

## **Porast incidence debelosti – možnosti ne-kirurškega zdravljenja raka endometrija**

### ***The rising incidence of obesity – non-surgical treatment options for endometrial cancer***

Blaž Grošelj in Barbara Šegedin

#### **Izvleček**

Rak endometrija je v zahodnem svetu najpogostejši ginekološki rak. Debelost je eden glavnih rizičnih faktorjev za razvoj raka endometrija. V zahodnem svetu se incidenca debelosti epidemično strmo povečuje. 10 % bolnic z rakom endometrija je zaradi debelosti oziroma pridruženih boleznih nesposobnih za primarno operativno zdravljenje. Alternativa je zdravljenje z obsevanjem. V članku navajamo nekaj novejših spoznanj s področja obsevanja raka endometrija in dokaze, da je tovrstno zdravljenje lahko enakovredno kirurškemu.

Ključne besede: debelost, rak endometrija, obsevanje

#### **Uvod**

Rak endometrija je poleg raka dojke najbolj pogost ginekološki rak v zahodnem svetu. Debelost, definirana z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m<sup>2</sup>, je eden glavnih rizičnih faktorjev za razvoj raka endometrija, poleg dejavnikov, kot so arterijska hipertenzija, hiperinzulinemija, hiperglikemija in višje vrednosti estrogena v krvi. Ocenjuje se, da ima okrog 70 % ljudi, starejših od 20 let, bodisi prekomerno telesno težo (ITM nad 25 kg/m<sup>2</sup>), bodisi so debeli. V Združenih državah Amerike je tako več kot polovica vseh rakov endometrija posledica prekomerne telesne teže oz. debelosti. Za rak endometrija je znano, da ima najmočnejšo etiološko povezavo z debelostjo med vsemi raki. Za vsakih 5 enot ITM se incidenca raka endometrija poveča za 50 odstotkov. Bolnica z ITM nad 40 kg/m<sup>2</sup> ima 10-krat višjo verjetnost, da bo zbolela za rakom endometrija kot bolnica z normalnim ITM (pod 25 kg/m<sup>2</sup>). V zahodnem svetu se incidenca debelosti epidemično strmo povečuje in z njo tudi incidenca in smrtnost zaradi raka endometrija. Po napovedih naj bi se incidenca raka endometrija do leta 2030 v primerjavi z letom 2010 dvignila za 55 %.

Primarno zdravljenje raka endometrija je kirurško. Glede na dokončne patohistološke podatke lahko sledi dopolnilno zdravljenje s sistemsko terapijo in/ali obsevanjem.

Visok ITM (prekomerna telesna teža in debelost) ne poveča samo verjetnosti za razvoj raka endometrija, ampak je tudi glavni faktor za možne intra in perioperativne zaplete, kot so: srčne aritmije, spalna apneja, akutni srčni dogodki, venske trombembolije. Pri okrog 10 % bolnic z rakom endometrija varna operacija zaradi pridruženih boleznih, povezanih z visokim ITM ni možna – gre za: srčno-žilna obolenja, diabetes, z diabetesom povezane poškodbe mikrocirkulacije in posledična okvara organov, z debelostjo povezane motnje spanja in spalna apneja. Tako ob trenutnih trendih porasta debelosti in raka endometrija v zahodnem svetu

sočasno raste tudi število bolnic, ki zaradi debelosti ali pridruženih bolezni niso primerne kandidatke za primarno kirurško zdravljenje.

### **Zdravljenje z obsevanjem**

Pri bolnicah, ki niso primerne kandidatke za primarno kirurško zdravljenje, v poštev prihaja zdravljenje z obsevanjem, prav tako z namenom ozdravitve. Bolnice zdravimo s kombinacijo zunanjega obsevanja (teleterapija, TRT) in notranjega (brahiterapija, BRT) ali samo z BRT. TRT je pri debelih bolnicah velikokrat zahtevna predvsem zaradi anatomskih omejitev. Zaradi nezanesljivosti nastavitve in dnevnih medfrakcijskih premikov rizičnih organov in tarče, je potreben večji varnostni rob, kar lahko poveča neželene učinke na rizične organe in hkrati zmanjša učinkovitost samega obsevanja. Omejitev pri obsevanju bolnic z visoko težo je tudi omejitev v nosilnosti mize na CT/MR simulatorju in obsevalnem aparatu.

Glede na raziskave, najboljšo lokoregionalno kontrolo in dolgoročne izide zdravljenja dosežemo s kombinacijo TRT in BRT, medtem ko intrakavitarna BRT sama dosega zadovoljive rezultate pri zgodnjem stadiju bolezni brez invazije v bezgavke in brez dokazov za invazijo v globljo mišično plast maternice. Tehnično zapleten je lahko postopek sedacije bolnice s prekomerno telesno težo za izvedbo BRT, mnogokrat je težavna izvedba alternativne možnosti - spinalnega bloka. Načrtovanje BRT poteka na podlagi MR posnetkov. V kolikor MR ni mogoče izvesti (prevelika telesna teža, klavstrofobija ...), v poštev pride načrtovanje na podlagi CT posnetkov, ki pa ne omogočajo optimalnega prikaza tarče.

Van der Steen-Banasik *in sodelavci* so opravili sistematični pregled literature in identificirali 2694 bolnic, ki so bile v preteklih desetletjih zdravljene izključno z obsevanjem, bodisi zaradi prekomerne telesne teže bodisi pridruženih bolezni, ki niso dovoljevale operativnega posega. Zajeli so podatke zdravljenj preko nekaj desetletij, zato je načrtovanje obsevanja zelo heterogeno. 1278 bolnic je bilo zdravljenih s kombinacijo TRT+BRT, 1383 samo z BRT in 33 bolnic samo s TRT. 5-letno vzročno specifično preživetje, izračunano za mešano kohorto 1322 bolnic je bilo 78,5 %, 5-letna lokalna kontrola za 79,9 %, 5-letno celokupno preživetje za bolnice vseh stadijev (I-IV) pa 53,2 %. Avtorji priporočajo, da je v primeru suma na razsoj bolezni v bezgavke potrebno kombinirano zdravljenje s TRT in BRT, medtem ko je pri bolnicah z zgodnjim stadijem bolezni in nizkega histološkega gradusa večja verjetnost lokalnega relapsa in lahko TRT opustimo. Bolnice v kliničnem stadiju II ob zdravljenju s kombinacijo TRT+BRT, dosežejo preživetje med 50 in 60 %. 5-letno preživetje za bolnice kliničnega stadija III, ki so zdravljene s kombinacijo TRT in BRT, so med 16 in 49 %. Bolnice, ki imajo bolezen v stadiju IV imajo slabše preživetje, ne glede na izbiro zdravljenja. Zaradi različnih obsevalnih tehnik so bili sopojava zdravljenja zelo heterogeni.

Objavljene so tudi klinične raziskave, kjer poročajo o ugodnih rezultatih zdravljenja raka endometrija s primarnim obsevanjem in dodatkom hormonske terapije. Staples *in sodelavci* so v retrospektivni raziskavi pri 51 bolnicah z rakom endometrija do kliničnega stadija II, opisali

zdravljenje bolnic z različnimi kombinacijami TRT, BRT in hormonske terapije z megestrol acetatom. Popolni oziroma delni odgovor na zdravljenje je bil opisan pri 8 bolnicah, ki so prejele samo hormonsko terapijo, pri 14 bolnicah, ki so bile zdravljenje z obsevanjem, in pri vseh treh, ki so prejele obsevanje in hormonsko terapijo.

Shen *in sodelavci* so v retrospektivni analizi 55 bolnic z rakom endometrija bolnice razdelili v dve skupini – 43 bolnic z nizkorizičnim endometrijskim karcinomom (NEK) in 12 bolnic z visokorizičnim endometrijskim karcinomom (VEK). 6 bolnic je bilo zdravljenih samo z BRT in 49 bolnic s kombinacijo TRT in BRT, 12 bolnic pa s TRT in kemoterapijo. 2-letno vzročno specifično preživetje je bilo 100 % v obeh skupinah bolnic, celokupno preživetje pa 92 % za NEK in 80 % v skupini z VEK.

Rovirosa *in sodelavci* so analizirali 62 bolnic, zdravljenih z BRT zaradi raka endometrija stadija I. Vzročno specifično preživetje po 2 in 5 letih je bilo 93,3 % in 80,5 %, preživetje brez lokalne ponovitve bolezni 93,1 % in 88,7 %, pozne posledice  $\geq$  G3 pa so bile prisotne pri 2,1 % bolnic.

Acharya *in sodelavci* so pri inoperabilnih bolnicah z rakom endometrija v stadiju I primerjali izid po zdravljenju z BRT, TRT ali kombinacijo obeh. 260 bolnic, vključenih v raziskavo, je bilo zdravljenih s TRT, 46 bolnic samo z BRT, 156 bolnic pa s kombinacijo e TRT in BRT. Bolnice, ki so bile zdravljene tudi z BRT, so imele višje 3-letno celokupno preživetje (60 % oz 47 %). Avtorji tako priporočajo BRT kot osnovo za zdravljenje inoperabilnih bolnic z zgodnjim stadijem raka endometrija.

Gill *in sodelavci* so pri inoperabilnih bolnicah z rakom endometrija stadija I, zdravljenimi z MRI-vodeno intrakavitarno BRT, poročali o 90,6 % lokalni kontroli in celokupnem preživetju 94,4 % (čas opazovanja 15 mesecev po zdravljenju). Bolnice so bile zdravljene z BRT z ali brez TRT. Uporabljena je bila tehnika visoke hitrosti doze (angl. *high dose rate*, HDR). Avtorji priporočajo slikovno vodeno BRT z odličnimi zgodnjimi rezultati. Schwarz *in sodelavci* v priporočilih za slikovno vodeno BRT priporočajo uporabo MR slikanja za določitev tarčnih volumnov pri zgodnjem raku endometrija.

## **Zaključki**

Pojavnost debelosti in z njo povezan rak endometrija sta v zahodnem svetu v porastu. Tako se povečuje število bolnic, ki zaradi debelosti niso primerne kandidatke za primarno operativno zdravljenje raka endometrija. Primarno zdravljenje z obsevanjem (BRT in/ali dodatkom TRT) sta standard za zdravljenje bolnic, kjer je primarno kirurško zdravljenje kontraindicirano. Številne raziskave kažejo, da je tovrstno zdravljenje možno in izid lahko ugoden ter primerljiv s primarnim kirurškim zdravljenjem.

Srčno-žilna obolenja (srčni infarkt, možganska kap, srčno popuščanje) so še vedno najpogostejši vzrok smrti pri bolnicah z rakom endometrija zgodnjega stadija. Tako lahko

bolnice z visokim ITM, ki so bile zdravljene zaradi raka endometrija, spremenijo način življenja in shujšajo, kar jim lahko občutno podaljša življenje.

#### Literatura:

1. Onstad MA, Schnandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4225-30.
2. Wichmann IA, Cuello MA. Obesity and gynecological cancers: A toxic relationship. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155: 123-34.
3. Kitson SJ, Crosbie EJ. Endometrial cancer and obesity. *Gynecological Cancer* 2019; 21(4): 237-45.
4. Concin N, Matias-Guiu X, Ignace Vergote I, *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 31:12–39.
5. Staples JN, Rauh L, Peach MS, *et al.* Endometrial cancer in an increasingly obese population: Exploring alternative options when surgery may not cut it. *Gynecol Oncol Rep* 2018; 25: 30-4.
6. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, *et al.* Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 65: 172–81.
7. Shen JL, O'Connor KW, Moni J, *et al.* Definitive Radiation Therapy for Medically Inoperable Endometrial Carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2022; 8(1): 101003.
8. Rovirosa A, Yaowen Zhang Y, Chargari C, *et al.* Exclusive 3D-brachytherapy as a good option for stage-I inoperable endometrial cancer: a retrospective analysis in the gynecological cancer GEC-ESTRO Working Group. *Clin Transl Oncol* 2022; 24(2): 254-65.
9. Acharya S, Perkins SM, DeWees T, *et al.* Brachytherapy is associated with improved survival in inoperable stage I endometrial adenocarcinoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 649–57.
10. Gill BS, Kim H, Houser C, *et al.* Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2014; 13: 542–7.
11. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, *et al.* Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy* 2015; 14: 587–99.