

Dopolnilno obsevanje po operaciji raka zunanjega spolovila

Barbara Šegedin

Uvod

Namen pooperativnega (dopolnilnega) obsevanja je zmanjšanje verjetnosti lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni, podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni in celokupnega preživetja. Dokazov za učinkovitost obsevanja po operaciji raka zunanjega spolovila ni veliko, večinoma gre za dokaze nivoja C ali D iz manjših, retrospektivnih in observacijskih raziskav.

Obsevamo lahko ležišče tumorja in/ali dimeljske ter medenične bezgavčne lože. Poleg pozitivnega in bližnjega resekcijskega roba so rizični dejavniki za ponovitev bolezni tudi velikost tumorja, globina invazije in difuzni tip tumorske invazije. Obsevanje bezgavčnih lož je indicirano v primeru patoloških bezgavk v ingvinalnih regijah. Samostojni napovedni dejavnik za celokupno preživetje in regionalno ponovitev bolezni je ekstrakapsularna ekstenzija.

Bližnji ali pozitiven resekcijski rob

V observacijski raziskavi rizičnih dejavnikov za ponovitev bolezni po operaciji raka zunanjega spolovila se je kot pomemben napovedni dejavnik izkazal resekcijski rob ≥ 8 mm. Pri nobeni od bolnic z resekcijskim robom ≥ 8 mm ni prišlo do lokalne ponovitve bolezni, medtem ko je v skupini bolnic z robom < 8 mm do ponovitve prišlo pri

48 % bolnic. Rezultati pred kratkim objavljene retrospektivne raziskave AGO-CaRE-1 vpliva oddaljenosti tumorja vsaj 8 mm od resekcijskega roba na verjetnost lokalne ponovitve niso potrdili. Retrospektivna analiza 257 bolnic je pokazala boljše 5-letno celokupno preživetje pri bolnicah z negativnim resekcijskim robom v primerjavi z bolnicami s pozitivnim ali bližnjim (≤ 10 mm) resekcijskim robom (66,1 % : 49,2 %, $p=0,005$). Pooperativno obsevanje ležišča tumorja je pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim resekcijskim robom izboljšalo 5-letno celokupno preživetje z 29 % na 67,6 % ($p < 0,0001$), s čimer se je preživetje teh bolnic izenačilo s preživetjem bolnic z negativnim resekcijskim robom. V drugi retrospektivni raziskavi je pooperativno obsevanje zmanjšalo verjetnost lokalne ponovitve pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim (< 8 mm) resekcijskim robom z 58 % na 16 % ($p=0,0048$ oz $0,036$), kar pa se ni odrazilo v izboljšanju celokupnega preživetja. V retrospektivni analizi operiranih bolnic so Viswanathanova in sodelavci ugotovili bližnji resekcijski rob (< 10 mm) pri 56 %, pozitivni rob pa pri 10 % bolnic. V 4 letih po zdravljenju je bilo brez lokalne ponovitve bolezni 82 %, 63 % oziroma 37 % bolnic z negativnim, bližnjim in pozitivnim resekcijskim robom. Pri bolnicah z bližnjim in pozitivnim robom je obsevanje z dozo ≥ 56 Gy, pomembno zmanjšalo verjetnost ponovitve bolezni v ležišču tumorja. Največjo verjetnost ponovitve bolezni so imele bolnice z resekcijskim robom < 5 mm.

Obsevanje bezgavčnih lož

Pri bolnicah s klinično negativnimi dimeljskimi bezgavkami je, pri preprečitvi regionalne ponovitve bolezni, operacija (limfadenektomija) z dopolnilnim obsevanjem v primeru pozitivnih bezgavk bolj učinkovita, kot obsevanje ingvinalnih bezgavčnih lož. Edina randomizirana raziskava, ki je primerjala oba načina zdravljenja, je bila predčasno zaključena zaradi velikega števila ponovitev bolezni po obsevanju v primerjavi z operativnim zdravljenjem (18,5 % : 0 %). Pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami po vulvektomiji in ingvinalni limfadenektomiji, je obsevanje medeničnih bezgavk učinkovitejše zdravljenje kot njihova odstranitev. V randomizirani raziskavi GOG-37 je bilo po operaciji več regionalnih ponovitev bolezni (23,6 % : 5,1 %), celokupno preživetje je bilo slabše (54 % : 68 %) v primerjavi z obsevanimi bolnicami.

Nedvoumna dobrobit obsevanja je bila dokazana za bolnice z dvema ali več pozitivnima ingvinalnima bezgavkama, medtem ko obsevanje bolnic z le eno pozitivno bezgavko ostaja nedorečeno. V randomizirani raziskavi GOG-37 je bila dobrobit obsevanja medeničnih bezgavk pri celokupnem preživetju najbolj izražena pri bolnicah z ≥ 2 pozitivnima ingvinalnima bezgavkama in pri bolnicah s fiksiranimi ingvinalnimi bezgavkami. Tudi po dolgotrajnem sledenju (mediano sledenje 74 mesecev), je razlika v celokupnem preživetju in preživetju brez napredovanja bolezni ostala statistično značilna. V AGO-CaRE raziskavi je pooperativno obsevanje pri bolnicah z dvema ali tremi pozitivnimi bezgavkami značilno izboljšalo preživetje brez napredovanja

bolezni, medtem ko pri bolnicah z eno ali več kot tremi pozitivnimi bezgavkami razlika ni bila statistično značilna.

Več retrospektivnih raziskav ni pokazalo izboljšanja preživetja brez ponovitve bolezni in bolezensko specifičnega preživetja po obsevanju bolnic z eno pozitivno bezgavko. Nasprotno pa je SEER raziskava pokazala izboljšanje 5-letnega bolezensko specifičnega preživetja po dopolnilnem obsevanju tudi pri bolnicah z eno pozitivno bezgavko. Pri bolnicah z večjim številom odstranjenih bezgavk dopolnilno obsevanje ni vplivalo na izboljšanje preživetja.

Obsevalno polje

V obsevalno polje glede na patohistološki izvid vključimo ležišče tumorja, ki mu v primeru bližnjega (< 5 mm)/pozitivnega resekcijskega roba dodamo do 2 cm varnostnega roba (Gaffney et al., 2016). Pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami v obsevalno polje vključimo ingvinofemoralne in medenične bezgavčne lože do višine razcepišča iliakalnega žilja.

Sočasna kemoterapija

Podatkov o sočasni kemoterapiji pri obsevanju raka zunanjega spolovila je malo, zato odločitev o dodatku citostatikov ob obsevanju temelji na rezultatih raziskav o obsevanju drugih ploščatoceličnih rakov (npr. rak materničnega vratu – RMV), kjer je v randomiziranih raziskavah in metaanalizah dokazana dobrobit tovrstnega zdravljenja. Na področju raka zunanjega spolovila je objavljena le ena večja retrospektivna raziskava, ki je primerjala dodatek kemoterapije s

pooperativnim obsevanjem pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami. Sočasna kemoterapija je v primerjavi z obsevanjem podaljšala preživetje in zmanjšala riziko za smrt (44 mesecev: 29,7 mesecev, $p=0,001$, $HR=0,62$, 95 % CI, $p < 0,001$).

Zaključek

Pooperativno obsevanje ležišča tumorja je indicirano pri bolnicah s pozitivnim resekcijskim robom, pri katerih ponovna ekscizija ni mogoča. Jasnega soglasja o primernem resekcijskem robu ni, zato je odločanje o dopolnilnem obsevanju pri bolnicah z bližnjim robom individualno, upošteva ostale lokalne rizične dejavnike. Obsevanje je indicirano tudi pri ≥ 2 pozitivnih bezgavkah in ekstrakapsularni ekstenziji. Pri bolnicah z eno pozitivno bezgavko se o dopolnilnem obsevanju odločamo individualno. Glede na dokaze z drugih lokalizacij (RMV, rak glave in vratu, analni kanal), se lahko odločimo za sočasno kemoterapijo.

Literatura:

1. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. 2008. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), 5802–12. <http://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4368>
2. Faul, C. M., Mirmow, D., Huang, Q., Gerszten, K., Day, R., & Jones, M. W. (1997). Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 38, 381–9.
3. Fons, G., Groenen, S. M. A., Oonk, M. H. M., Ansink, A. C., van der Zee, A. G.

- J., Burger, M. P. M., van der Velden, J. (2009). Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecologic Oncology*, 114(2), 343–345.
4. Gaffney, D. K., King, B., Viswanathan, A. N., Barkati, M., Beriwal, S., Eifel, P., Bosch, W. (2016). Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(4), 1191–1200.
 5. Gill, B. S., Bernard, M. E., Lin, J. F., Balasubramani, G. K., Rajagopalan, M. S., Sukumvanich, P., Beriwal, S. (2015). Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecologic Oncology*, 137(3), 365–372.
 6. Heaps, J. M., Fu, Y. S., Montz, F. J., Hacker, N. F., & Berek, J. S. (1990). Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*, 38(3), 309–14.
 7. Homesley, H. D., Bundy, B. N., Sedlis, a, & Adcock, L. (1986). Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstetrics and Gynecology*, 68(6), 733–740.
 8. Ignatov, T., Eggemann, H., Burger, E., Costa, S. D., & Ignatov, A. (2016). Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 489–495.
 9. Kunos, C., Simpkins, S., Gibbons, H., Tian, C., in Homesley, H. (2009). Radiation Therapy Compared With Pelvic Node Resection for Node-Positive Vulvar Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 114(3), 537–546.
 10. Luchini, C., Nottegar, A., Solmi, M., Sergi, G., Manzato, E., Capelli, P., et al. (2016). Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*, 25(1), 60–65.
 11. Mahner, S., Jueckstock, J., Hilpert, F., Neuser, P., Harter, P., De Gregorio, N., et al. (2015). Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: The AGO-CaRE-1 study. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(3).
 12. Parthasarathy, A., Cheung, M. K., Osann, K., Husain, A., Teng, N. N., Berek, J.

- S., et al. (2006). The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 103(3), 1095–1099.
13. Stehman, F. B., Bundy, B. N., Thomas, G., Varia, M., Okagaki, T., Roberts, et al. (1992). Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 24(2), 389–396.
14. van der Zee, A. G. J., & Oonk, M. (2017). *ESGO VULVAR CANCER RECOMMENDATIONS - Complete report*.
15. Viswanathan, A. N., Pinto, A. P., Schultz, D., Berkowitz, R., in Crum, C. P. (2013). Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 130(3), 545–549.