkol 2004, 1, s. 38-44

³⁴ Majewski W, Wydmanski J., Kanieska-Dorsz Z. et al., Early results of a targeted intra-operative radiation therapy (TARGIT) as a boost in breast conserving treatment. ISORT 2008 Proceeding, Cancer, 2008, 22, s. 17

³⁵ Bartosz Urbański, Radioterapia śródoperacyjna jako boost u chorych na raka piersi po oszczędzającym zabiegu operacyjnym i uzupełniającej radioterapii, 2014

³⁶ Marc D. Pirotha Vratislav Strnad David Krug Gerd Fastnerd René Baumann Stephanie E. Combs Marciana Nona Dumag Jürgen Dunst Petra Feyerh Rainer Fietkaub Wulf Hoase Wolfgang Harmsj Thomas Hehrk Felix Sedlmayer Rainer Souchoň Wilfried Budachm Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO), Long-Term Results of the TARGIT-A Trial: More Questions than Answers, Breast Care, 2021

lub jako częściowe napromienianie piersi pełną dawką (PBI, 20-24 Gy) podczas operacji oszczędzającej. IOERT została wprowadzona ponad 20 lat temu, po raz pierwszy opisana na podstawie w 2 małych serii przez Merricka i wsp.³⁷ oraz DuBois i wsp.³⁸

W przypadku podania jako dawki „boost”, w długoterminowej obserwacji (>5 lat) zaobserwowano bardzo niski odsetek nawrotów miejscowych. Nawet w grupach wysokiego ryzyka, takich jak potrójnie ujemny lub miejscowo zaawansowany rak piersi, IOERT przyczynia się do długoterminowej kontroli miejscowej na poziomie ponad 90%. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że dla wybranych grup niskiego ryzyka IOERT jako PBI z 21 Gy może być realną alternatywą leczenia dla standardowego napromieniania całej piersi³⁹.

Korzyści płynące z zastosowania metody IOERT polegają m.in. na: uniknięciu pomyłek geograficznych dzięki bezpośredniej wizualizacji łożyska guza - w ten sposób wysoka, pojedyncza dawka jest dostarczana z najwyższą precyzją do niewielkich objętości, całkowicie oszczędzając skórę i zapewniając dobry długotrwały efekt kosmetyczny. Ponadto wydaje się, że wysokie pojedyncze dawki indukują mechanizmy biologiczne z weryfikowalną zdolnością przeciwnowotworową (badania in vitro linii komórkowych). Ponadto IOERT znacznie skraca całkowity czas leczenia zarówno w połączeniu z WBI lub jako PBI.

ZASTOSOWANIE WYŻSZYCH, POJEDYNCZYCH DAWEK W IOERT

Ze względu na największą gęstość komórek guza w odległości do 4 cm od makroskopowego brzegu guza największe ryzyko nawrotów w obrębie piersi przewiduje się w łożu po guzie. Dlatego dodatkowa dawka „boost” w tym obszarze znacznie zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych⁴⁰. Najczęściej stosowane techniki „boost” obejmu-



źródło: Clinica Universidad de Navarra

³⁷ Merrick HW 3rd, Battle JA, Padgett BJ, et al: IORT for early breast cancer: a report on long-term results. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:126-130.

³⁸ Dubois JB, Hay M, Gely S, et al: IORT in breast carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:131-137.

³⁹ Kaiser J. et al., Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer, *Breast Care* 2018;13:162-167

⁴⁰ Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al: Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.

ją napromienianie elektronami lub fotonami z frakcjonowanymi dawkami 10-16 Gy lub zastosowanie implantów śródmiąższowych jako brachyterapię o dużej mocy dawki. W przeciwieństwie do napromieniania pooperacyjnego, radioterapia śródoperacyjna oferuje możliwość zastosowania wysokiej pojedynczej dawki w trakcie operacji z najwyższą precyzją dzięki bezpośredniej wizualizacji.

Z biologicznego punktu widzenia komórki raka piersi wydają się wykazywać większą wrażliwość na wyższe dawki w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym^{41 42}. Przewidywanie efektów stosowania konkretnych, wyższych dawek pozostawia wymaga, jak wskazują eksperci, dalszych badań i oceny. Inną zaletą radioterapii śródoperacyjnej może być natychmiastowy wpływ napromieniania na mikrośrodowisko guza poprzez zniesienie kaskady proliferacyjnej wywołanej gojeniem ran po operacji⁴³. Kolejnym istotnym aspektem jest zapobieganie możliwej repopulacji komórek guza resztkowego między zabiegiem chirurgicznym a radioterapią uzupełniającą. Ponadto, dobry stan utlenowania łożyska guza podczas zabiegu chirurgicznego może być również czynnikiem zwiększającym skuteczność biologiczną radioterapii śródoperacyjnej.

Standardowe dawki IOeRT „boost” (po którym następuje WBI) mieszczą się w zakresie 9-10 Gy zdefiniowanym jako 90% izodozy⁴⁴ i zostały przebadane klinicznie we wszystkich zestawach ryzyka. **Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi^{45 46} strategie częściowego napromieniania piersi (PBI) obejmujące IOeRT są zalecane w wybranych przypadkach niskiego ryzyka.** W badaniu ELIOT, będącym najbardziej rozpoznawalnym badaniem, pojedyncze dawki 21 Gy stosowano jako radioterapię „pełną dawką”.



⁴¹ Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107.

⁴² Whelan TJ, Kim DH, Sussman J: Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:257-264.

⁴³ Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, et al: Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. *Clin Cancer Res* 2008;14:1325-1332.

⁴⁴ Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, et al: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108:279-286

⁴⁵ Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al: Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73-79

⁴⁶ Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al: Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013;106:21-27.

IOeRT JAKO „BOOST” – ANALIZA ZBIORCZA ISIORT

W 2013 roku ISIORT (International Society of Intraoperative Radiotherapy) zaktualizowało zbiorczą analizę pacjentów z rakiem piersi w I-II stopniu zaawansowania leczonych IOeRT typu „boost”⁴⁷. Od 1998 r. do października 2005 r. przeanalizowano 1109 niewyselekcjonowanych pacjentów z dowolnej grupy ryzyka, stosując wysoce porównywalne metody, sekwencjonowanie i dawki radioterapii śród- i pooperacyjnej.

Zastosowano medianę dawki IOeRT 10 Gy (90% izodoza referencyjna), WBI przepisano 50-54 Gy (pojedyncze dawki 1,7-2 Gy) i rozpoczęto leczenie z medianą opóźnienia 7,5 tygodnia po IOeRT.

Po okresie obserwacji o medianie 72,4 miesiąca (zakres 0,8-239 miesięcy) zaobserwowano tylko 16 nawrotów w obrębie piersi, z czego połowa w kwadrancie indeksowym (klasyfikowanych jako prawdziwe wznowy miejscowe), co skutkowało kontrolą guza w obrębie piersi stawka 99,2%. Czas do wystąpienia wznowy mieścił się w zakresie 12,5-151 miesięcy po pierwotnym leczeniu. Obserwowano tendencję zmniejszania się nawrotów miejscowych wraz ze wzrostem wieku pacjentów. Stwierdzono, że stopień G3 guza jest jedynym statystycznie istotnym negatywnym predyktorem nawrotu wewnątrz piersi w analizach wieloczynnikowych.

Ponadto w retrospektywnej analizie dobranych par porównano 188 pacjentów z zewnętrzną dawką elektronów (6×2 Gy) z 190 pacjentami IOeRT z kohorty salzburskiej⁴⁸. W 5-letniej obserwacji, odsetek nawrotów w piersiach w grupie z zewnętrzną dawką elektronów wyniósł 4,3% w porównaniu do 0% w grupie IOeRT. Ta istotna różnica była całkowicie spowodowana redukcją prawdziwych nawrotów miejscowych.

IOeRT JAKO „BOOST” PO LECZENIU NEOADIUWANTOWYM

W kilku badaniach zaobserwowano wyższy odsetek nawrotów w obrębie piersi u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (LABC) z zastosowaniem zabiegu oszczędzającego po pierwotnym leczeniu systemowym.

W celu oceny potencjału IOeRT w zwiększaniu wskaźników kontroli miejscowej również w tym środowisku o podwyższonym ryzyku, przeprowadzono instytucjonalną retrospektywną analizę kohortową 109 pacjentów z LABC, z lokalnymi i regionalnymi wskaźnikami kontroli guza jako pierwszorzędownymi punktami końcowymi⁴⁹. Pacjentki w II-III stopniu zaawansowania klinicznego były leczone chemioterapią indukcyjną (głównie schematy zawierające antracykliny/taksany), a następnie miały przeprowadzaną operację oszczędzającą. 83 pacjentki otrzymały 9 Gy IOeRT w trakcie operacji (grupa 1); pozostałe 26 pacjentek (grupa 2) leczono zewnętrznym doładowaniem elektronowym 12 Gy (zakres 6-16 Gy) we frakcjach po 2 Gy. Wszystkie pacjentki otrzymały adjuwantową radioterapię całej piersi 51-57 Gy w pojedynczych frakcjach 1,7-1,8 Gy. Średni czas obserwacji w grupie 1 i 2 wyniósł odpowiednio 59 miesięcy i 67,5 miesięcy.

⁴⁷ Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, et al: IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis. *Radiother Oncol* 2013;108:279-286.

⁴⁸ Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, et al: The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. *Int J Cancer* 2006;118:2882-2887.

⁴⁹ Fastner G, Reitsamer R, Ziegler I, et al: IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer - results of a case series after 5-year follow-up. *Int J Cancer* 2015;136:1193-1201.

Po okresie obserwacji o medianie 6 lat żaden onkologiczny punkt końcowy nie osiągnął znamienności statystycznej, co wynikało głównie z małej bezwzględnej liczby pacjentów, która nie była dobrze zrównoważona między ramionami leczenia. Jednak w przypadku wskaźników kontroli miejscowej bezwzględna przewaga w grupie IOeRT wyniosła ponad 10% (98,5 vs 88,1%). Dlatego te zachęcające wyniki dla lokalnej kontroli zostały zinterpretowane jako hipoteza, że IOeRT może być lepszą strategią w tych warunkach.

IOeRT JAKO „BOOST” W PRZYPADKU W POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI

W badaniu retrospektywnym⁵⁰ 71 pacjentek z rozpoznaniem potrójnie ujemnego raka piersi (stadium I-II) było ocenianych pod kątem kontroli w klatce piersiowej i przeżycia. Radioterapia obejmowała dawkę „boost” IOeRT z medianą dawki 9,6 Gy (zakres 7-12 Gy), a następnie frakcjonowaną konwencjonalnie radioterapią całej piersi do mediany całkowitych dawek 54 Gy. Chemioterapia była stosowana w leczeniu neo-adiuwantowym (12%), adjuwantowym (75%) lub kombinowanym (7%). Rak potrójnie negatywny został sklasyfikowany jako 5 marker-ujemny (5NP) lub podstawowy (CB) fenotyp.

Po medianie obserwacji wynoszącej 97 miesięcy oceniono wskaźniki przeżycia i kontroli miejscowej. Zarejestrowano 5 nawrotów w obrębie piersi w poprzednim kwadrancie wskaźnika, natomiast nie wykryto żadnych nawrotów regionalnych. U wszystkich pacjentów 8-letnie wskaźniki dla miejscowej kontroli, przeżycia wolnego od przerzutów, przeżycia specyficznego dla choroby i przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 89, 75, 80 i 69%. Wszystkie wznovy miejscowe wystąpiły w guzach stopnia 3 (G3), niezależnie od ich specyficznego fenotypu, zatem wskaźnik kontroli lokalnej dla stopnia 1/2 (G1/G2) wyniósł 100% zarówno dla 5NP, jak i CB, podczas gdy dla G3 wyniósł 88% dla 5NP i 90% dla CB (odpowiednio $p = 0,65$ i $0,82$; nie istotne).

Podsumowując, zwiększenie IOeRT w przypadku potrójnie ujemnego rak piersi zapewniło dobrą długoterminową kontrolę miejscową, korzystnie w porównaniu z historycznymi wskaźnikami kontroli. Ponadto IOeRT wydaje się wydłużać czas do nawrotu w piersi.



IOeRT JAKO RADIOTERAPIA CZĘŚCIOWA PIERSI (PBI)

Jedno z największych badań nad zastosowaniem IOeRT zostało przeprowadzone na grupie chorych leczonych w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie – badanie ELIOT⁵¹. Veronesi i współautorzy przedstawili wstępne wyniki na grupie 1305 pacjentów (654 zrandomizowanych do radioterapii z pól zewnętrznych i 651 do ra-

⁵⁰ Fastner G, Hauser-Kronberger C, Moder A, et al: Survival and local control rates of triple-negative breast cancer patients treated with boost-IOERT during breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2016;192:1-7.

⁵¹ Umberto Veronesi, Roberto Orecchia, Patrick Maisonneuve, Giuseppe Viale, Nicole Rotmensz, Claudia Sangalli, et al., Intra-operative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial, 2013, *The Lancet*

dioterapii śródoperacyjnej za pomocą elektronów) w okresie od 2000 do 2007 roku. Badanie objęło kobiety w wieku 48–75 lat z wczesnym rakiem piersi, o maksymalnej średnicy guza do 2,5 cm, zakwalifikowane do operacji oszczędzającej pierś. Pacjentki w grupie radioterapii śródoperacyjnej otrzymały jedną dawkę 21 Gy do łoża po guzie podczas operacji. Osoby w grupie radioterapii zewnętrznej otrzymywały 50 Gy w 25 frakcjach po 2 Gy, a następnie dawkę przypominającą 10 Gy w pięciu frakcjach.

5-letnie przeżycie całkowite było porównywalne i wyniosło 96,8% w grupie radioterapii śródoperacyjnej i 96,9% w grupie radioterapii zewnętrznej. U kobiet w grupie radioterapii śródoperacyjnej odnotowano istotnie mniej skórnych skutków ubocznych u niż w grupie radioterapii zewnętrznej.

Pacjentki z 4 lub więcej dodatnimi węzłami pachowymi były dodatkowo leczone napromienianiem węzłów regionalnych do łącznej dawki 50 Gy we frakcjonowaniu konwencjonalnym. Po okresie obserwacji o medianie 5,8 roku jako pierwszorzędowy punkt końcowy zgłaszano miejscową kontrolę w obrębie piersi. W odniesieniu do ich występowania topograficznego, miejscowe niepowodzenia były rejestrowane jako nawroty w poprzednim kwadrancie wskaźnika guza („rzeczywiste wznovy miejscowe”) lub „nowotwory wtórne”, jeśli były zlokalizowane w innym miejscu w piersi. Po pełnej dawce IOERT odnotowano więcej nawrotów w obrębie piersi ($n = 35$; 5-letni odsetek: 4,4%) niż po WBI ($n = 4$; 5-letni odsetek: 0,4%) ($p < 0,0001$). Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu, a toksyczność była mniejsza w ramieniu eksperymentalnym ELIOT.

W wielowymiarowej analizie negatywnych predyktorów największe ryzyko nawrotu w obrębie piersi w ramieniu ELIOT zaobserwowano u pacjentów z następującymi cechami: wielkość guza > 2 cm, 4 lub więcej dodatnich węzłów chłonnych, stopień zaawansowania raka G3, hormonalne lub potrójnie ujemne podtypy. Pacjentki z co najmniej 1 z tych czynników ($n = 199$) miały istotnie wyższe ryzyko nawrotu (11,5%, $p < 0,0001$) w porównaniu z tymi, którzy nie mieli żadnego ($n = 452$, 1,5%).

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, PBI w pełnej dawce wydaje się być dobrą opcją leczenia dla właściwie dobranych pacjentek z rakiem piersi niskiego ryzyka sklasyfikowanych jako „odpowiednie” lub „dobre” zgodnie z wytycznymi ESTRO/ASTRO, z 5-letnim ryzykiem nawrotu sklasyfikowanym poniżej 2%^{52 53 54}.

TOKSYCZNOŚĆ I EFEKT KOSMETYCZNY PO DAWCE „BOOST”

Jak dotąd stosowanie dawek technikami śródoperacyjnymi wykazało doskonałą tolerancję leczenia bez zwiększonej częstości występowania ostrych działań niepożądanych, takich jak opóźnione gojenie ran lub częstość infekcji w porównaniu z konwencjonalną radioterapią zewnętrzną.

⁵² Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al: How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:806–813

⁵³ Fastner G, Hauser-Kronberger C, Moder A, et al: Survival and local control rates of triple-negative breast cancer patients treated with boost-IOERT during breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2016;192:1–7.

⁵⁴ Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al: Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73–79

Częstość występowania późnych reakcji, takich jak zwłóknienie/stwardnienie, różni się nieznacznie w zależności od koncepcji leczenia. Znakomite wyniki opisano u pacjentów z boostem z 20-25% G1-2 i mniej niż 2% G3^{55 56}.

Najdłuższy okres obserwacji późnych reakcji po IOeRT został opublikowany przez Lemanskiego i wsp.⁵⁷ z medianą czasu obserwacji 9 lat. U wszystkich 42 pacjentów bez nawrotów ogólny efekt kosmetyczny oceniono jako dobry lub doskonały, z 14% zwłóknieniem podskórnym G2 w byłym obszarze wzmocnienia.

W badaniach salzburskiej grupy długoterminowe wyniki kosmetyczne oceniano po medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy⁵⁸. 403 pacjentów, którzy otrzymywali boost IOeRT z 10 Gy podczas operacji oszczędzającej, oceniano za pomocą dokumentacji fotograficznej w 4 standaryzowanych pozycjach. Wyniki samooceny pacjentów w ok. 93% przypadków były „zadowolające” (doskonałe/dobre) i 98% „dopuszczalne” (doskonałe/dobre/umiarkowane), podczas gdy lekarze oceniali efekt kosmetyczny jako zadowolający/akceptowalny odpowiednio w 64%.

Wyższy wiek i średnica aplikatora miały istotny negatywny wpływ na efekt kosmetyczny, podczas gdy np. stadium guza, stopień zaawansowania, energia elektronów i objętość pobudzenia nie miały istotnego znaczenia.

Podsumowując, jak dotąd, w porównaniu z konwencjonalnymi technikami, nie zgłoszono żadnego negatywnego wpływu na wynik kosmetyczny żadnej koncepcji stosowania IOeRT.

NOWE BADANIA NAD IOeRT

Skrócenie całkowitego czasu leczenia bez pogorszenia wskaźników kontroli miejscowej jest głównym celem wieloośrodkowego badania HIOB, do którego rekrutację rozpoczęto w styczniu 2011 roku. Pacjentki z rakiem piersi w I/II stopniu zaawansowania są leczone IOeRT typu „boost” w wysokości 10 Gy, a następnie hipofrakcjonowana radioterapia całej piersi (15 × 2,7 Gy).

W badaniu HIOB 5-letnie wskaźniki nawrotów są analizowane w porównaniu z najlepszymi opublikowanymi dowodami w kohortach innych niż IORT⁵⁹. Dowód wyższości jest podawany, jeśli stawki spadają poniżej wyników innych niż IORT. Drugorzędowe punkty końcowe to przeżycie wolne od choroby, toksyczność i wynik kosmetyczny.

Efekt kosmetyczny był oceniany głównie jako dobry lub doskonały. Po okresie obserwacji o medianie 16 miesięcy (zakres 0,13-51 miesięcy) u 4 pacjentów wystąpiły przerzuty, a 2 zmarło. W tym czasie nie odnotowano nawrotów w obrębie piersi.

⁵⁵ Ivaldi GB, Leonardi MC, Orecchia R, et al: Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:485-493.

⁵⁶ Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, et al: Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - acute toxicity. *Onkologie* 2006;29:77-82.

⁵⁷ Lemanski C, Azria D, Thezenas S, et al: Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1410-1415.

⁵⁸ Fussl C, Merz F, Fussl A, et al: Evaluation der kosmetischen Langzeitergebnisse bei Brustkrebs im Frühstadium nach intraoperativer Radiotherapie (IORT) im Rahmen der brusterhaltenden Therapie. *Strahlenther Onkol* 2012;188:189.

⁵⁹ Fastner G, Reitsamer R, Fussl C, et al: Hypofraktionierte Ganzbrustbestrahlung mit intraoperativem Elektronen-Boost beim brusterhaltend operierten Mammakarzinom (HIOB): Aktualisierte Resultate einer prospektiv multizentrischen Studie. *Strahlenther Onkol* 2016;192:32.

Podsumowując, badanie HIOB wykazało doskonałe wyniki pod względem ostrej i późnej toksyczności, a także aspektów kosmetycznych, bez nawrotu regionalnego po krótkoterminowej obserwacji.

BADANIA KLINICZNE NAD RADIOTERAPIĄ ŚRÓDOPERACYJNĄ W INNYCH WSKAZANIACH



RAK JELITA GRUBEGO I ODBYTNICY

Dubois i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego skuteczność i tolerancję IORT (18 Gy) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy⁶⁰, 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 odsetka 5-letniego przeżycia całkowitego, 5-letniej kontroli miejscowej oraz powikłań pooperacyjnych. Wyniki badania potwierdziły natomiast techniczną możliwość zastosowania oraz akceptowalny profil tolerancji IORT w leczeniu skojarzonym z powodu miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy, chociaż nie obserwowano długookresowych korzyści klinicznych, szczególnie w grupie chorych z mniej zaawansowanym nowotworem.



IORT wydaje się być nadal atrakcyjną opcją terapeutyczną w leczeniu nowotworów układu pokarmowego, biorąc pod uwagę ograniczone możliwości bezpiecznej eskalacji dawki lub powtórnego naświetlania, która powinna podlegać dalszym obserwacjom w warunkach badań klinicznych⁶¹. Ponadto w badaniach prowadzonych w ośrodkach specjalizujących się w radioterapii śródoperacyjnej wykazano, że zastosowanie tej metody leczenia przynosi korzyści chorym na nowotwór miejscowo zaawansowany (T4) lub w przypadku nawrotu, co sprawia, że jest to opcja leczenia w sytuacjach, kiedy możliwość eskalacji dawki lub powtórnego naświetlania jest ograniczona⁶².

Największe badanie przeprowadzone w ramach europejskiej analizy wieloośrodkowej przez Kusters i wsp.⁶³, obejmowało chorych na miejscowo zaawansowanego raka

⁶⁰ 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.

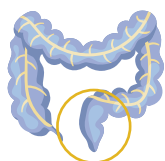
⁶¹ Kusters M., Valentini V., Calvo F.A. i wsp. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather

⁶² 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.

⁶³ 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

odbytnicy, otrzymujących przedoperacyjną radioterapię (z dodatkiem chemioterapii lub bez), 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 objęły: przerzuty w węzłach chłonnych, naciek 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 resekcji⁶⁴. Lepszą tolerancję leczenia może zapewnić zaawansowanie technik chirurgii obejmujących resekcję laparoskopową w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy, umożliwiając podanie IORT na okolicę przedkrzyżową⁶⁵.

W badaniu przeprowadzonym przez Haddock i wsp.⁶⁶ oceniono 607 pacjentów z nawrotowym rakiem jelita grubego leczonych IOeRT (zakres dawki 7,5–30 Gy) i napromienianiem wiązkami zewnętrznymi. 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 łącznie EBRT i IORT oraz brak fragmentacji guza⁶⁷. Częstość występowania powikłań związanych z IORT mieściła się w zakresie 10–40%, a dotyczyły one gojenia ran, tworzenia przetok, zwężenia moczowodu i neuropatii.



RAK KANAŁU ODBYTU

U pacjentów z resztkowym lub nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym odbytu, po radioterapii CRT, chirurgia uważana jest za standardowe leczenie. Wyniki są gorsze w przypadku zmian nieresekcyjnych lub granicznie resekcyjnych, dlatego poszukuje się dodatkowych możliwości leczenia miejscowego, zwiększającego prawdopodobieństwo wyleczenia.

Wright i wsp. opublikowali wyniki leczenia 14 chorych z miejscowym nawrotem raka płaskonabłonkowego kanału odbytu, u których wykonano operacje chirurgiczne i zastosowano IORT⁶⁸. Po okresie obserwacji z medianą 17 miesięcy nawrót odnotowano u 11 chorych. Odsetki 2-letniej wyleczenia i OS wyniosły odpowiednio 7,1% i 21,4%. Ostre działania niepożądane obejmowały: powikłania gojenia, niedrożność przewodu pokarmowego, pęcherz neurogeny, zwężenie moczowodu oraz neuropatię obwodową.

⁶⁴ 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

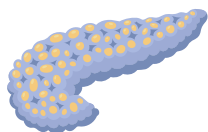
⁶⁵ Calvo F.A., Sole C.V., Serrano J. i wsp. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013; 139: 1825–1833.

⁶⁶ 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

⁶⁷ 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.

⁶⁸ Wright J.L., Gollub M.J., Weiser M.R. i wsp. Surgery and highdose- rate intraoperative radiation therapy for recurrent squamous-cell carcinoma of the anal canal. *Dis. Colon. Rectum.* 2011; 54: 1090–1097.

Badanie obejmujące 32 chorych zrealizowane przez Hallemeier i wsp.⁶⁹ wykazało 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%.



RAK TRZUSTKI

Stosunkowo niska skuteczność standardowych dawek pooperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych u chorych po resekcji raka trzustki oraz wysoki odsetek nawrotów miejscowych po leczeniu chirurgicznym lub skojarzonym⁷⁰ spowodowały zwiększone zainteresowanie zastosowaniem IORT w celu poprawy wyleczalności miejscowej przez eskalację dawek napromieniania powyżej wartości podawanych przy użyciu wyłącznej radioterapii z pól zewnętrznych EBRT⁷¹.

Przeprowadzone badania dotyczące oceny skojarzenia CRT i IORT u chorych na raka trzustki odnotowywano zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego. Największą analizę dotyczącą skojarzenia IORT z radioterapią z pól zewnętrznych przeprowadzili Valentini i wsp.⁷², wykazując, że w połączonej grupie odsetek 5-letniej kontroli miejscowej wyniósł 23,3%, a 5-letniego przeżycia — 17,7%. Dodatkowo zaobserwowano poprawę wyleczalności miejscowej i przeżycia u chorych otrzymujących przedoperacyjnie EBRT w porównaniu z chorymi otrzymującymi pooperacyjnie oraz pacjentami, którzy podlegali wyłącznie IORT po resekcji.

⁶⁹ 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.

⁷⁰ 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.

⁷¹ Calvo F.A., Valentini V. Radiotherapy for pancreatic cancer: systematic nihilism or intraoperative realism. *Radiother. Oncol.* 2008; 87: 314–317.

⁷² 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.

Największe badanie nad zastosowaniem IOeRT, realizowane na przestrzeni 30 lat, przeprowadzone przez Jingu i wsp.⁷³, gdzie spośród 192 chorych otrzymujących IOeRT - 29% otrzymało dodatkowo adjuwantową EBRT, a u 65% zastosowano uzupełniającą chemioterapię, wykazało, że stopień resekcji i zastosowanie chemioterapii adjuwantowej miały istotny wpływ na całkowite przeżycia.

Calvo i wsp. przedstawili wyniki leczenia 60 chorych na gruczolakoraka trzustki, u których zastosowano CRT (45-50,4 Gy) i resekcję z intencją wyleczenia⁷⁴, a u 48% chorych podano także dodatkową dawkę (boost) IOeRT (zakres 10-15 Gy). Odsetki 5-letniego OS oraz kontroli miejscowej po okresie obserwacji z medianą 15,9 miesiąca wyniosły odpowiednio 20% i 58%.

Należy wziąć pod uwagę toksyczność związaną z leczeniem skojarzonym prowadzonym różnymi metodami (śmiertelność okołoperacyjna równa 3,8-6,0%; powikłania okołoperacyjne zaś 23-36%), która może zmniejszyć indeks terapeutyczny po leczeniu chirurgicznym, EBRT i chemioterapii. Powikłania związane z kojarzeniem IORT i chirurgii obejmują, w tym przypadku, rozwój przetoki trzustkowej, opóźnione opróżnianie żołądka, krwawienia oraz wytworzenie ropnia jamy brzusznej⁷⁵.



WNIOSKI Z ANALIZY BADAŃ KLINICZNYCH

W porównaniu z innymi metodami typu „boost”, leczenie śródoperacyjne ma wyraźne zalety w zakresie precyzyjnego podawania dawki, sekwencjonowania napromieniania, wykorzystania biologii guza i zapewnienia pacjentowi komfortu leczenia.

- We wszystkich opisanych badaniach IORT okazał się bezpieczną i łatwą w użyciu metodą radioterapii, bez zwiększania śmiertelności związanej z leczeniem w odniesieniu do przedłużającego gojenia się rany pooperacyjnej, częstości infekcji, w porównaniu do konwencjonalnego leczenia.
- Bezpośrednia wizualizacja łoża po guzie podczas zabiegu gwarantuje dokładne podanie dawki.
- Pozwala na optymalizację wyników kosmetycznych - możliwość pełnego oszczędzania skóry, a także niewielka objętość zabiegu prowadzi do dobrych efektów kosmetycznych i ograniczenia późnej toksyczności.
- Ze względu na natychmiastowe napromienianie po usunięciu guza, można uniknąć ponownego namnożenia się komórek nowotworowych (z możliwych pozostałości komórek nowotworowych).

⁷³ 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.

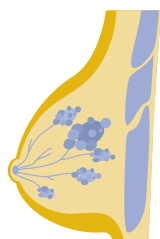
⁷⁴ Calvo FA., Sole C.V., Atahualpa F. i wsp. Chemoradiation for resected pancreatic adenocarcinoma with or without intraoperative radiation therapy boost: long-term outcomes. *Pancreatology* 2013; 13: 576-582.

⁷⁵ 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.

- IOeRT w minimalnym stopniu wydłuża zabieg chirurgiczny, natomiast wyraźnie skraca, a w szczególnych przypadkach o niskim ryzyku nawrotu, nawet zastępuje radioterapię uzupełniającą, stwarzając ogromną przewagę pod względem komfortu leczenia dla pacjenta.

WYTYCZNE I REKOMENDACJE TOWARZYSTW NAUKOWYCH (EUROPEJSKICH I ŚWIATOWYCH)

Na podstawie wieloletnich obserwacji, badań klinicznych i analizy dowodów naukowych krajowe, europejskie i światowe towarzystwa naukowe wydają wytyczne (ang. guidelines) do zastosowania radioterapii śródoperacyjnej w praktyce klinicznej. Poniżej zebrano wybrane zalecenia w raku piersi, mięsakiach, raku trzustki oraz odbytnicy.



RAK PIERSI

a) Wytyczne dla radioterapii śródoperacyjnej elektronami Grupy Roboczej ACROP⁷⁶ ESTRO⁷⁷

Wczesne doświadczenia z zastosowaniem radioterapii śródoperacyjnej (IORT) zostały opublikowane pod koniec lat dziewięćdziesiątych. Racjonalnym uzasadnieniem dla IORT, w porównaniu z innymi technikami APBI (przyspieszone częściowe napromienianie piersi), było uniknięcie błędu geograficznego, chybienia czasowego, oraz zmniejszenia napromienianej objętości tkanek wraz ze skórą, co skutkuje lepszymi wynikami kosmetycznymi oraz skróceniem całkowitego czasu zabiegu. Co więcej, podczas ostatniej dekady pojawia się coraz więcej dowodów na to, że IORT może wykorzystać zwiększone działanie przeciwnowotworowe w przypadku podania większej pojedynczej dawki podczas zabiegu chirurgicznego⁷⁸. Biorąc pod uwagę radioterapia śródoperacyjna była badana zarówno jako APBI jak i „boost”. Po wprowadzeniu mobilnych akceleratorów liniowych IORT w raku piersi stała się coraz bardziej popularna.

W leczeniu oszczędzającym piersi (BCT), radioterapia po operacji oszczędzającej piersi (BCS) jest stosowana jako radioterapia całej piersi (WBI) lub, coraz częściej, jako przyspieszone częściowe napromienianie piersi (APBI), ukierunkowane na tkankę otaczającą pierwotną umiejscowienie guza (łożę guza) u wybranych pacjentów z małym ryzykiem wznowy miejscowej⁷⁹. Wykazano, że zwiększanie dawek do łoża po guzie zmniejsza miejscowe wskaźniki nawrotów, zwłaszcza w przypadku wzmocnienia dawki. Dlatego rutynowo stosuje się dodatkowe, wzmacniające dawki „boost” 10–16 Gy z elektronami, fotonami lub śródmiąższową brachyterapię.

⁷⁶ The Advisory Committee for Radiation Oncology Practice (ACROP)

⁷⁷ Gerd Fastner a, Christoph Gaisberger a, Julia Kaiser a, Philipp Scherer a, Antonella Ciabattini b, Anna Petoukhova c, Elena Sperk d, Philip Poortmans e,f, Felipe A. Calvo g,h, Felix Sedlmayer a, Maria Cristina Leonardi I, ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer, Radiotherapy and Oncology 149 (2020) 150–157

⁷⁸ Belletti B., Vaidya J.S., D'Andrea S., Entschladen F., Roncadin M., Lovat F., et al., Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding., Clin Cancer Res. 2008; 14: 1325–1332

⁷⁹ Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. Strahlenther, Onkol 2013;189:825–33

Dane literaturowe wskazują, że wskazany jest staranny dobór pacjentów do IOeRT jako APBI. Selekcja jest procesem dwuetapowym, składający się z fazy przedoperacyjnej i śródoperacyjnej. Pierwszy krok obejmuje badanie fizykalne, badanie radiologiczne i biopsję guza w celu oceny wielkości piersi, rozległości i lokalizacji guza, histologicznych i biologicznych cech guza w celu określenia stopnia zaawansowania klinicznego i wykluczenia wielocentryczności. Następnie właściwy dobór do APBI muszą być omawiane w kontekście multidyscyplinarnym, biorąc pod uwagę również: wiek pacjentów i choroby współistniejące. Kolejną decyzję podejmuje się podczas operacji w oparciu o wyniki patomorfologiczne pobranych próbek. Poza badaniami klinicznymi pacjenci powinni być włączani do terapii IOeRT zgodnie z kryteriami określonymi przez GEC-ESTRO i ASTRO (zaktualizowane wytyczne ASTRO dla APBI^{80 81 82}.

IOeRT jako dawka wzmocniona „boost”

Dowody o efektach leczenia po IOeRT elektronami typu „boost” są dostępne z wielu analiz kohortowych, przy czym największy zbiór pochodzi ze zbiorczej analizy Międzynarodowego Towarzystwa Śródoperacyjnej Radioterapii (ISIORT). Te niewyselekcjonowane badania retrospektywne - boost-IOERT plus WBI - konsekwentnie skutkowały wysokimi wskaźnikami kontroli w klatce piersiowej, z 6- i 10-letnimi okresami obserwacji nawrotów miejscowych^{83 84}. Zasadniczo udowodniono, że wzmocnienie jest skutecznym sposobem na zmniejszenie liczby nawrotów miejscowych w każdej grupie wiekowej. Odradza się natomiast jej stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na brak skuteczności w punktach końcowych przeżycia⁸⁵. W świetle strategii deeskalacji niektórzy pacjenci z IOERT typu „boost” sklasyfikowani jako pacjenci o niższym ryzyku nawrotu są obecnie uznawani za kwalifikujący się do PBI, albo z pełną dawką IOeRT lub technikami alternatywnymi⁸⁶ w zależności od określonych kryteriów wyboru.

b) Konsensus Grupy Roboczej ds. Raka Piersi Niemieckiego Towarzystwa Onkologii Radiacyjnej (DEGRO)⁸⁷

Konsensus Grupy Roboczej ds. Raka Piersi Niemieckiego Towarzystwa Onkologii Radiacyjnej (DEGRO) ma na celu określenie praktycznych wskazówek dotyczących przyspieszonego napromieniania części piersi (APBI). Właściwy dobór pacjentów, definicja celu dla różnych technik APBI i podstawowe zasady odpowiedniego stosowania APBI w praktyce klinicznej (poza badaniami klinicznymi). Wytyczne te są obowiązkowe (w Niemczech), aby zapewnić optymalne wyniki APBI przy użyciu różnych technik.

⁸⁰ Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987-1001.

⁸¹ Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. Pract Radiat Oncol 2017;7:73-9.

⁸² Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010;83:279-86.

⁸³ Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis. Radiother Oncol 2013;108:279-86.

⁸⁴ Kaiser J, Kronberger C, Moder A, Kopp P, Wallner M, Reitsamer R, et al. Intraoperative tumor bed boost with electrons in breast cancer of clinical stages I through III: updated 10-year results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;102:92-101.

⁸⁵ Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol 2019;30:1541-57.

⁸⁶ Kirby A.M. Updated ASTRO guidelines on accelerated partial breast irradiation (APBI): to whom can we offer APBI outside a clinical trial? Br J Radiol. 2018; 91: 20170565

⁸⁷ V. Strnad D. Krug, Sedlmayer, M. D. Piroth, W. Budach, R. Baumann, P. Feyer, M. N. Duma, W. Haase, W. Harms10, T. Hehr, R. Fietkau, J. Dunst2, R. Sauer, Breast Cancer Expert Panel of the German, DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation, Society of Radiation Oncology (DEGRO), Strahlenther Onkol., 19 March 2020

Złotym standardem w miejscowym leczeniu pacjentów w wieku 50+ z wczesnym rakiem piersi (pT1-2, pN0) i czynnikami niskiego ryzyka jest operacja oszczędzająca pierś, po której następuje pooperacyjne napromienianie całej piersi (WBI), zazwyczaj bez napromieniania łożyska guza, co oznacza czas leczenia ok. 3–6 tygodni. Obecnie dla tych pacjentów proponuje się również częściowe napromienianie piersi (PBI). Jednakże, zależy to silnie od zastosowanej techniki. PBI to podejście do leczenia zdolne nie tylko skrócić kurs radioterapii, ale także istotnie zmniejszyć ekspozycję na promieniowanie narządów takich jak płuca, serce, piersi oraz skórę, w zależności od zastosowanej metody leczenia. **Obecnie dostępne są wyniki z ponad 15 000 zrekrutowanych pacjentów w ramach badań fazy 3 nad PBI i w konsekwencji wybrane techniki PBI zostały wprowadzone do codziennej rutyny klinicznej.**

W konsensusie wskazano, że kilka międzynarodowych wytycznych zniechęca do stosowania IORT 50- kV poza badaniami klinicznymi^{88 89}. Panel ekspertów DEGRO stwierdził, że ze względu na niepewność interpretacji dostępnych dowodów, system fotonowy 50 kV nie może być zalecany do rutynowego adiuwantu leczenia wczesnego, inwazyjnego raka piersi po operacji oszczędzającej pierś i powinien być stosowany w kontekście badań klinicznych. Lekarze pragnący podjąć APBI z fotonami 50 kV powinni zapewnić, że pacjenci rozumieją niepewności co do zabiegu – zwłaszcza należy wskazać, że okres obserwacji jest zbyt krótki na powstanie ogólnych zaleceń. Jego użycie powinno być ograniczone do pacjentek z wszystkimi następującymi kryteriami: rak inwazyjny, wiek >70 lat, guz <2 cm, marginesy resekcji >2mm, stopień 1-2, pN0, ER-dodatni, HER2-ujemny, L0, V0 i EIC ujemne.

Eksperti zalecają PBI z brachyterapią wielocewnikową lub radioterapią wiązką zewnętrzną po oszczędzającej operacji piersi, która powinna zostać zakończona najlepiej w czasie krótszym niż 12 tygodni i nie później niż 20 tygodni, ponieważ lepsza miejscowa kontrola guza i przeżycie są najprawdopodobniej związane z krótszą przerwą między operacją a radioterapią. Jeśli pacjenci otrzymują chemioterapię, PBI może być rozpoczęta po leczeniu systemowym – w tym scenariuszu zaleca się rozpoczęcie PBI w ciągu 4 tygodni po chemioterapii. Możliwe jest również rozpoczęcie PBI przed leczeniem systemowym w ciągu 12 tygodni. Radioterapię można również zastosować w przerwach między kursami chemioterapii.

c) Wzmocnienie dawki za pomocą elektronów IOeRT – analiza ISIORT⁹⁰

Pomimo swojego retrospektywnego charakteru, analiza zbiorcza IOeRT przeprowadzona przez Międzynarodowe Towarzystwo Radioterapii Śródoperacyjnej (ISIORT) dostarcza najlepszych dostępnych do tej pory dowodów^{91 92}.

Badanie ISIORT oceniało długoterminowe wyniki strategii IOeRT mającej na celu ograniczenie lokalnych nawrotów raka piersi i zostało przeprowadzone wspólnym

⁸⁸ Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR (2013) The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 12(4):267-277

⁸⁹ Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al (2017) Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 7(2):73-79

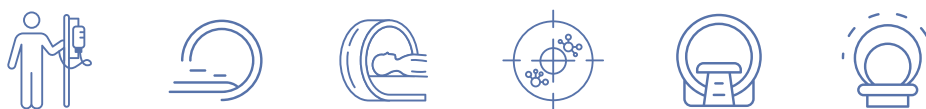
⁹⁰ Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer, Felix Sedlmayer, Roland Reitsamer, Frederik Wenz, Elena Sperk, Christoph Fussl, Julia Kaiser, Ingrid Ziegler, Franz Zehentmayr, Heinz Deutschmann, Peter Kopp, Gerd Fastner, *Radiation Oncology* 23 (2017)

⁹¹ Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(2):32-4.

⁹² Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis. *Radiother Oncol.* 2013;108:279-86.

wysiłkiem przez siedem instytucji z Austrii, Niemiec, Włoch i Francji (członków Europejskiej Grupy ISORT Europa). Do października 2005 r. w siedmiu ośrodkach, stosujących identyczne metody, sekwencjonowanie i dawkowanie radioterapii śród- i pooperacyjnej, zidentyfikowano 1109 niewyselekcjonowanych pacjentów z dowolnej grupy ryzyka. Zastosowano medianę dawki IOeRT 10 Gy (90% izodoza referencyjna), poprzedzając WBI 50–54 Gy (pojedyncze dawki 1,7–2 Gy). U 60% wszystkich pacjentów wystąpił co najmniej jeden z następujących niekorzystnych czynników prognostycznych dla wznowy miejscowej: wielkość guza > 2 cm, wysoki stopień złośliwości, wiek < 45 lat i zajęte węzły chłonne. W najnowszej analizie długoterminowej, przy medianie obserwacji wynoszącej 72,4 miesięcy, zaobserwowano tylko 16 wznów w obrębie piersi, z których połowa stanowiła prawdziwe nawroty miejscowe, co daje to wskaźnik kontroli guza w piersi na poziomie 99,2% po 73,3 miesiącach. Nawroty wystąpiły 12,5–151 miesięcy po pierwotnym leczeniu. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że guz 3. stopnia jest czynnikiem predykcyjnym nawrotu. Stwierdzono istotny trend jednoznaczny dla nawrotów w obrębie piersi w przypadku ujemnego stanu hormonalnego i w młodym wieku (poniżej 40 lat). **We wszystkich podgrupach ryzyka, dawka przypominająca 10 Gy IOeRT przed WBI zapewniała wskaźniki kontroli miejscowej, które wypadły korzystnie w porównaniu z wartościami raportowanymi we wszystkich badaniach o podobnej długości obserwacji, niezależnie od zastosowanych metod przypominających.**

W porównaniu z IOeRT, długoterminowe doświadczenie kliniczne po wzmocnionej dawce IORT z promieniami rentgenowskimi 50 kV jest mniej solidne (z uwzględnieniem opublikowanych aktualizacji dwóch większych kohort^{93 94}). W porównaniu z wynikami uzyskanymi po IOeRT odsetek nawrotów miejscowych wydaje się być nieco wyższy, pomimo podobnego doboru pacjentów. Jednak ostateczna odpowiedź na temat wyższości odpowiedniej metody IORT wymagałaby przeprowadzenia badania z randomizacją. Pośrednie dowody na podstawie bezpośrednich porównań obserwacyjnych wskazują na trend na korzyść IOeRT. Możliwym wyjaśnieniem może być lepsze pokrycie tkanki piersi przez elektrony, gdzie większe objętości łożyska guza są leczone równomiernie wysokimi dawkami. Ponadto kliniczne objętości docelowe często wydają się asymetryczne, co jest lepiej kompensowane przez IOeRT pod względem przestrzennego kierunku rozkładu dawki (naprowadzanie aplikatora ukierunkowanego na marginesy)⁹⁵.



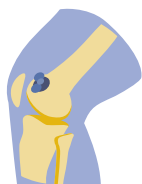
Podsumowując, do tej pory wszystkie publikacje na temat IORT „boost” w leczeniu zachowawczym raka piersi donoszą o wyjątkowo niskim odsetku nawrotów miejscowych w prawie wszystkich sytuacjach ryzyka, z najbardziej dojrzałymi dowodami na leczenie oparte na elektronach (IOeRT). Fakty te interpretuje się jako konsekwencję

⁹³ Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of TARGeted intraoperative radioTherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1091–7.

⁹⁴ Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, et al. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(3):352–8.

⁹⁵ Nairz O, Deutschmann H, Kopp M, Wurstbauer K, Kametriser G, Fastner G, et al. A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(6):342–8.

najwyższej precyzji w dostarczaniu dawki i stawia się hipotezę, że są one biologicznie lepsze od konwencjonalnych dawek przypominających ze względu na unikanie odchyłek geometrycznych i czasowych, a także prawdopodobnie z powodu zniesienia kaskady proliferacyjnej cytokin indukowanych przez chirurgiczne gojenie się ran. Ponadto IORT pozwala na małą objętość napromieniowania i całkowite oszczędzenie skóry, co ma pozytywny wpływ na toksyczność i efekt kosmetyczny. Wreszcie, z punktu widzenia komfortu pacjenta, IORT tylko w niewielkim stopniu wydłuża zabieg operacyjny, drastycznie skracając – lub w wybranych przypadkach może nawet zastępując – radioterapię pooperacyjną.



MIĘSAKI (SARCOMA)

Wytyczne Grupy Roboczej ACRO ESTRO⁹⁶

W przypadku mięsaków tkanek miękkich kończyn dowody pochodzą z kilku małych prospektywnych badań. Na podstawie tych analiz, podejścia z zastosowaniem IORT skutkują bardzo wysoką kontrolą lokalną z niskimi wskaźnikami ostrej i późnej toksyczności. W przypadku mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej dowody pochodzą z jednego prospektywnego, randomizowanego badania i dużej liczby badań retrospektywnych. Randomizowane badanie porównało IORT w połączeniu z umiarkowanymi dawkami pooperacyjnej radioterapii wiązki zewnętrznej (EBRT) do dużych dawek pooperacyjnych EBRT po całkowitej resekcji całkowitej, wyraźnie na korzyść podejścia zawierającego IORT. Wyniki te zostały potwierdzone badaniami prospektywnymi i retrospektywnymi, które podobnie wykazały: wysokie wskaźniki kontroli miejscowej z akceptowalną toksycznością, głównie faworyzujące kombinację przedoperacyjnego EBRT i IORT.

Autorzy wytycznych zachęcają do ich stosowania w praktyce klinicznej, a także w projektowaniu przyszłych prób klinicznych.

Mięsaki tkanek miękkich (MST) stanowią rzadką i niejednorodną grupę chorób nowotworowych. Pojawiają się najczęściej w kończynach i tułowie (~55%), następnie w przestrzeni zaotrzewnowej (~35%) oraz okolicach głowy i szyi (~10%)⁹⁷. Radioterapia wiązki zewnętrznej (EBRT) jest najczęściej stosowana zarówno przed, jak i pooperacyjnie. Potrzebne są wysokie dawki w sytuacjach wysokiego ryzyka, takich jak mikroskopowo niekompletne resekcje lub nowotwór nawrotowy⁹⁸. Zdolność dostarczania tak wysokich dawek może być ograniczona w przypadku samodzielnej EBRT ze względu na znaczne ryzyko poważnych skutków ubocznych dla otaczających, zdrowych tkanek. Głównym uzasadnieniem zastosowania w tych przypadkach przynajmniej częściowej dawki za pomocą śródoperacyjnej IORT jest możliwość wyprowadzania struktur radioczułych poza pole promieniowania, co skutkuje zmniejszoną toksycznością przy

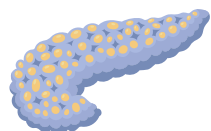
⁹⁶ Roeder F, Morillo V, Saleh-Ebrahimi L, Calvo FA, Poortmans P, Ferrer Albiach C, Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma – ESTRO IORT Task Force / ACROP recommendations, Radiotherapy and Oncology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07019>

⁹⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Soft Tissue Sarcoma Version 2.2014, www.nccn.org

⁹⁸ Roeder F, Krempien R. IORT in sarcoma. Radiat Oncol 2017;12:20

zachowaniu wzmocnionego efektu biologicznego wysokiej pojedynczej dawki w celu kontroli miejscowej^{99 100 101}.

Wysoka pojedyncza dawka obejmuje również potencjalne ryzyko zwiększonej późnej toksyczności, jeśli nie jest właściwie stosowana, dlatego wytyczne wskazują rekomendacje właściwego doboru pacjentów, włączenie do koncepcji multimodalnych, procedur technicznych, objętości napromieniowania, dawek, rejestracji i raportowania, realizacji leczenia i opieki nad pacjentem w ramach procedury IORT u dorosłych pacjenci z mięsakami tkanek miękkich.



RAK TRZUSTKI

Wytyczne Grupy Roboczej ACRO ESTRO^{102 103}

Radioterapia jest cennym elementem multimodalnego leczenia miejscowo zlokalizowanego raka trzustki. Radioterapia śródoperacyjna może zintensyfikować efekt napromieniania o dobrze określonej objętości, zwykle dostarczanej za pomocą elektronów (IOERT). Pacjenci z nieoperacyjnym nowotworem odnoszą korzyść ze strategii chemioradioterapii z eskalacją dawki i potencjalnej radykalnej chirurgii. Przedłużone leczenie przedoperacyjne może działać jako filtr do selekcji pacjentów z utajoną oporną chorobą przerzutową.

Poprawa kontroli miejscowej poprzez wyższe dawki RT ma wpływ na przeżycie pacjentów z mniejszą tendencją do rozprzestrzeniania się choroby. IOERT jest dobrze akceptowanym elementem scenariusza klinicznego (dojrzałość i powtarzalność wyników, aczkolwiek o niskim oficjalnym poziomie dowodów) i niezwykle dokładnym pod względem charakterystyki dawki oraz oszczędzenia tkanek. Tę technikę można zintegrować z terapią systemową i chirurgią. Wytyczne NCCN zalecają obecnie stosowanie IOERT w przypadkach ciasnych marginesów chirurgicznych i choroby resztkowej.

W ciągu ostatnich 2 lat przeglądy systematyczne i metaanalizy w miejscowo zaawansowanej chorobie wykazywały tendencję w kierunku poprawy przeżycia (na podstawie danych z randomizowanych badań) w przypadku zastosowania chemioradioterapii^{104 105 106}.

⁹⁹ Roeder FF, Timke C, Uhl M, Hahl G, Hensley FW, Buechler MW, Krempien R, Huber PE, Debus J, Werner J. Aggressive local treatment containing intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with isolated local recurrences of pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2012;12:295

¹⁰⁰ Roeder F, Timke C, Oertel S, Hensley FW, Bischof M, Muentner MW, Weitz J, Buchler MW, Lehner B, Debus J, Krempien R. Intraoperative Electron Radiotherapy in the Management of Aggressive Fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1154-1160

¹⁰¹ 10. Roeder FF, Timke C, Saleh-Ebrahimi L, Schneider L, Hackert T, Hartwig W, Kopp-Schneider A, Hensley FW, Buechler MW, Debus J, Huber PE, Werner J. Clinical phase I/II trial to investigate neoadjuvant intensity-modulated short term radiation therapy (5x5 Gy) and intraoperative radiation therapy (15 Gy) in patients with primarily resectable pancreatic cancer – NEOPANC. *BMC Cancer* 2012;12:112

¹⁰² Felipe A, Calvo a,b, Marco Krengli c, Jose M. Asencio d,e, Javier Serrano d,e, Philip Poortmans f, Falk Roeder g, Robert Krempien h, Frank W. Hensley i, , ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in unresected pancreatic cancer, *Radiotherapy and Oncology* 148 (2020) 57-64

¹⁰³ Felipe A. Calvo a,b, Jose M. Asencio c, Falk Roeder d,e, Robert Krempien f, Philip Poortmans g, Frank W. Hensley h, Marco Krengli i, ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in borderline-resected pancreatic cancer, *Clinical and Translational Radiation Oncology* 23 (2020) 91-99

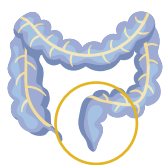
¹⁰⁴ Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffe S, Mahipal A. A meta-analysis of randomized clinical trials of chemoradiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:284-90.

¹⁰⁵ Chang JS, Chiu YF, Yu JC, Chen LT, Chang HJ. The role of consolidation chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2018;50:562-74. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.105>.

¹⁰⁶ Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801-10.

Wyniki kliniczne radioterapii śródoperacyjnej z zastosowaniem wysokoenergetycznych wiązek elektronów (IOeRT), były konsekwentnie zgłaszane w ciągu ostatnich czterech dekad. IOeRT stosowana jako strategia wzmocnienia (zintegrowana z podejściem multimodalnym ze eskalacją dawki) lub jako jedyny składnik RT został przetestowany pod kątem guzów nieresekcyjnych, granicznych lub po resekcji rak trzustki^{107 108}.

Długoterminowe przeżycie i kontrola choroby są osiągalne u części dobrze wyselekcjonowanych pacjentów z lokalnie nieresekcyjnym rakiem trzustki. IOeRT, jako część planu leczenia multimodalnego raka trzustki, miejscowo zaawansowanego lub nieresekcyjnego, okazał się wykazywać wysoką kontrolę miejscową w miejscu guza pierwotnego bez znaczącego wzrostu toksyczności leczenia. Strategie doboru odpowiednich pacjentów do terapii miejscowej w nieresekcyjnym nowotworze będą się rozwijały dzięki ulepszeniom w obrazowaniu, biomarkerach i genetyce. IOeRT jest techniką dostosowywaną do ryzyka w erze spersonalizowanej onkologii. Należy ocenić nowe możliwości terapii systemowej lub regionalnej (dowłotrowej i dootrzewnowej), terapii celowanych, szczepionek i immunoterapii w celu poprawy ogólnoustrojowej kontroli choroby. W miarę postępów w odległej kontroli choroby, korzyści z poprawy kontroli miejscowej za pomocą schematów obejmujących IOeRT mogą stać się jeszcze bardziej decydujące.



MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY RAK ODBYTNICY

Wytyczne Grupy Roboczej ACROP ESTRO¹⁰⁹

W celu poprawy wyników leczenia miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy dodano napromienianie i terapię systemową, ponieważ sama operacja wiązała się ze złymi rokowaniami. Napromienianie śródoperacyjne (IORT) jest składową intensyfikacją napromieniania. Długoterminowa kontrola raka i wyższy wskaźnik przeżycia były regularnie zgłaszane u pacjentów, u których IORT była elementem leczenia wielodyscyplinarnego.

Topografia wznów lokoregionalnych po resekcji raka odbytnicy jest niejednorodna (z radioterapią lub bez), z dominującym wzorem nawrotu w obrębie tylnobocznym miednicy. Po chemioradioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej nawroty miejscowe można sklasyfikować jako: 65% w obrębie, 16% marginalne i 19% nawroty poza polem radioterapii. Całkowity odsetek zgłaszanych nawrotów przedkrzyżowych w obrębie wynosi 41%, a dolny obszar miednicy dominował w obu przypadkach przedoperacyjnego (60%) i pooperacyjnego (43%) napromieniania¹¹⁰.

¹⁰⁷ Krempien R, Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2017;12:8–

¹⁰⁸ Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, et al. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:734–42

¹⁰⁹ Felipe A, Calvo a,b,d, Claudio V, Sole c,d, Harm J, Rutten e,f, Wim J, Dries k, Miguel A, Lozano g, Mauricio Cambeiro a, Philip Poortmans h,i, Luis González-Bayón d,j, ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer, *Clinical and Translational Radiation Oncology* 24 (2020) 41–48

¹¹⁰ Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, Yyier RB, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1175–80.

Haddock niedawno przejrzał i podsumował wyniki badania IOeRT w leczeniu miejscowego nawrotu raka jelita grubego w erze megawoltowej¹¹¹. Chociaż ulepszenia w technice chirurgicznej i terapii neoadiuwantowej znacznie zmniejszyły częstość nawrotów raka odbytnicy w obrębie miednicy, postępowanie w przypadku wznowy miejscowej pozostaje problematyczne. Brak kontroli nawrotów w obrębie miednicy prowadzi do bólu, krwawienia, oraz niedrożność dróg moczowych i odbytu oraz może być przyczyną zgonu nawet przy braku odległych przerzutów. Ogólnie kontrola miejscowego nawrotu raka wymaga terapii multimodalnej, z wyjątkiem wczesnego nawrotu ograniczającego się do ściany jelita, który można wyleczyć samą resekcją.

Szczególnie trudną grupą pacjentów z miejscowo nawrotowym rakiem odbytnicy są osoby, które przeszły cykl napromieniania miednicy z powodu guza pierwotnego lub innego nowotworu miednicy, takiego jak rak prostaty lub szyjki macicy. Ponowne napromienianie jest możliwe z pewnymi ograniczeniami dotyczącymi dawki i objętości. Ogólnie cele powtórnego napromieniania są ograniczone do całkowitej objętości guza z wyłączeniem całego jelita cienkiego. Niemniej jednak badania wykazały ogólną poprawę wyników onkologicznych u powtórnie napromienianych pacjentów^{112 113}. Wyniki te wskazują na wykonalność ponownego napromieniania zawierającego technologię radioterapii wiązkami elektronów IOeRT.

Leczenie miejscowo nawrotowego raka odbytnicy, które obejmuje strategię ponownego napromieniania, ewoluowało w ciągu ostatnich 30 lat. Obecny międzynarodowy konsensus uznaje wartość przedoperacyjnej strategii z chemioradioterapią i potencjałem IOeRT boost u pacjentów nawrotowych (wytyczne NCCN).



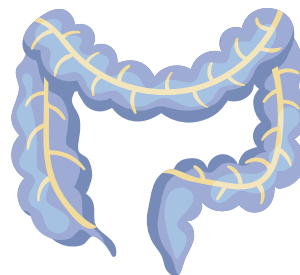
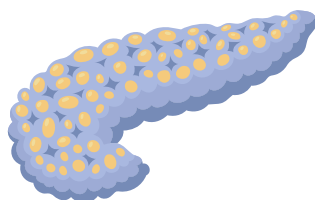
¹¹¹ Haddock MJ. Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review. *Radiat Oncol* 2017;12:11-9.

¹¹² Holman FA, Bosman SJ, Haddock MG, Gunderson LL, Kusters M, Nieuwenhuijzen GA, et al. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: results of 565 patients of two major treatment centres. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:107-17.

¹¹³ Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GA, Martijn H, Creemers GJ, Rutten HJ. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2014;101:1280-9. <https://doi.org/10.1002/bjs.9569>.

Wytyczne NCCN dla radioterapii śródoperacyjnej IOeRT¹¹⁴ są dostępne m.in. dla:

- raka piersi (jako PBI lub boost);
- mięsaków tkanek miękkich kończyny/tułowia/głowy szyi i przestrzeni zaotrzewnowej/śródbrzusznej;
- resekcyjnego raka odbytnicy w przypadku bardzo bliskich lub dodatnich marginesów, zwłaszcza w przypadku raków T4 lub nawrotowych;
- raka okrężnicy lokalnie nieoperacyjnego lub nieoperacyjnego medycznie, szczególnie w przypadku raków T4 lub nawrotowych;
- gruczolakoraka trzustki nieresekcyjnego lub miejscowo nawrotowego;
- nawrotowego raka szyjki macicy;
- nawrotowego raka endometrium;
- mięsaków macicy w przypadku izolowanego radiologicznie nawrotu w pochwie/miednicy;
- raka pęcherza (stadium IV A) u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na chemioterapię lub chemioradioterapię.



¹¹⁴ <https://www.nccn.org/compendia-templates/compendia/radiation-therapycompendium>

4.7.

FINANSOWANIE RADIOTERAPII W POLSCE

Radioterapia jako procedura medyczna ma zastosowanie zarówno w leczeniu neoadiuwantowym (przed operacją), w trakcie zabiegu chirurgicznego (IORT), jako leczenie uzupełniające (IORT lub EBRT), w przypadku nawrotów nowotworu i przerzutów do innych organów ciała, jak również jako leczenie paliatywne mające na celu zmniejszenie objawów zaawansowanego procesu nowotworowego (np. ból). W związku z szerokim zakresem wykorzystania radioterapii w onkologii, procedury medyczne z jej zastosowaniem są świadczeniami finansowanymi ze środków publicznych (świadczenie gwarantowane).

Podstawę prawną finansowania radioterapii stanowi Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego^{115 116} wraz ze zmianami, które zawiera wykaz oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych z zakresu radioterapii wraz z kodami procedur według Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD.

Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu radioterapii (załącznik nr 1 do Rozporządzenia):

- 92.221 Teleradioterapia w leczeniu chorób skóry - promieniowanie X
- 92.222 Teleradioterapia radykalna 2D - promieniowanie X
- 92.223 Teleradioterapia paliatywna - promieniowanie X
- 92.231 Teleradioterapia w leczeniu chorób skóry z zastosowaniem ⁶⁰Co - promieniowanie gamma
- 92.232 Teleradioterapia radykalna 2D z zastosowaniem ⁶⁰Co - promieniowanie gamma
- 92.233 Teleradioterapia paliatywna z zastosowaniem ⁶⁰Co - promieniowanie gamma
- 92.240 Teleradioterapia radykalna 2D - fotony
- 92.241 Teleradioterapia radykalna z planowaniem 3D - fotony
- 92.242 Teleradioterapia 3D konformalna sterowana obrazem (IGRT) - fotony
- 92.243 Teleradioterapia całego ciała (TBI) - fotony
- 92.244 Teleradioterapia połowy ciała (HBI) - fotony
- 92.245 Teleradioterapia skóry całego ciała (TSI) - fotony
- 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) - fotony
- 92.247 Teleradioterapia 4D bramkowana (4D-IGRT) - fotony
- 92.248 Teleradioterapia 4D adaptacyjna bramkowana (4D-AIGRT) - fotony
- 92.249 Teleradioterapia szpiku lub układu chłonnego całego ciała (TMI) 0 fotony
- 92.250 Teleradioterapia radykalna 2D - elektrony
- 92.251 Teleradioterapia radykalna z planowaniem 3D - elektrony
- 92.252 Teleradioterapia 3D konformalna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) - elektrony

¹¹⁵ <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20130001520>

¹¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000290>

- 92.253 Teleradioterapia całego ciała (TBI) - elektrony
- 92.254 Teleradioterapia połowy ciała (HBI) - elektrony
- 92.255 Teleradioterapia skóry całego ciała (TSI) - elektrony
- 92.256 Teleradioterapia 4D bramkowana (4D-IGRT) - elektrony
- 92.257 Teleradioterapia 4D adaptacyjna bramkowana (4D-IGRT) - elektrony
- 92.261 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki (3D-SIMRT) - fotony
- 92.263 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna (3D-SCRT) - fotony
- 92.27 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna promieniami gamma z wielu mikroźródeł
- 92.281 Teleradioterapia wiązką neutronów
- 92.288 Teleradioterapia hadronowa wiązką protonów
- 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne - fotony
- 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) z modulacją intensywności dawki (3D-Rotl-MRT) - fotony
- 92.31 Śródoperacyjna teleradioterapia konformalna 3D (3D-IORT-ft)
- 92.32 Śródoperacyjna teleradioterapia konformalna 3D (3D-IORT-x)
- 92.410 Wlew koloidalnego radioizotopu do jam ciała
- 92.412 Brachyterapia śródtkankowa - planowanie standardowe
- 92.413 Brachyterapia śródtkankowa - planowanie 3D
- 92.414 Brachyterapia śródtkankowa - planowanie 3D pod kontrolą obrazowania
- 92.421 Brachyterapia wewnątrzprzewodowa - planowanie standardowe
- 92.422 Brachyterapia wewnątrzprzewodowa - planowanie 3D
- 92.423 Brachyterapia wewnątrzprzewodowa - planowanie 3D pod kontrolą obrazowania
- 92.431 Brachyterapia wewnątrzjarzmowa - planowanie standardowe
- 92.432 Brachyterapia wewnątrzjarzmowa - planowanie 3D
- 92.433 Brachyterapia wewnątrzjarzmowa - planowanie 3D pod kontrolą obrazowania
- 92.46 Brachyterapia śródoperacyjna
- 92.451 Brachyterapia powierzchniowa - planowanie standardowe
- 92.452 Brachyterapia powierzchniowa - planowanie 3D
- 92.481 Brachyterapia guza wewnątrzgałkowego ¹²⁵I
- 92.482 Brachyterapia guza wewnątrzgałkowego ¹⁰⁶Ru

Dodatkowo rozporządzenie wskazuje procedury z zakresu radioterapii, które są udzielana po spełnieniu dodatkowych warunków ich realizacji, takie jak: teleradioterapia standardowa, paliatywna oraz radykalna 2D i 3D, teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu mikroźródeł (OMSCMR), teleradioterapia niekoplanarna, bramkowana i z modulacją intensywności dawki, brachyterapia z planowaniem standardowym, brachyterapia z planowaniem 3D, brachyterapia guza wewnątrzgałkowego, terapia protonowa nowotworów oka.

Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

wskazuje warunki zawierania i realizacji umów¹¹⁷.

Taryfy świadczeń gwarantowanych określa Agencja Oceny Technologii i Taryfikacji (AOTMiT). Aktualny zakres taryf w radioterapii zawiera Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z obszaru radioterapii chorób nowotworowych¹¹⁸. Na podstawie art. 31lb ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.), ustala się na dzień 12 marca 2021 r. taryfy świadczeń gwarantowanych obejmujących radioterapię chorób nowotworowych, stanowiące załącznik do obwieszczenia.

Taryfy świadczeń gwarantowanych związanych z radioterapią chorób nowotworowych:

ŚWIADCZENIA GWARANTOWANE ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ CHOROÓB NOWOTWOROWYCH W ZAKRESIE BRACHYTERAPII I TELERADIOTERAPII	NAZWA ŚWIADCZENIA JEDNOSTKOWEGO	TARYFA (pkt)
	Brachyterapia 3D „real time” (nowy produkt)	15 316
	Brachyterapia śródtkankowa / śródmaciczna w oparciu o planowanie 3D - aplikacje wielorazowe z podaniem jednej frakcji w trakcie jednej aplikacji (nowy produkt)	20 877
	Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3D - aplikacje jedno-razowe z podaniem wielu frakcji (nowy produkt)	13 001
	Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3D (boost) (nowy produkt)	7 739
	Brachyterapia powierzchniowa oparta na planowaniu 3D (nowy produkt)	9 511
	Brachyterapia wewnątrzprzewodowa oparta na planowaniu 3D w oparciu o CT (nowy produkt)	4 193
	Brachyterapia śródoperacyjna (nowy produkt)	9 557
	Brachyterapia pooperacyjna dopochwowa w oparciu o planowanie 3D (nowy produkt)	4 836
	Brachyterapia oparta o planowanie 2D	4 458
	Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (nowy produkt)	19 768
	Teleradioterapia 3D śródoperacyjna (3D-IORT)	6 114
	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389
	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją (nowy produkt)	2 812
	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana (nowy produkt)	3 551
	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym 2D	7 501
	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym 3D	11 560
	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571
	Powtórne planowanie (nowy produkt statystyczny)	0

źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (dz. U. z 2017 r. poz. 2295, z późn. zm.) Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do średniej wartości 1 punktu rozliczeniowego określonej przez Narodowy Fundusz Zdrowia w umowach o udzielenie świadczeń szpitalnych.

¹¹⁷ Aktualne zarządzenie NFZ 1/2022/DSOZ: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarz%C4%85dzenie-1_2022_DSOZ

¹¹⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swadczen/7330-032021-obwieszczenie-radioterapia-chorob-nowotworowych>

W obwieszczeniu wskazano nowe produkty rozliczeniowe takie jak:

- Brachyterapia 3D „real time” (nowy produkt)
- Brachyterapia śródtkankowa/śródmaciczna w oparciu o planowanie 3D - aplikacje wielorazowe z podaniem jednej frakcji w trakcie jednej aplikacji (nowy produkt)
- Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3D - aplikacje jednorazowe z podaniem wielu frakcji (nowy produkt)
- Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3d (boost) (nowy produkt)
- Brachyterapia powierzchniowa oparta na planowaniu 3D (nowy produkt)
- Brachyterapia wewnątrzprzewodowa oparta na planowaniu 3D w oparciu o CT (nowy produkt)
- Brachyterapia śródoperacyjna (nowy produkt)
- Brachyterapia pooperacyjna dopochwowa w oparciu o planowanie 3D (nowy produkt)
- Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (nowy produkt)
- Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją (nowy produkt)

W 2021 trwał proces konsultacji projektu zmiany rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla jednostek ochrony zdrowia prowadzących działalność związaną z narażeniem w celach medycznych, polegającą na udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu radioterapii i leczenia za pomocą produktów radiofarmaceutycznych. Proces ten został zainicjowany ze względu na fakt, że obowiązujące do tej pory przepisy dotyczące wyposażenia zakładów radioterapii nie były aktualizowane przez wiele lat i mogły nie odpowiadać aktualnym warunkom sprzętowym i wskazaniom do stosowania poszczególnych technik radioterapii, w celu zapewnienia kompleksowego dostępu do napromieniania zmian nowotworowych. Projekt rozporządzenia zmierzał w kierunku uproszczenia minimalnych warunków dla zakładów radioterapii i umożliwienia m.in. zakładom posiadającym wyłącznie innowacyjne technologie. Obecnie, jak informuje Ministerstwo Zdrowia trwa weryfikacja warunków wymaganych dla świadczeń gwarantowanych dla jednostek prowadzących działalność w zakresie radioterapii.

W Polsce wymiana aparatów do radioterapii oraz zakup nowych jest finansowana ze środków publicznych, przede wszystkim w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (obecnie Narodowa Strategia Onkologiczna), środków samorządowych, funduszy europejskich. Zakup sprzętu finansują także same szpitale.

Widoczne są pewne ograniczenia w procedurach konkursowych ogłaszanych w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej w przeciągu ostatnich 3 lat, polegające na wykluczeniu z zakresu technologii, które mogą być dofinansowane m.in. radioterapii śródoperacyjnej, czy noży gamma i noży cybernetycznych¹¹⁹. Wymiana przestarzałych akceleratorów oraz doposażenie w systemy planowania jest realizowana systematycznie.

¹¹⁹ Ogłoszenie konkursowe Doposażenie zakładów radioterapii – wymiana akceleratorów, z 4 lutego i 23 marca 2021 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/doposazenie-zakladow-radioterapii--wymiana-akceleratorow>

Obecnie jako dodatkowe źródło doposażenia zakładów radioterapii wskazuje się fundusz medyczny, Krajowy Plan Odbudowy oraz środki unijne z obszaru Infrastruktura i Środowisko oraz polityki spójności (na unowocześnienie bazy aparaturowej, zakup akceleratorów do radioterapii wyłącznie jeśli mapa potrzeb przewiduje braki w tym zakresie w danym regionie).

Jak wskazują wyniki analizy refundacji świadczeń w zakresie radioterapii przeprowadzone w ramach projektu ESTRO-HERO¹²⁰ realny zwrot poniesionych kosztów przez ośrodki medyczne jest kluczowym czynnikiem przy określaniu zasobów w celu zapewnienia jakości, wydajności i dostępu do określonych interwencji w zakresie opieki zdrowotnej. Badanie oceniało systemy refundacji radioterapii finansowane ze środków publicznych w Europie, skupiając się na globalnej strukturze systemu refundacji, zakresie i poziomie pokrycia dla typowych wskazań w tym zakresie. Większość krajów ma system finansowania budżetowego lub „fee for service” (płatność za usługę). Ważną obserwacją była zmienność, zarówno w odniesieniu do elementów leczenia dostępnego w refundacji oraz wycen określonych technik napromieniania i zakresu wskazań. Roczne wydatki na radioterapię, w tym inwestycje kapitałowe, dostępne w 12 krajach, stanowiły od 4,3% do 12,3% (średnio 7,8%) budżetu na leczenie onkologiczne. Chociaż radioterapia jest zasadniczym filarem multidyscyplinarnej onkologii ma skromny udział w całkowitych kosztach opieki onkologicznej. Autorzy raportu zdecydowanie opowiadają się za tym, aby towarzystwa naukowe i decydenci w całej Europie omawiali nowe strategie refundacji, które łączą elastyczność z zachętami do poprawy produktywności i jakości świadczeń, umożliwiając w ten sposób specjalistom radioterapii onkologicznej nadążanie za zmieniającym się standardem leczenia i wytycznymi na podstawie dowodów naukowych.

Również w Polsce pojawiają się głosy ze strony świadczeniodawców o potrzebie realnej wyceny procedur medycznych uwzględniającej rzeczywiste koszty ponoszone przez ośrodki oraz poszerzenie zakresu kontraktowania m.in. dot. radioterapii śródoperacyjnej dla większej liczby placówek w kraju.

Eksperci IPAAC¹²¹ w swoich opracowaniach potwierdzają, że istnieje duża zmienność kwot zwrotu kosztów za tę samą technikę w różnych krajach europejskich. Podobnie brak jest konkretnych rozwiązań dotyczących finansowania, które wspierałyby nowe metody napromieniania, które poprawiają funkcjonowanie i jakość życia pacjentów.

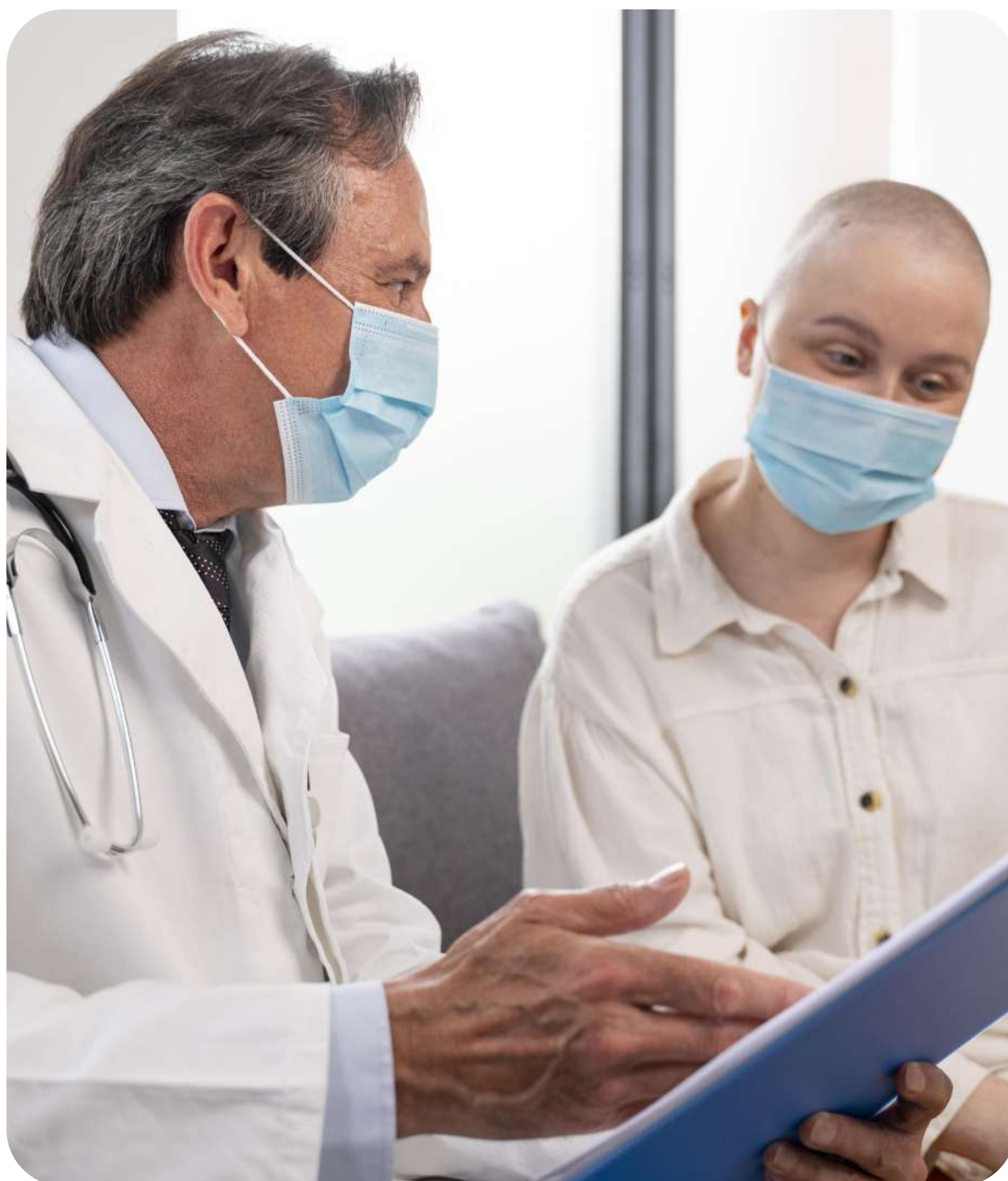
Rekomendowane przez IPAAC zasady przy (prze)projektowaniu modelu refundacji dla lokalnych terapii onkologicznych:

- Wsparcie dla opieki opartej na dowodach naukowych,
- Poparcie dla innowacji związanych ze znaczącymi korzyściami w zakresie wyników klinicznych,
- Uznanie wartości rozwoju naukowego lekarzy i multidyscyplinarnego podejścia do leczenia,

¹²⁰ Yolande Lievens, Noémie Defourny, Julieta Corral, Chiara Gasparotto, Prof Cai Grau, Prof Josep Maria Borras, PhD et al., How public health services pay for radiotherapy in Europe: an ESTRO-HERO analysis of reimbursement, The Lancet, 2020, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30794-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30794-6)

¹²¹ Josep M Borras and Yolande Lievens. Etc al., Tackling reimbursement for radiation oncology and cancer surgery: challenges and options, 2020, IPAAC <https://www.ipaac.eu/res/file/outputs/wp8/reimbursement-radiation-oncology-cancer-surgery.pdf>

- Wsparcie jakości opieki i zmniejszenie zmienności niezwiązanej z klinicznymi aspektami opieki,
- Unikanie niedostatecznego i nadmiernego świadczenia usług medycznych,
- Wsparcie centralizacji opieki onkologicznej w oparciu o poprawę wyników,
- Promowanie efektywności,
- Refundacja oparta na rzeczywistych kosztach,
- Umiejętność dostosowania się do dynamicznych zmian w podejściu terapeutycznym,
- Przejrzystość i jasność procedur.





www.tosieleczy.pl