

APPENDIX

Intraoperativ strålbehandling (IORT) – en kritisk litteraturgenomgång

Sammanfattning och konklusioner

Intraoperativ strålbehandling (IORT) har utvecklats som en lokoregional behandlingsmetod med speciellt fokus på tumörer med en hög risk för lokalt återfall. Metoden innebär att tumör och/eller tumörbärande organ friläggs under det operativa ingreppet och därefter bestrålas med hög engångsdos. Tekniken är komplex, fordrar speciella tekniska och lokalmässiga arrangemang och är beroende av ett nära samarbete mellan olika specialiteter. Metoden är under ständig utveckling men under de två första decennierna var fokus mera inställt på dess tekniska genomförande och i mindre grad på att fastställa det verkliga värdet av denna teknik i behandlingen av cancerpatienter. Det saknas fortfarande i stort sett helt prospektiva randomiserade studier inom området. Detta förvånar i och för sig inte med tanke på komplexiteten av behandlingen och de ständiga tekniska förändringarna. Kontrollerade studier med IORT är dock nödvändiga för att i framtiden kunna integrera denna multimodala terapi i behandlingen av cancerpatienter. [26].

En kritisk litteraturgenomgång

IORT beskrevs först under 1970-talet och då initialt från flera japanska centra. Under 1980-talet startade ett flertal europeiska institutioner verksamhet med IORT. Under de senaste två årtiondena har ett antal rapporter publicerats i litteraturen, dock nästan uteslutande från icke-

randomiserade behandlingsserier och med användande av olika tekniker [4,14].

IORT representerar, i avsaknad av kontrollerade kliniska prövningar, ett sant dilemma i utvecklingen av nya behandlingsmetoder. Tekniken är komplex och patientpopulationen utgör en blandning av kliniska problem orsakade av lokal tumörväxt. Många patienter, som varit kandidater till IORT baserat på en noggrann preoperativ utredning med sofistikerade radiologiska utredningar, befinner sig ändå ha en spridd sjukdom vid kirurgi. Självfallet kan IORT ge en förbättrad lokal kontroll i denna situation, men det verkliga värdet av metoden kommer aldrig att kunna fastställas.

De vanligaste biverkningarna av IORT är perifer neuropati (nervpåverkan) och lokal nekros (vävnadssönderfall) [10,11].

Fler grupper har presenterat lovande och likartade resultat inom ramen för fas II studier vid en rad olika tumörformer där lokalt avancerad tumörväxt är den stora kliniska utmaningen. Dessa tumörtyper inkluderar rektalcancer [7,12,13,24], cervixcancer [8,17], ventrikelcancer [2], lungcancer [3], blåscancer [9], sarkom [5], bröstcancer [18], hjärntumörer [1] samt pankreascancer [6,23].

När det gäller randomiserade studier initierade National Cancer Institute (NCI) i USA tre olika prövningar under 1980-talet. Dessa prövningar inkluderade resektabel och icke-resektabel bukspottkörtelcancer; resektabel magsäckscancer och resektabla retroperitoneala (belägen i bakre delen av bukhålan) sarkom. Alla tre studierna inkluderade ett litet antal patienter (<100 per studie) med heterogen stadiefördelning och olikheter i behandling, vilket resulterade i att ännu färre patienter blev

möjliga att utvärdera med avseende på den primära frågeställningen lokal tumörkontroll [20,21,22].

Förutom dessa tidiga försök att utvärdera IORT på ett kontrollerat sätt har ytterligare två randomiserade studier initierats. Dessa är genomförda i Europa och båda undersöker värdet av IORT som adjuvant behandling efter kurativt avlägsnande av magsäckscancer. Ingen av dessa studier har publicerat mogna data [16,19].

Under år 2002 har ett par intressanta studier med IORT vid bröstcancer publicerats. Vid centra i England och Italien har man startat studier där IORT har ersatt konventionell extern strålbehandling vid bröstbevarande kirurgi. Redovisade fas II data talar för att tekniken går väl att genomföra med god kosmetik och utan allvarliga biverkningar. Randomiserade studier har startat med målsättningen att se om en preoperativ behandling kan ersätta en lång postoperativ extern strålbehandling. När dessa studier sina primära mål har detta självfallet en mycket stor betydelse, inte minst ekonomiskt, för den moderna bröstcancerbehandlingen.

Referenser (IORT):

1. Aitken DR, Hopkins J, Archambeau JO et al. Intraoperative radiotherapy in the treatment of neuroblastoma: report of a pilot study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2; 343-50.
2. Calvo FA, Aristu JJ, Azinovic I et al. Intraoperative and external radiotherapy in resected gastric cancer: final report of a phase II trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24; 729-36.
3. Calvo FA, Aristu JJ, Morneo M et al. Intraoperative radiotherapy for lung cancer. In: *Progress and perspectives in the treatment of lung cancer*. Van Houtte P, Klaslarsky J, Rocmans (eds). Heidelberg: Springer Verlag 1999; 173-82.
4. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. Intraoperative radiotherapy: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eur J Surg Onc* 2000a.; 26 (Suppl A): S1-S4.
5. Calvo FA, Sierrasesumaga L, Willich N et al. IORT for bone sarcomas. IN: *Intraoperative irradiation. Techniques and Results*. Gundersen LL, Willet CG, Harrison LB and Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 2000b;1, 379-95.
6. Coquard R, Ayzac L, Gilly FN et al. Intraoperative radiotherapy in resectable pancreatic cancer: feasibility and results. *Radiother Oncol* 1997; 44; 271-5.
7. Eble MJ, Lehnert Th, Herfarth LH et al. IORT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multimodality treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 200-3.
8. Gerard JP, Dargent D, Randrant JY et al. Preoperative radiotherapy and IORT with radical surgery for uterine cervix carcinoma stage IIIB. *Rev Med Univ Navarra* 1997a; 48; 89-96.
9. Gerard JP, Hulcwicz G, Salch M et al. Pilot study of IORT for bladder carcinoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997b; 31; 250-2.
10. Gillette EL, Gillette SM, Powers BF. Studies at Colorado State University of normal tissue tolerance of Beagles to IOERT, EBRT or the combination. IN: *Intraoperative irradiation. Techniques and Results*. Gundersen LL, Willet CG, Harrison LB and Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 2000;147-64.
11. Gillette EL, Powers BE, Gillette SM et al. Peripheral nerve tolerance: experimental and clinical. IN: *Intraoperative irradiation. Techniques and Results*. Gundersen LL, Willet CG, Harrison LB and Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 2000;165-174.
12. Gunderson LL, Nagorney DM, Martenson JA et al. External beams plus intraoperative irradiation for gastrointestinal cancers. *World J Surg* 1995; 19; 191-7.

13. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37;601-14.
14. Gunderson LL, Calvo FA, Willet CG et al. General rationale and historical perspective of intraoperative radiation. IN: *Intraoperative irradiation. Techniques and Results*. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB and Calvo FA (eds). Totowa: Humana Press, 2000;1-2 4.
15. Intra M, Gatti G, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Zurrida S, Fransson A, Ciocca M, Orecchia R, Veronesi U. Surgical technique of intraoperative radiotherapy in conservative treatment of limited-staged breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137 (6): 737-40.
16. Krämling HJ, Wikich N, Cramer C et al. Intermediate results of IORT in the treatment of gastric cancer. 1997. *Rev Med Univ Navarra* 49 (Suppl); 47.
17. Mahe MA, Gerard JP, Dubois JB et al. Intraoperative irradiation therapy in recurrent carcinoma of the uterine cervix; report of the French Intraoperative Group on 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 34; 21-6.
18. Merrick HW, Battle JA, Padgett BJ et al. IORT for early breast cancer: a report on long-term results. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31; 126-30.
19. Santoro F, Garofalo A, Mulieri M et al. La radioterapia intraoperatoria nel carcinoma dello stomaco. *Chirurgia* 1991, 4, (Suppl); 107,11.
20. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Ann J Surg*, 1993a; 165, 178-86.
21. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized clinical trial. *Arch Surg* 1993b, 128;402-10.
22. Sindelar WF, Kinsella TJ, Tepper JE et al. National Cancer Institute randomized trial of intraoperative radiotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41:2.
23. Staley CA, Lee JF, Cleary KA et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for carcinoma of the head of the pancreas. *Ann Surg* 1996; 171:118-25.
24. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM et al. Intraoperative radiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995; 75; 939-52.
25. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Morgan S, D'Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(4): 447-54.

26. Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM et al. Intraoperative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer: a need for randomized studies. *Eur J Cancer* 2000; 36; 868-74.