

## VLOGA OBSEVANJA PRI RAKU MATERNIČNEGA TELESA

### Role of radiotherapy treatment in the management of endometrial cancer

Helena Barbara Zobec Logar, Manja Kobav

---

#### **Povzetek**

Obsevanje pri raku telesa maternice je lahko pooperativno, radikalno, če operacija ni izvedljiva ali v primeru lokalne ponovitve bolezni, in paliativno. Najpogosteje je obsevanje pooperativno kot dopolnilno zdravljenje po predhodni operaciji. Odločitev za pooperativno obsevanje sloni na patohistoloških kriterijih, glede na FIGO klasifikacijo 2023 pa ima pomembno vlogo tudi molekularna klasifikacija, ki omogoča dodatno razvrščanje rakov v rizične skupine. Dodatna delitev zaenkrat še ne daje natančnih usmeritev za zdravljenje, saj so raziskave še v teku, je pa to odločen korak v smeri personaliziranega zdravljenja.

Radikalno obsevanje predstavlja možnost zdravljenja, če bolnica ni sposobna primarne operacije zaradi pridruženih bolezni, če je bolezen zaradi razrasti ocenjena kot inoperabilna ter v primeru lokalne ponovitve bolezni v predelu nožnice.

V primeru oligometastatske bolezni je možno obsevanje posameznih zasevkov z veliko (radikalno) dozo, odvisno od mesta, števila in velikosti zasevkov.

Paliativno obsevanje je namenjeno lajšanju simptomov bolezni, kot sta bolečina in krvavitev.

*Ključne besede:* rak telesa maternice, pooperativno obsevanje, radikalno obsevanje, patohistološka klasifikacija, molekularna klasifikacija, paliativno obsevanje

#### **Pooperativno obsevanje**

Nova FIGO klasifikacija raka materničnega telesa iz leta 2023, je v primerjavi z revidirano FIGO klasifikacijo iz leta 2009 prinesla številne novosti, ne pa še natančne usmeritve glede ukrepanja v smislu pooperativnega obsevanja. Poleg patohistoloških kriterijev kot so stopnja diferenciacije, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI), globina invazije v miometriju, histološki tip raka in prisotnosti pozitivnih bezgavk, igrajo pomembno vlogo tudi molekularni kriteriji, ki predstavljajo dodatno prognostično in prediktivno orodje za razvrščanje rakov telesa maternice v rizične skupine. Štiri glavne molekularne skupine so:

- ultramutirana POLEmut skupina
- hipermutirana MMRd (*angl.* Mismatch repair deficient) skupina z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo MSI (*angl.* Microsatellite instability)
- p53abn (serozna) skupina in
- NSMP (*angl.* No Specific Molecular Profile) skupina.

Molekularna klasifikacija ima prognostični in prediktivni pomen za zdravljenje. V teku so raziskave, kjer se obsevanje kombinira z imunoterapijo. Več raziskav je potrdilo prognostični pomen molekularnih označevalcev z vplivom na preživetje brez bolezni in celokupno preživetje, na rezultate prospektivne randomizirane raziskave RAINBO pa bo potrebno počakati do leta 2028. Zaenkrat velja, da se pri stadijih I in II obsevanje pri POLEmut rakih celo opusti, saj imajo dobro prognozo, MMRd in NSMP imajo srednje dobro prognozo, p53mut pa sodijo v skupino z najslabšo prognozo. Glede na sedaj objavljene raziskave pričakujemo migracijo stadijev predvsem na račun LVI in stopnje diferenciacije predvsem pri stadijih I in II v višje stadije.

Glede na patohistološke značilnosti bolezni in lokoregionalno razširjenost (pri stadiju I in II pa tudi glede na molekularno klasifikacijo) lahko bolnice dopolnilno obsevamo s teleradioterapijo (TRT), brahiterapijo (BT) ali kombinacijo obeh (Tabela 1).

Tabela 1. Priporočila za zdravljenje endometrioidnih rakov upošteva patohistološko in molekularno klasifikacijo

<b>POLEmut</b>	Stadij I <sub>m</sub> POLEmut <sup>-</sup> II <sub>m</sub> POLEmut	G1, G2, G3	LVI-/LVI+	/	Brez (3A za stadij I-II in 4C za stadij III-IV)
<b>MMRd (or NSMP)</b>	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd	G1, G2	LVI-	/	Brez (1A)
	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd	G3 G1, G2	LVI-		Vavlo (1A) Brez (3C), brez pri starosti < 60 let (2A)
	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd II <sub>m</sub> MMRd	G1, G2, G3 G3 G1, G2, G3 G1, G2, G3	LVI+ LVI- LVI+ LVI-/LVI+	cN0/pNx	TRT (1A) pri LVI+ in/ali stadij II KT (2B) za G3 in LVI+ Vavlo (2B) za stadij II G1 LVI- Brez (4C) za stadij Ib G3 LVI- in pN0
	I <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd I <sub>b</sub> <sub>m</sub> MMRd II <sub>m</sub> MMRd	G1, G2, G3 G3 G1, G2, G3	LVI+ LVI-/LVI+ LVI-/LVI+	pN0	TRT (1B) Vavlo (2B) KT (2C) pri G3 in/ali LVI+ Brez (4C)
	III <sub>m</sub> MMRd <sup>-</sup> IV <sub>a</sub> <sub>m</sub> MMRd	G1, G2, G3	LVI-/LVI+		RTKT+KT (1A)* TRT+KT (1B) KT (1B)
<b>p53abn</b>	I <sub>a</sub> <sub>mp</sub> 53abn	G1, G2	LVI-	Brez invazije v miometriji/ v polipu	Vavlo (1A) Brez (3C)
	I <sub>a</sub> <sub>mp</sub> 53abn <sup>-</sup> IV <sub>a</sub> <sub>mp</sub> 53abn	G1, G2, G3	LVI-/LVI +	Invazija v miometriji	RTKT+KT (1A)* TRT+KT (1B) KT (1B)

Zaenkrat je glede na molekularno klasifikacijo premalo dokazov za spremembo zdravljenja pri stadijih III-IVa.

Vavlo-vaginalni vložek, LVI-limfovaskularna invazija, TRT-teleradioterapija, KT-kemoterapija

\*Matei DE. No difference between chemoradiotherapy and chemo alone in endometrial cancer, 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Phase 3 NRG258 randomised trial; ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00942357](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00942357))

Ravni dokazov in stopnje priporočil: 1A – 4C (A – močni, B – zmerni, C – šibki dokazi, 1 – dokazi najvišje ravni, 2 – dokazi nižje ravni, 3 – dokazi iz neeksperimentalnih opisnih raziskav, 4 – dokazi iz poročil strokovnih odborov ali mnenj ali dokazi na podlagi kliničnih izkušenj).

Za neendometrioidne rake je zaenkrat premalo podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije, počakati bo potrebno na rezultate kliničnih raziskav.

### **Radikalno obsevanje**

Za bolnice z omejenim obsegom bolezni, ki zaradi pridruženih bolezni niso primerne kandidatke za primarno kirurško zdravljenje ali pa so inoperabilne zaradi lokalne razrasti tumorja, predstavlja radikalno obsevanje možnost zdravljenja z dobro lokalno kontrolo bolezni. Zdravljenje poteka v kombinaciji TRT in BT, če bolnice nimajo kontraindikacij za poseg v anesteziji. Izjemoma obsevanje potela le z BT (stadij I). Takšno zdravljenje bolnicam nudi možnost ozdravitve ob sprejemljivih stranskih učinkih. Celokupno preživetje in vzročno specifično preživetje po radikalnem obsevanju sta pričakovano boljša pri bolnicah z začetnim stadijem in nizkorizičnim endometrijskim rakom kot pri bolnicah z napredovalim stadijem in visokorizičnim endometrijskim rakom. Ob sumu na regionalni razsoj bolezni svetujejo zdravljenje v kombinaciji TRT in BT. Pri zgodnjih stadijih in nizkorizični bolezni pa zdravljenje lahko poteka le z BT.

Glede na podatke novejših objavljenih raziskav lahko s kombiniranim zdravljenjem dosežemo vzročno specifično preživetje po 2 in 5 letih več kot 88 % in več kot 71 %, z boljšim izhodom zdravljenja pri stadiju I in II. V ločeni analizi bolnic z endometrijskim rakom stadija I zdravljenih samo z BRT so opisali vzročno specifično preživetje po 2 in 5 letih več kot 93 % in več kot 80 %.

V primeru histološko potrjene lokalne ponovitve bolezni v nožnici po predhodnem kirurškem zdravljenju lahko z obsevanjem dosežemo visoko možnost ozdravitve. Glede na objavljene podatke najboljšo lokalno kontrolo doseženo s kombiniranim zdravljenjem (TRT in BT). V PORTEC-1 raziskavi je bila dosežena kompletna remisija v 89% primerov ponovitve bolezni v nožnici. V raziskavi GOG238 niso potrdili izboljšanja preživetja brez progressa bolezni in celokupnega preživetja s sočasno uporabo tedenskega cisplatina kot dodatek obsevanju.

**Pri oligometastatski ponovitvi** je možna uporaba lokalnih ablativnih tehnik, to je (radio)kirurgije ali stereotaktičnega obsevanja. S takšnim zdravljenjem lahko pri skrbno izbranih bolnicah dosežemo odlično lokalno kontrolo.

Podatki objavljenih retrospektivnih raziskav kažejo podaljšano preživetje brez bolezni in celokupno preživetje po stereotaktičnem obsevanju v primerjavi s paliativnim obsevanjem tudi pri skrbno izbranih bolnicah z ginekološkim rakom.

V raziskavi Cuccie niso zabeležili lokalnih ponovitev po SBRT obsevanju oligozasevka (srednji čas opazovanja 27 mesecev, 6 – 69 mesecev, poročan PFS znaša po enem letu 43,6 %, po dveh letih 23 %).

## **Paliativno obsevanje**

V pošteveh prihaja predvsem pri zasevkih v CŽS, krvavitvah in skeletnih zasevkih. Obsevamo z majhnim številom obsevanj. Namen je lajšanje klinično prisotnih težav.

## **Zaključek**

Vpliv na vlogo zdravljenja z obsevanjem pri raku materničnega telesa imajo poleg kliničnih in patohistoloških značilnosti sedaj tudi molekularni označevalci. Pri začetnih stadijih z novim znanjem že spreminjamo vrsto in obseg pooperativnega obsevanja. Podatkov za morebitno prilagoditev zdravljenja z radikalnim obsevanjem glede na molekularne označevalce še ni. Nova spoznanja postopno vodijo v personalizirano obravnavo.

## **Literatura**

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020.
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2022; 33: 860–77.
3. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2–19.
4. Zobec Logar HB, Kobav M. Novosti pri obsevanju raka telesa maternice- Radiotherapy in endometrial cancer. V: Krajec M (ur.), Vivod G (ur.). Rak telesa maternice, 7. šola o ginekološkem raku, elektronski zbornik znanstvenih prispevkov, Ljubljana, Onkološki inštitut, 2023; 80-83.
5. Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Cancer* 2023; 41: 4369–80.
6. Schilling JM, Shaker N, Shaker N et al. The 2023 FIGO Staging System for Endometrial Carcinoma: Predicted Impact on Stage Distribution Based on a Retrospective Analysis of 1169 Cases. *Am J Surg Pathol* 2024; 48: 123–6.
7. Cuccia, F., Pastorello, E., Vitale, C. et al. The use of SBRT in the management of oligometastatic gynecological cancer: report of promising results in terms of tolerability and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147: 3613–8.
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. Rovirosa Á, Zhang Y, Tanderup K, et al. Stages I-III Inoperable Endometrial Carcinoma: A Retrospective Analysis by the Gynaecological Cancer GEC-ESTRO Working Group of Patients Treated with External Beam Irradiation and 3D-Image Guided Brachytherapy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4750.