

Vloga dopolnilnega obsevanja pri zdravljenju raka materničnega telesa

Barbara Šegedin

Glede na stadij bolezni, stopnjo diferenciacije, globino invazije v miometriju in prisotnost limfovaskularne invazije lahko bolnice po operaciji razdelimo v štiri rizične skupine. (Tabela 1.) Poleg omenjenih rizičnih dejavnikov so v literaturi kot rizični dejavniki opisani tudi vraščanje v spodnji segment maternice, starost nad 60 let in pozitivna peritonealna citologija.

Tabela 1. Razvrstitev v rizične skupine

Rizična skupina	Opis
Nizko rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 1–2, globina invazije < 50 %, brez LVI
Srednje rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 1–2, globina invazije ≥ 50 %, brez LVI
Visoko-srednje rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 3, globina invazije < 50 %, ne glede na LVI Stadij I, endometrioidni karcinom G 1–2, LVSI, ne glede na globino invazije
Visoko rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 3, globina invazije ≥ 50 %, ne glede na LVI Stadij II Stadij III, endometrioidni karcinom, brez ostanka Ne-endometrioidne histologije

LVI – limfovaskularna invazija, G - gradus

Najpogostejše mesto ponovitve bolezni pri lokaliziranem raku materničnega telesa je kupola vagine. Verjetnost lokalne ponovitve po operaciji brez pooperativnega zdravljenja je pri nizkorizičnih bolnicah < 5 %, pri srednje in visoko-srednje rizičnih bolnicah 5–30 %, bolnice v visoko rizični skupini pa so ogrožene tako zaradi lokalne kot tudi sistemske ponovitve bolezni.¹ Glede na uvrstitev v eno od rizičnih skupin se po operaciji pri posamezni bolnici

lahko odločimo za dopolnilno intravaginalno brahiradioterapijo, teleradioterapijo z ali brez intravaginalne brahiradioterapije ali zgolj za spremljanje.

Nizko, srednje in visoko-srednje rizične bolnice

V zadnjih treh desetletjih so bile opravljene številne raziskave učinkovitosti dopolnilnega zdravljenja po operaciji raka materničnega telesa predvsem za bolnice v srednje in visoko-srednje rizični skupini, vendar doslej brez zanesljivih dokazov o tem, ali dopolnilno zdravljenje izboljša celokupno preživetje. Kriteriji za vključitev v raziskave so bili zelo heterogeni, različne so bile tudi zahteve po opravljeni limadenektomiji. Že v raziskavi Aaldersa in sodelavcev (1980) so imele bolnice po teleradioterapiji manj lokoregionalnih ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami brez dopolnilnega zdravljenja (2 % : 7 %, $p = 0,01$), vendar brez vpliva na celokupno preživetje.² V raziskavi PORTEC-1 (2000) so primerjali dopolnilno obsevanje in spremljanje po operaciji in ugotovili, da obsevanje sicer pomembno zmanjša verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni (4 % : 14 %, $p < 0.001$), ne vpliva pa na celokupno preživetje bolnic.³ Enaki so bili tudi rezultati raziskave ASTEC/EN.5 (2009), v kateri je bilo celokupno preživetje in bolezensko specifično preživetje enako pri bolnicah brez dopolnilnega obsevanja.⁴ Verjetnost kasnih zapletov katerekoli stopnje je značilno večja pri obsevanih bolnicah (26 % : 4 %), kasni zapleti 3. in 4. stopnje pa so bili tudi pri teh bolnicah redki (3 %).³ Sledila je raziskava PORTEC-2 (2010), v kateri so primerjali učinkovitost dopolnilne teleradioterapije in intravaginalne brahiradioterapije. Celokupno preživetje in 5-letna lokalna kontrola sta bili primerljivi v obeh rokah z incidenco ponovitev v kupoli nožnice 1,6 % v brahiradioterapevski in 1,8 % v teleradioterapevski roki.⁵ Kvaliteta življenja je bila boljša po zdravljenju z intravaginalno brahiradioterapijo, in sicer z manjšo verjetnostjo kronične proktoenteritične simptomatike.⁶

Zaradi nizke verjetnosti ponovitve bolezni dopolnilno zdravljenje pri bolnicah uvrščenih v nizkorizično skupino ni indicirano. Pri bolnicah uvrščenih v srednje rizično skupino ter bolnicah iz visoko-srednje rizične skupine z negativnimi bezgavkami je verjetnost lokalne ponovitve bolezni po zdravljenju z intravaginalno brahiradioterapijo enaka kot po teleradioterapiji z manjšo verjetnostjo poznejših posledic. Pri bolnicah mlajših od 60 let uvrščenih v ti dve skupini v poštev pride tudi zgolj spremljanje po operativnem zdravljenju.

Če limfadenektomija ni bila opravljena, pri bolnicah v visoko-srednje rizični skupini brez limfovaskularne invazije (LVI) zadostuje dopolnilna intravaginalna brahiradioterapija, pri bolnicah z LVI ter pri visokorizičnih bolnicah stadija I in II pa je priporočena teleradioterapija z ali brez intravaginalne brahiradioterapije.

Napredovala bolezen, visoko rizične bolnice

Pri bolnicah z lokoregionalno napredovalo boleznijo in bolnicah z neugodnimi histološkimi tipi je verjetnost ponovitve bolezni po operaciji visoka. V pooperativnem zdravljenju se pri tej skupini bolnic vse bolj uveljavlja sistemska kemoterapija, saj so v zadnjih letih objavljene randomizirane raziskave in metaanalize pokazale dobrobit sistemske kemoterapije v primerjavi z obsevanjem. Bolnice z boleznijo FIGO stadija III in IV, ki so bile zdravljenje s pooperativno sistemsko kemoterapijo, so imele boljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljenje le z obsevanjem. (HR 0,75 oz. 0,74, 95 % CI).⁷

V retrospektivni multicentrični analizi, ki je primerjala rezultate pooperativnega zdravljenja samo z obsevanjem ali s sistemsko kemoterapijo s kombinacijo obeh zdravljenj pri bolnicah stadija FIGO IIIC, so dokazali večjo verjetnost ponovitve bolezni (HR 2,2, 95 % CI) in smrti (HR 4,0, 95 % CI) pri bolnicah zdravljenih s sistemsko kemoterapijo v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s kemo- in radioterapijo, medtem ko je bilo preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje v skupini bolnic zdravljenih z dopolnilnim obsevanjem primerljivo (HR 1,0 oz HR 1,1).⁸ Računamo lahko, da bomo odgovor na vprašanje o optimalni izbiri pooperativnega zdravljenja teh bolnic dobili z rezultati trenutno potekajočih randomiziranih raziskav PORTEC-3 in GOG 258, ki primerjata kombinacijo pooperativnega obsevanja in sistemske kemoterapije z obsevanjem (PORTEC-3) in s kemoterapijo (GOG 258). Trenutno poteka tudi randomizirana raziskava, ki vključuje visoko rizične bolnice stadijev FIGO I in II s pooperativno teleradioterapijo z ali brez intravaginalne brahiradioterapije ter z intravaginalno brahiradioterapijo in sistemsko kemoterapijo, ki nam bo dala odgovore o optimalnem zdravljenju v tej skupini bolnic.

Po limfadenektomiji pri visokorizičnih bolnicah stadija I ter bolnicah stadija II G 1–2 brez LVI v poštev pride intravaginalna brahiradioterapija ali teleradioterapija z manjšimi polji, pri bolnicah stadija II z LVI ali G3 ter bolnicah stadija III pa teleradioterapija z ali brez intravaginalne brahiradioterapije.

Jasnih dokazov o dobrobiti pooperativnega obsevanja pri bolnicah z makroskopskim ostankom po operaciji ni. Pri bolnicah v dobrem stanju zmogljivosti se lahko odločimo za teleradioterapijo z dodatkom doze na mesto ostanka, če je le-to intraoperativno označeno z radiopačnimi sponkami.

Pooperativna teleradioterapija poteka na podlagi vrisovanja tarčnih volumnov in planiranja obsevanja na CT posnetkih. Bolnice so obsevane s tehniko intenzitetno modulirajoče radioterapije (*angl. intensity modulated radiotherapy – IMRT*) ali volumetrično modulirajoče ločne radioterapije (*angl. volumetric modulated arch therapy*) z dnevno slikovno vodenim obsevanjem (*angl. image guided radiotherapy – IGRT*). Pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami zgornji nivo obsevalnega polja določimo glede na lokacijo prizadetih bezgavk. V primeru zjetosti bezgavk v paraaortnem področju ali ob skupnem iliakalnem žilju v obsevalno polje praviloma vključimo tudi paraaortne bezgavke. Ob pooperativni brahiradioterapiji v nožnico vstavimo vaginalni vložek ustreznega premera, ki se tesno prilega steni nožnice. Obsevanje poteka s tehniko visoke hitrosti doze (*angl. high dose rate – HDR*) na podlagi šablonskih planov.

Zaključek

Pri bolnicah z rakom materničnega telesa z majhno verjetnostjo ponovitve bolezni je verjetnost ozdravitve s kirurškim zdravljenjem velika. Pri bolnicah v srednje rizični in visoko-srednje rizični skupini z dopolnilnim obsevanjem dosežemo boljšo lokalno kontrolo, ne izboljšamo pa celokupnega preživetja. Za bolnice z veliko verjetnostjo ponovitve bolezni verjetno optimalno zdravljenje predstavlja kombinacija obsevanja in sistemske kemoterapije, dokončen odgovor bomo dobili z rezultati randomiziranih raziskav, ki so v teku.

Literatura

1. Eifel PJ. The value of pelvic radiation therapy after hysterectomy for early endometrial cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(10):990-999. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367856>.
2. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980;56(4):419-427.
3. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: mul-

ticentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-1411. doi:10.1016/S0140-6736(00)02139-5.

4. Blake P, Swart A, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:137-146. doi:10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
5. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-823. doi:10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
6. Nout RA, Putter H, J??rgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1638-1648. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.014.
7. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes A, Lawrie T. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(5).
8. Secord A, Geller M, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage III endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):65.