

Vloga radioterapije

Miha Toplak

Povzetek

Standardno lokalno zdravljenje bolnic z leiomiosarkomom (LMS), endometrijskim stromalnim sarkomom (ESS) in nediferenciranim sarkomom uterusa (NSU) brez metastaz je totalna histerektomija v bloku s tumorjem. Ni zanesljivih dokazov o dobrobiti dopolnilnega obsevanja, odločitev o obsevanju je potrebno sprejeti na multidisciplinarnem konziliju, v izbranih primerih prihaja v poštev obsevanje po operaciji, upoštevajoč dejavnike tveganja. Obsevanje ima pomembno vlogo pri obravnavi oddaljenih zasevkov ter lahko izboljša kvaliteto življenja pri bolnicah z napredovalo ali neresektabilno boleznijo.

Uvod

Sarkomi maternice so redka in heterogena skupina mezenhimskih tumorjev, glavni patohistološki podtipi so leiomiosarkom (LMS), endometrijski stromalni sarkom nizkega gradusa (ESS – nizkega gradusa), endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa (ESS – visokega gradusa) in nediferencirani sarkom uterusa (NSU). Karcinosarkom uvrščamo med epiteljijske tumorje ter ga temu ustrezno obravnavamo (1). Obstoječe smernice sarkome uterusa obravnavajo v širšem kontekstu mehkotkivnih sarkomov ali uterinih neoplazem, nekatere pa so osredotočene na določen podtip uterinih sarkomov, ni natančnih smernic glede same izvedbe sevanja (1-6).

Dopolnilno in pooperativno obsevanje

Prepričljivih dokazov o dobrobiti dopolnilnega obsevanja ni. Obsevanje po operaciji ni priporočeno, lahko je možnost v izbranih primerih glede na mnenje na multidisciplinarnega konzilija, upoštevajoč posebne dejavnike tveganja: lokalni relaps, prizadetost cerviksa, parametrijev, seroze in histologija nediferenciranega sarkoma uterusa (3).

Večino podatkov imamo iz retrospektivnih študij z izjemo dveh prospektivnih randomiziranih študij, ki sta preučevali vlogo obsevanja pri teh bolnicah, obe sta bili omejeni z majhnim številom in s počasnim ter dolgotrajnem vključevanju bolnic (7,8).

Pri leomisarkomu uterusa retrospektivne študije kažejo izboljšanje lokalne kontrole brez vpliva na celokupno preživetje z dopolnilnim obsevanjem (9). Edina prospektivna randomizirana študija, ki je preučevala vpliv dopolnilnega obsevanja je vsebovala 224 bolnic z začetnimi stadiji bolezni (po histoloških podtipih: 99 leomisarkom, 92 karcinosarkom, 30 ESS, 3 ostalo) in ni pokazala izboljšane preživetje bolnic ter preživetja brez ponovitve bolezni, pri vseh bolnicah je dopolnilno obsevanje pripomoglo k lokalni kontroli (40% proti 24%), pri podskupini bolnic z leomisarkomom pa ni bilo izboljšanja lokalne kontrole (24% proti 20%), vredno je omeniti, da so

te bolnice imele celo neznačilno slabše preživetje z obsevanjem (razmerje obetov 0.64, 95% CI = (0.36, 1.14)) (7). Obsevanje v primeru kompletne resekcije pri bolnicah z zgodnjimi stadiji bolezni ni priporočeno.

Pri ESS nizkega gradusa ima dopolnilno obsevanje majhno vlogo saj je incidenca oddaljenih zasevkov višja kot stopnja lokalnih ponovitev. (5) Retrospektivne študije so sicer pokazale boljše lokalno kontrolo po obsevanju, predvsem pri bolnicah s stadijem IB in IIB (10).

ESS visokega gradusa in nediferencirani sarkom uterusa imata visoko stopnjo oddaljenih ponovitev in tudi lokalnih ponovitev ter slabo prognozo (6). V retrospektivni študiji 30 bolnic z nediferenciranim sarkomom uterusa je bilo obsevanje po operaciji edini dejavnik v univariantni analizi, ki je bil koreliran z boljším celokupnim preživetjem in preživetjem brez ponovitve bolezni (11). Prospektivna randomizirana študija, ki je primerjala dopolnilno polikemoterapijo in obsevanje proti dopolnilnemu obsevanju, vključenih je bilo 81 bolnic (19 karcinosarkom, 53 leomisarkom, 9 nediferenciran sarkom), je pokazala boljše preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnicah zdravljenih s kombinacijo polikemoterapije in obsevanja ter neznačilno izboljšanje celokupnega preživetja. V roki s kombiniranim zdravljenem sta bili 2 smrti povezani s toksičnostjo, če so iz analize izvzete bolnice s karcinosarkomom, potem preživetje brez ponovitve bolezni ni bilo več značilno izboljšano (8).

Janih smernic za to redko skupino bolnic glede same izvedbe obsevanja ni, obsevanje je individualizirano. Uporabljamo tako teleradioterapijo kot brahiradioterapijo, oboje lahko samostojno ali v kombinaciji. Teleradioterapija poteka na podlagi vrisovanja tarčnih volumnov in načrtovanja obsevanja na CT posnetkih. Pri načrtovanju obsevanja si lahko pomagamo s predoperativnimi slikovnimi preiskavami ter z MR preiskavo ob pripravi na obsevanje, pogosto je potrebna tudi diskusija primera z operaterjem. Bolnice so večinoma obsevane sodobnimi tehnikami, kot je metoda volumetrično modulirajoče ločne radioterapije (angl. volumetric modulated arch therapy – VMAT) z dnevnim slikovno vodenim obsevanjem (angl. image guided radiotherapy – IGRT). V obsevalno polje vključimo operativno področje ter ležišče tumorja z varnostnim robom, predpisana doza znaša 45 - 50 Gy v 25 - 28 frakcijah, odločimo se lahko za dodatek doze (angl. boost) na področje ležišča tumorja ali kontaminacije do skupne doze 56 - 66 Gy ali v kolikor je še prisoten ostanek bolezni, ki ga lahko natančno določimo, do 56 - 70 Gy, upoštevajoč omejitve zdravih tkiv. Teleradioterapiji lahko priključimo tudi brahiradioterapijo.

Neoadjuvantno in radikalno obsevanje

Nobene od mednarodnih smernic ne navajajo neoadjuvantnega zdravljenja kot možnost obravnave (2). Le ene smernice pa navajajo možnost radikalnega obsevanja v primeru neresektabilne bolezni (4).

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevanje ima pomembno vlogo pri lažšanju simptomov pri bolnicah z lokalno ponovitvijo ali oddaljenih zasevkih ter lahko izboljša kvaliteto življenja pri bolnicah z napredujočo ali neresektabilno boleznijo. Višje doze obsevanja so povezane z boljšim odgovorom ter daljšo lokalno kontrolo. V primeru oligometastatske bolezni ali pri izbranih bolnicah z metastatsko boleznijo je možnost uporabe stereotaktičnega obsevanja (angl. stereotactic body radiation therapy (SBRT)) ali stereotaktične radiokirurgije možganskih metastaz (angl. s stereotactic radiosurgery (SRS)) (12). Sicer pri paliativnem obsevanju pogosto uporabljamo hipofrakcionirane sheme kot so 10 - 12 x 3 Gy, 5 x 4 Gy, 1 x 8 Gy. V kolikor gre za neresektabilno bolezen ter obseg bolezni in stanje bolnice to dopušča lahko poskusimo z obsevanjem do ekvivalenta radikalni dozi.

Literatura

1. Marko N, Blatnik O, Jože P, et al. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv in kosti. *Onkologija : strokovni časopis za zdravnike* [na spletu]. 2018. Vol. 22, no. 2, p. 52–81.
2. Ferioli M., Galuppi A., Perrone A., De Iaco P., Zamagni C., Buwenge M., Morganti A., & Cammelli S. Radiotherapy in uterine sarcoma: a narrative review of international guidelines. *Gynecology And Pelvic Medicine* 2021
3. Gronchi A. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021, Volume 32, Issue 11, 1348 - 1365
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 1.2022. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (Accessed on 10 Oct 2022)
5. Amant F, Floquet A, Friedlander M, et al. Gynecological cancer intergroup consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S67-72.
6. Pautier P, Nam EJ, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S73-7.
7. Reed N.S., Mangioni C., Malmstrom H. et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008; 44: 808-818
8. Pautier P, Floquet A, Gladieff L, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2013;24:1099-104.
9. Mahdavi A, Monk BJ, Ragazzo J, et al. Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1080-1084.

10. Wang W, Sun S, Miao Z, Hou X, Zhang F, Hu K. Adjuvant Radiotherapy Improved Survival in Stage I to II Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Retrospective Study of 152 Cases. *Front Oncol.* 2021 Jan 22;10:608152.
11. Malouf GG, Lhommé C, Duvillard P, et al. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122:57-61.
12. Shah NK, Yegya-Raman N, Jones JA, Shabason JE. Radiation Therapy in Metastatic Soft Tissue Sarcoma: From Palliation to Ablation. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 24;13(19):4775.