

## Obsevanje raka endometrija v dobi molekularne diagnostike

Miha Oražem

### Povzetek

V letu 2025 so bile v pisni obliki objavljene težko pričakovane skupne smernice za obravnavo bolnic z rakom endometrija evropskih strokovnih združenj s področja ginekološke onkologije, radioterapije in patologije (ESGO-ESTRO-ESP), ki upoštevajo posodobljeno FIGO klasifikacije iz leta 2023. Slednja pri razvrščanju v prognostične skupine poleg anatomske dejavnosti vključuje tudi histološke in molekularne značilnosti, kar je privedlo do pomembnih sprememb pri vsakodnevnem kliničnem odločanju glede pooperativnega obsevanja, v manjši meri pa tudi glede radikalnega obsevanja inoperabilnih ali neresektabilnih rakov endometrija.

Ključne besede: rak endometrija, pooperativno obsevanje, molekularna klasifikacija, prognostične skupine, radikalno obsevanje

### Pooperativno obsevanje

Pooperativno obsevanje je namenjeno zmanjšanju možnosti lokalne ali lokoregionalne ponovitve bolezni. Vključuje lahko intravaginalno brahiterapijo (VBT; pri nas uporabljamo režim 4x5 Gy s HDR tehniko), zunanje obsevanje medenice (EBRT; 45-50 Gy v 23-25 frakcijah 5-krat tedensko v primeru R0 resekcije; 55-60 Gy pri R1 resekciji in do 66 Gy za makroskopski ostanek) ali kombinacijo obojega. Optimalni interval za začetek pooperativnega obsevanja je 4-8 tednov po operaciji ali okvirno mesec dni po zaključku pooperativnega sistemskega zdravljenja. Odločitev za pooperativno obsevanje je odvisna od prognostične skupine, v katero je glede na obseg in karakteristike tumorja uvrščena bolnica.

### *Skupina z nizkim tveganjem (Low risk)*

To skupino opredeljuje verjetnost ponovitve bolezni pod 8 %. Sestavljajo jo stadiji IA1m, IA2m in IA3m (pri molekularnih podtipih POLE, MMRd ali NSMP z nizko stopnjo malignosti [low-grade] in pozitivnimi estrogenskimi receptori [ER+]), stadij IBm s POLE mutacijo, stadij ICm s POLE mutacijo ali MMRd ter vsi stadiji IIm (IIAm, IIBm in IICm) s POLE mutacijo. Za bolnice v tej skupini adjuvantno zdravljenje (obsevanje ali kemoterapija) ni priporočljivo, saj koristi ne odtehtajo tveganj.

### *Skupina s srednjim tveganjem (Intermediate risk)*

V to skupino so uvrščene bolnice z verjetnostjo ponovitve med 8 % in 15 %. Vključuje stadij IBm (podtipa MMRd ali NSMP low-grade ER+), stadij IIAm (podtip NSMP low-grade ER+) ter stadij IICm podtipa MMRd z invazijo v miometrijo, vendar brez invazije v cervikalno stromo in brez znatne limfovaskularne invazije (LVSI). Priporočljivo je razmisliti o adjuvantni VBT za izboljšanje lokalnega nadzora bolezni. Kot možnost se dopušča tudi zgolj opazovanje brez dodatnega zdravljenja, zlasti pri bolnicah, mlajših od 60 let, ali tistih z rakom nizke stopnje malignosti.

### *Skupina z visoko-srednjim tveganjem (High-intermediate risk)*

Skupino z visoko-srednjim tveganjem označuje verjetnost ponovitve med 15 % in 25 %. Sestavljajo jo stadij IIAm podtipa MMRd, stadij IIBm (podtipa MMRd ali NSMP low-grade ER+) ter stadij IICm podtipa MMRd, kadar je prisotna invazija cervikalne strome ali znatna LVSI. Standardno priporočilo za to skupino je EBRT. Pri bolnicah s potrjenimi negativnimi bezgavkami (pN0) je VBT sprejemljiva alternativa obsevanju celotne medenice, v določenih primerih (nizek gradus, brez znatne LVSI) pa se lahko razmisli tudi o opazovanju.

### ***Skupina z visokim tveganjem (High risk)***

V tej skupini je verjetnost ponovitve bolezni več kot 25 %. Vključuje vse stadije od III do IVA (razen tistih s POLE mutacijami), stadij IICm podtipa p53abn (kar vključuje p53abn tumorje z invazijo miometrija v stadijih I in II) ter agresivne histološke tipe (NSMP visoke stopnje [high-grade] ali ER-negativni) v stadijih I in II. Zdravljenje običajno vključuje kombinacijo EBRT in kemoterapije ali kemoterapijo z ali brez VBT. Pri stadijih IIIm–IVAm s podtipom MMRd se priporoča kemoterapija v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk, z ali brez EBRT.

### ***Nekaj aktualnih vprašanj glede pooperativnega obsevanja***

#### *Ali začeti pooperativno zdravljenje z obsevanjem ali sistemsko kemoterapijo?*

Pri skupini z visokim tveganjem velja konsenz glede zaporedja dopolnilnega zdravljenja, da se pri večini bolnic najprej začne s kemoterapijo, ki ji sledi obsevanje. Zaporedje sicer ne vpliva bistveno na celotno preživetje ali preživetje brez ponovitve bolezni, vendar lahko začetek s kemoterapijo zmanjša pojavnost oddaljenih ponovitev in prepreči tveganje za zmanjšano hematološko rezervo, do katere včasih pride po EBRT.

#### *Radiokemoterapija?*

Najbolj razširjen režim konkomitantne kemoterapije pri EBRT je tedenski cisplatin v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, ki ima dokazan radiosenzibilizacijski učinek in sprejemljiv profil neželenih učinkov. V primeru kombiniranja nato s sekvenčno kemoterapijo pa raziskava PORTEC-3 podpira tudi dve aplikaciji cisplatina v odmerku 50 mg/m<sup>2</sup> (1. in 29. dan EBRT).

#### *Ali je smiselno opustiti obsevanje v primeru, da bolnica prejme šest ciklov dopolnilne kemoterapije?*

Raziskava GOG258 podpira tudi režim šestih pooperativnih ciklov kemoterapije in opustitve obsevanja, vendar je to povezano s slabšo lokoregionalno kontrolo bolezni, kljub enakemu celokupnemu preživetju. Dejavniki tveganja za lokoregionalno ponovitev vključujejo globoko invazijo v miometrij ( $\geq 50$  %), obsežno limfovaskularno invazijo, histologijo visokega gradusa in napredovali anatomske stadij (izhodiščno veliko breme bolezni v medenici).

#### *Kaj pa v primeru dopolnilne imunoterapije?*

Raziskava DUO-E (adjuvantni durvalumab) ni specificirala protokola, kar se tiče obsevanja, v raziskavi KEYNOTE-B21 (adjuvantni pembrolizumab) pa je bilo obsevanih več kot 50 % bolnic s stadijem III (MMRd) in preko 80 % bolnic v stadijih I-II MMRd brez endometrioidne histologije.

### **Radikalno obsevanje**

#### ***Inoperabilni zgodnji stadiji (FIGO I in II)***

To skupino sestavljajo bolnice s stadiji FIGO 2023 IA1/IA2 (z visokim molekularnim tveganjem), IA3, IB, IC ter stadijem II, ki so zaradi internističnih razlogov (komorbidnosti) neprimerne za kirurški poseg. Standardno zdravljenje v teh primerih je radikalno obsevanje. Pri tumorjih nizke stopnje (low-grade) s površinsko invazijo miometrija se lahko uporabi izključno slikovno vodena brahiterapija (IGBT). Pri tumorjih z globoko invazijo miometrija ali tumorjih visoke stopnje (high-grade) pa je nujna kombinacija zunanega obsevanja (EBRT) in brahiterapije (IGBT), da se doseže kurativni odmerek, v kolikor bolnično stanje dopušča brahiterapevtski poseg.

### ***Lokalno napredovala neresektabilna bolezen (FIGO III in IVA)***

V to skupino spadajo bolnice s stadiji FIGO 2023 III (razširitev na adneксе, serozo, parametrije ali nožnico) in IVA (invazija mehurja ali črevesja), kjer tumorja zaradi lokalne razširjenosti ni mogoče varno odstraniti z operacijo. Primarno zdravljenje se pogosto začne s sistemsko terapijo (kemoterapija in/ali imunoterapija), po kateri se oceni možnost radikalnega operativnega posega ali obsevanja. Definitivno zdravljenje vključuje kombinacijo EBRT (z vključitvijo bezgavk, če so prizadete) in kurativne brahiterapije (IGBT). Pri teh bolnicah se za izboljšanje nadzora bolezni močno svetuje sočasna ali zaporedna uporaba kemoterapije.

### ***Inoperabilna bolezen z agresivnim molekularnim podtipom (p53abn)***

To skupino opredeljujejo bolnice vseh stadijev (od I do IV), pri katerih biopsija pokaže p53 abnormalni podtip, kar nakazuje na visoko biološko agresivnost in tveganje za oddaljene metastaze. Ker samo obsevanje pri tem podtipu pogosto ne zadostuje za preprečitev ponovitve bolezni zunaj obsevanega polja, smernice 2025 priporočajo radikalno obsevanje (EBRT + IGBT) v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo. Pri podtipu MMRd se v napredovalih ali neresektabilnih primerih zdravljenju doda še imunoterapija (zaviralci imunskih kontrolnih točk).

### **Paliativno obsevanje**

Paliativno obsevanje prihaja v poštev pri bolnicah, pri katerih sta tako kurativna operacija kot radikalno obsevanje kontraindicirana zaradi izjemno slabega splošnega stanja. Cilj zdravljenja ni ozdravitev, temveč nadzor simptomov, predvsem krvavitve in bolečin. Zdravljenje vključuje paliativno (hemostiptično ali protibolečinsko) obsevanje s krajšimi režimi (npr. 10x3 Gy, 4x5 Gy, 3x7 Gy, 1x8 Gy) ali uporabo hormonske terapije ter lokalnih ukrepov, kot je maternični vložek s progestinom.

### **Literatura**

1. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* 2025 Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2025 Oct;26(10):e522. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00560-1.
2. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Sep;166(3):1374. doi: 10.1002/ijgo.15193
3. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2317-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181.
4. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Sep 20;42(27):3262. doi: 10.1200/JCO.24-01660.
5. Post CCB, de Boer SM, Powell ME, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): 10-year clinical outcomes and post-hoc analysis by molecular classification from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Oct;26(10):1370-1381. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00379-1.
6. Van Gorp T, Cibula D, Lv W, Backes F, et al. ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: a randomised, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2024 Nov;35(11):968-980. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2242.