

Krystyna Serkies, Ewa Pawłowska, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Pooperacyjne leczenie raka trzonu macicy. Przegląd badań z losowym doborem chorych

Postoperative therapy for uterine carcinoma. Overview of randomized trials

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Krystyna Serkies
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Tel., faks: +48 (58) 349 22 10
e-mail: kserkies@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak trzonu macicy, najczęstszy nowotwór złośliwy narządu rodnych kobiet, stanowi niejednorodną histologicznie i klinicznie grupę. Zwykle jest rozpoznawany we wczesnym stadium zaawansowania, rzadko tworzy wznowy miejscowe i przerzuty odległe i w większości przypadków wiąże się z dobrym rokowaniem. Zabieg operacyjny pozostaje podstawową metodą leczenia nowotworu o zaawansowaniu miejscowo-regionalnym. Zarówno wskazania do pooperacyjnego leczenia, jak i jego forma zawierają szereg wątpliwości. Pooperacyjna radioterapia raka trzonu macicy była przedmiotem kilku badań z losowym doborem chorych. Wykazały one, że postępowanie to zwiększa odsetek miejscowych wyleczeń, jednak nie ma wpływu na całkowite przeżycie. Wyższy odsetek przerzutów do odległych narządów niż nawrotów miejscowych w przebiegu raka trzonu macicy sugeruje potencjalną rolę systemowego leczenia. Dotychczas w żadnym badaniu z randomizacją nie udowodniono poprawy wyników leczenia pod wpływem pooperacyjnej hormonoterapii lub chemioterapii. Ostatnio opublikowana łączna analiza wyników 2 badań wskazuje na wydłużenie czasu przeżycia bez nawrotu raka w wyniku dodania chemioterapii do pooperacyjnej radioterapii u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia

ABSTRACT

Uterine carcinoma, the most common gynaecological cancer, consists of different clinicopathological subtypes. This malignancy is usually diagnosed in early stages, is associated with low potential of both local recurrence and distant metastases, and its outcome is generally good. Surgery continues to be the cornerstone of therapy for tumours limited to the uterus. The optimal postoperative therapy — indications and forms, is still not determined. Postoperative radiotherapy was a subject of a few randomised trials, which demonstrated increased local control but no impact on overall survival. Higher rate of distant than local relapses in uterine carcinoma suggests potential role of systemic therapy in this malignancy. The benefit of postoperative endocrine or chemotherapy has not been confirmed in the randomised study. However, the most recently published, pooled results of two trials suggested prolongation of progression-free survival with the use of postoperative chemotherapy in addition to adjuvant radiotherapy in high-risk patients.

Key words: uterine carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 6: 216–224

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 6, 216–224
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak trzonu macicy w większości krajów świata i w Polsce jest obecnie najczęstszym złośliwym nowotwo-

rem narządu rodnych kobiet, ze stałą tendencją wzrostową. Histologicznie i klinicznie stanowi on niejednorodną grupę obejmującą typową postać raka endometrialnego wysoko-, średnio-, oraz niskozróżnicowanego (odpo-

wiednio G1, G2 i G3), który zwykle powstaje na podłożu przerośniętej błony śluzowej macicy. Kliniczny typ II raka trzonu macicy występujący częściej na podłożu zanikowej błony śluzowej u starszych kobiet i cechujący się swoistymi zaburzeniami molekularnymi stanowi około 20% przypadków i obejmuje inne, określane mianem niekorzystnych, postaci histologiczne.

W 2009 r. przedstawiono zaproponowaną przez Międzynarodową Federację Ginekologów i Położników (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) zmodyfikowaną chirurgiczno-patologiczną klasyfikację zaawansowania raka trzonu macicy [1]. W porównaniu z poprzednią z 1988 r. zalicza ona do stopnia IA zarówno guzy naciekające błonę śluzową, jak i te obejmujące połowę grubości mięśnia macicy.

Rak trzonu macicy rozpoznawany jest w ponad 80% przypadków we wczesnym stadium zaawansowania. Zajęcie węzłów chłonnych w niezaawansowanym guzie pierwotnym występuje u 7–12% chorych [1, 2]. Jest ono większe (do 28%) w guzach G3 i głęboko naciekających mięsień [1].

Raka trzonu macicy cechuje na ogół względnie niska złośliwość i w większości przypadków dość dobre rokowanie związane z jego małą skłonnością zarówno do wznów miejscowych, jak i przerzutów odległych. W dużym materiale 915 chorych z wiodącego amerykańskiego ośrodka, spośród których 32% otrzymało pooperacyjną radioterapię (RT), do wznowy doszło u 21% chorych, a do rozsiewu krwiopochodnego, przerzutów w układzie chłonnym i w jamie otrzewnowej — odpowiednio u 9%, 6% oraz 6% [3]. Izolowane wznowy w pochwie stanowiły 18% nawrotów, a izolowany rozsiew krwiopochodny — 21%. Ogółem u 27% chorych wznowy dotyczyły kilku lokalizacji.

Powszechnie stosowany jest podział raka trzonu macicy na 3 grupy rokownicze. Grupa niskiego ryzyka najczęściej obejmuje przypadki raka endometrialnego G1 i G2 nie przekraczającego połowy mięśnia macicy, grupa wysokiego ryzyka — przypadki raka endometrialnego G3, z naciekaniem ponad połowę grubości mięśnia macicy i o zaawansowaniu wyższym niż I, a także typy histologiczne niekorzystne rokowniczo, a grupa pośredniego ryzyka nawrotu obejmuje pozostałe przypadki. Do czynników ryzyka nawrotu w raku trzonu macicy należą także: wielkość guza powyżej 2 cm, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, starszy wiek (> 60 lat) oraz naciekanie okołoguzowych naczyń limfatycznych lub krwionośnych. Ostatni czynnik wiąże się z wyższym ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych i wznowy w szczycie pochwy raka w I stopniu zaawansowania [4].

Podstawową metodą leczenia raka trzonu macicy ograniczonego do miednicy pozostaje całkowite wycięcie macicy z przydatkami drogą brzuszną (TAH/BSO, *total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy*), obejmujące także inspekcję jamy brzusznej oraz — według niektórych autorów — limfadenektomię miedniczną z węzłami zaotrzewnowymi lub bez nich

(rozszerzona ocena zaawansowania, ESS, *extended surgical staging*). Zasadność usuwania węzłów chłonnych i znaczenie limfadenektomii w określaniu rokowania oraz w wyborze pooperacyjnego postępowania, optymalna liczba usuwanych i ocenianych węzłów chłonnych, a także miejsc ich pobrania pozostają nieustalone [5]. W 3 badaniach III fazy: włoskim [2], *A Study in the Treatment of Endometrial Cancer* (ASTEAC) [6] oraz dotyczącym pooperacyjnej brachyterapii (BT) [7] wykazano, że limfadenektomia nie ma istotnego wpływu na wyniki leczenia wczesnego raka trzonu macicy.

Pomimo częstego występowania raka trzonu macicy optymalne pooperacyjne postępowanie w tym nowotworze pozostaje przedmiotem dyskusji. Kontrowersje dotyczą zarówno wskazań, jak i formy RT, a także roli chemioterapii (CHT). Wynika to z małej liczby badań z losowym doбором chorych dotyczących tego zagadnienia, niewystarczającej liczby włączonych chorych oraz ich niejednorodności.

W pracy omówiono współczesne badania z randomizacją obejmujące pooperacyjne leczenie raka trzonu macicy. Przedstawiono także najnowsze zalecenia ekspertów *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dotyczące tego zagadnienia [8].

Pooperacyjna radioterapia

Celem pooperacyjnej RT na obszar miednicy jest zmniejszenie ryzyka miejscowego nawrotu nowotworu.

Rola pooperacyjnej RT w raku trzonu macicy była przedmiotem jedynie kilku badań z losowym doбором chorych. Pierwsze, publikowane w latach 80. ubiegłego wieku, obejmowały chore oceniane według klinicznego zaawansowania. W największym, norweskim badaniu, w którym wzięło udział 540 chorych w I stopniu zaawansowania (18% stanowiły chore wysokiego ryzyka) poddanych TAH/BSO, nie wykazano wpływu dodania napromieniania miednicy wiązką zewnętrzną (EBRT, *external beam radiotherapy*) do pooperacyjnej BT na 5-letnie całkowite przeżycie, choć w analizie podgrup odnotowano korzyść w grupie chorych z guzami G3 i głęboko naciekającymi mięsień [9].

Przeprowadzone w ostatnich latach badania III fazy z udziałem chorych we wczesnych stadiach i ocenianych według klasyfikacji z 1988 r. ujęto w tabeli 1 [6, 7, 10–14]. Obejmują one chore należące do wszystkich grup ryzyka, jakkolwiek przyjęte kryteria podziału na grupy rokownicze w poszczególnych badaniach nieco się różniły.

Grupa pośredniego ryzyka raka trzonu macicy była przedmiotem 2 dużych badań przeprowadzonych w Holandii (PORTEC, *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*) [10, 11] oraz przez amerykańską Grupę Ginekologiczną (GOG, *Gynecologic Oncology Group*) [12]. W badaniach tych porównano

Tabela 1. Współczesne badania III fazy dotyczące pooperacyjnej radioterapii endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO 1988)

Autor/badanie (poz. piśm.)/parametr	GOG 99, 2004 [12]	PORTEC, 2000 [10]	ASTEC/EN.5, 2009 [6]	Sorbe, 2009 [7]	PORTEC-2, 2010 [13]	Sorbe, 2011 [14]
Liczba chorych	448	714	905	645	427	527
Charakterystyka chorych	IB, IC, IIA, B	IC G1, IA-C G2, IA-B G3	IA, B G3, IC G1-3, IIA	IA, B G1, 2	I, IIA	I ^a
Grupa ryzyka	IR ^b	IR ^c	IR lub HR ^d	LR	HIR ^e	MR
Typ histologiczny nieendometrialny	Obecny (ok. 25%)	Obecny (7%)	Obecny (27%)	Nieobecny	Obecny (3%)	Nieobecny
Pierwotne leczenie operacyjne	TAH/BSO + selektywna limfadenektomia miedniczna/zaotrzewnowa	TAH/BSO ± limfadenektomia	TAH/BSO ± limfadenektomia	TAH/BSO ± limfadenektomia	TAH/BSO ± selektywna limfadenektomia miedniczna/zaotrzewnowa	TAH/BSO + selektywna limfadenektomia
Leczenie pooperacyjne	— EBRT 50,4 Gy/1,8 Gy	— EBRT 46 Gy/2 Gy	— EBRT 40-46 Gy (45 Gy w EN.5) ± BT	— BT HDR (18-24 Gy/0,5 cm od aplikatora) lub LDR (40 Gy/na powierzchni aplikatora)	— BT HDR 21 Gy/3 fr. 1 x tyg. lub LDR 30 Gy; 0,5-0,7 Gy/g lub MDR 28 Gy; 1 Gy/g/0,5 cm od powierzchni aplikatora	— BT HDR 17,7-20 Gy/0,5 cm od powierzchni aplikatora + EBRT 46 Gy/1,8-2 Gy
— ramię kontrolne	— obserwacja	— obserwacja	— obserwacja ± BT	— obserwacja	— EBRT 46 Gy/2 Gy	— BT jw.
Wznowy						
— ogółem	3% i 12%/2 lata (p = 0,007)	—	11,9% i 14,5%	Ogółem 4%	—	Ogółem 8% 5,7% i 10,3%, p = 0,052
— miejscowo-regionalne	Ogółem 6,8% i 15,3% 1,6% i 7,4%/2 lata Ogółem 1,6% i 8,9%	4% i 14%/5I p < 0,001 (73% w pochwie)	2,8% i 6,4%	0,3% i 0,9% (miednica) 1,2% i 3,1% (pochwa)	5,1% i 2,1%/5 lat (izolowane)	1,5% i 5%/5 lat p = 0,013
Przeżycie						
— całkowite	92% i 86%/4 lata	81% i 85%/5 lat	84% i 84%/5 lat	Ogółem 55% i 63%/5 lat, odpowiednio w grupie z wznową miejscowo-regionalną i rozsiewem	84,8% i 79,6%/5 lat	89% i 90%/5 lat p = 0,548
— bez nawrotu raka	—	—	81% i 79%/5 lat	—	82,7% i 78,1%/5 lat	—



Tabela 1. Współczesne badania III fazy dotyczące pooperacyjnej radioterapii endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO 1988) (cd.)

Toksyczność stopnia 3., 4.	4,7% i 0,4% (jelitowa)	Brak	3% i < 1%	Brak	Brak	Nie podano
— ostra	Nie podano	3% i 0% (głównie jelitowa)	8% i 3%	Brak	< 1% i 2%	1,8% i 0% (jelitowa)
— późna				Brak		p < 0,0001

^aG3 lub z naciekaniami powyżej połowy mięśnia macicy lub guz aneuploidalny
^bGOG — u 21,5% chorych obserwowanych oraz u 15,3% poddanych pooperacyjnej RT stwierdzano raki G3; a zatory w przestrzeniach limfatycznych odpowiednio u 24,4% i 22,2%. U około 1/3 chorych występowało naciekanie ponad połowę mięśnia macicy. Głębokie naciekanie mięśnia (cecha C) stwierdzano u 1/3 chorych
^cW 59% przypadków nacieki obejmował co najmniej połowę mięśnia macicy, u 10% stwierdzano raka G3
^dChore HR stanowiły 20% i 25% grupy odpowiednio napromienianej i obserwowanej
^eChore 1. ≥ 60. rz.; i IC G1, 2 lub IB G3; 2. IIA w każdym wieku z wyjątkiem G3 i naciekaniami powyżej połowy mięśnia macicy; chore IC stanowiły 80% populacji, z guzem G3 — 8,4% i 7,5%, odpowiednio 6% i 8% chorych należało do grupy LR i HR
^fIR (intermediate risk) — grupa pośredniego ryzyka; HR (high risk) — grupa wysokiego ryzyka; LR (low risk) — grupa niskiego ryzyka; HIR (high-intermediate risk) — grupa wysokiego-pośredniego ryzyka; MR (medium-risk) — grupa pośredniego ryzyka; TAH/BSO (total abdominal hysterectomy/bilateral salpingoophorectomy) — całkowite usunięcie macicy z przydatkami; EBRT (external beam radiotherapy) — napromienianie wiązki zewnętrznej obszaru miednicy; BT (brachytherapy) — brachyterapia; HDR (high-dose-rate) — wysoka moc dawki; MDR (medium-dose-rate) — średnia moc dawki; LDR (low-dose-rate) — niska moc dawki

EBRT miednicy z wyłączną obserwacją. Badania różniły się nieco pod względem doboru chorych, rodzaju pierwotnego leczenia operacyjnego i stosowanej dawki EBRT. W obu badaniach potwierdzono zmniejszenie ryzyka miejscowego nawrotu pod wpływem pooperacyjnej EBRT na obszar miednicy, jednak bez wpływu na czas całkowitego przeżycia. Napromienianie zwiększało natomiast toksyczność leczenia. W obu badaniach zwraca uwagę niska częstość nawrotów w miednicy w ramionach poddanych wyłącznej obserwacji (8,9% i 13,7%).

W badaniu PORTEC w grupie poddanej uzupełniającej RT nawroty w miednicy obserwowano u 4%, przy czym w większości (73%) były to wznovy w pochwie. Dwuletnie przeżycie po wznowie w pochwie wynosiło 79%, w przeciwieństwie do 21% w przypadkach wznovy w miednicy lub poza nią. Głębokie naciekanie w porównaniu z naciekaniami poniżej połowy mięśnia, cecha G3 w porównaniu z G2, a także starszy wiek (> 60. rz.) wiązały się z gorszym rokowaniem (względne ryzyko odpowiednio 1,8, 2,2 i 3,1) [10]. Po 8 latach obserwacji 5-letnie przeżycie po wznowie w pochwie było nieco lepsze w grupie kontrolnej niż badanej (65% i 43%) [15]. Częstość przerzutów odległych była w obu grupach podobna (10% i 6%). Podobne było także prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (71% i 77%), przy czym odpowiednio 20% i 16% chorych zmarło z powodu chorób współistniejących, a 10% i 7,5% — w związku z nowotworem. Pięcioletnie ryzyko późnych objawów (najczęściej toksyczność jelitowa w 1. stopniu) było wyższe w grupie napromienianej (odpowiednio 26% i 4%; p < 0,0001) [11]. Na uwagę zasługują wyniki ponownej analizy stopnia udziału G1 i G2 (pierwotnie oraz centralnej ocenie stanowiły one odpowiednio 21% i 68% oraz 69% i 16% guzów) [16]. Częstość rozpoznania raków G3 pozostała podobna (11% i 15%). Pięcioletnie ryzyko nawrotu miejscowego dla G1, G2 i G3 wynosiło odpowiednio 7%, 11% i 18% (p = 0,005). W analizie wieloczynnikowej zastosowanie RT wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wznovy miejscowej, lecz bez wpływu na ryzyko zgonu spowodowanego nowotworem. Podsumowując, w badaniu PORTEC korzyść z pooperacyjnej RT miednicy odniosły chore w wieku powyżej 60 lat oraz z rakiem IC G2, tj. grupa wysokiego-pośredniego ryzyka (*high-intermediate risk*). Największa korzyść z pooperacyjnej RT dotyczyła chorych z najwyższym ryzykiem wznovy miejscowej (23% i 4,6% nawrotów w ciągu 10 lat), to znaczy tych, u których występowały 2 spośród 3 czynników ryzyka (naciekanie co najmniej połowy mięśnia, G3, wiek ≥ 60 lat).

W badaniu GOG największe zmniejszenie ryzyka nawrotu (z 26% do 6%) w ciągu 2 lat obserwacji uzyskano u chorych wysokiego-pośredniego ryzyka, tj.: 1) z guzem G2 lub G3 i obecnością zatorów komórek raka w naczyniach limfatycznych oraz naciekaniami 1/3 zewnętrznej mięśnia; 2) w wieku ≥ 50 lat i obarczonych co najmniej

2 z powyższych czynników ryzyka; 3) w wieku ≥ 70 lat z 1 z powyższych niekorzystnych czynników. Według autorów badania GOG EBRT miednicy zmniejsza ryzyka nawrotu miejscowego, ale powinna być ograniczona do chorych spełniających ściśle przyjęte, powyżej wymienione, kryteria.

Najnowsza publikacja dotycząca pooperacyjnej RT na obszar miednicy przedstawia łączne wyniki 2 badań — ASTEC oraz przeprowadzonego w Kanadzie (NCIC *Clinical Trials Group*; badanie EN.5) [6], do których włączano chore we wczesnych stadiach raka z grup pośredniego i wysokiego ryzyka. W badaniu ASTEC uczestniczyły chore niezależnie od stanu węzłów chłonnych, a w EN.5 bez przerzutów do węzłów chłonnych miednicy, w obu badaniach — niezależnie od wyniku cytologicznego badania płynu otrzewnowego. U części chorych, w zależności od standardów danego ośrodka, zastosowano pooperacyjną BT (odpowiednio 53% i 54% chorych w grupie poddanej obserwacji i napromienianej). W okresie mediany obserwacji wynoszącej 58 miesięcy 5-letnie przeżycie chorych było podobne w obu grupach [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 1,05], a 36% zgonów było związanych z przyczynami innymi niż nowotwór. Skumulowana częstość izolowanych nawrotów w miednicy, w tym w pochwie, wynosiła w ciągu 5 lat w grupie badanej i kontrolnej odpowiednio 6,1% i 3,2%. Wśród chorych poddanych tylko BT w ciągu 5 lat u 6,1% doszło do wznowy miejscowej. W podsumowaniu autorzy badania nie zalecają uzupełniającej EBRT jako rutynowego postępowania u chorych z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka, ponieważ miejscowe wyleczenie można w tej grupie prawdopodobnie uzyskać, stosując wyłączną BT.

Rola pooperacyjnej BT w obrębie szczytu pochwy była przedmiotem 3 ostatnio opublikowanych badań z randomizacją [7, 13, 14]. W pierwszym badaniu szwedzkim zastosowanie pooperacyjnej BT obejmującej 2/3 górnej pochwy nie miało wpływu na wyniki leczenia chorych w I stopniu o niskim ryzyku, natomiast wiązało się z wzrostem częstości wczesnych odczynów. Niezależnie od pooperacyjnego postępowania — BT lub wyłącznie obserwacji — wszystkie wznowy w pochwie były zlokalizowane w górnej 2/3 narządu i występowały częściej u starszych kobiet (mediana wieku kobiet z nawrotem i bez nawrotu w pochwie odpowiednio 68,6 i 62,6 roku). Ogółem do nawrotu doszło u 4% chorych, w tym w pochwie u 2,2%. Było to pierwsze negatywne badanie w grupie o dobrym rokowaniu.

Podobne wnioski zawarto w kolejnym szwedzkim badaniu, w którym wzięły udział chore w I stopniu o pośrednim ryzyku nawrotu [14]. Dodanie EBRT miednicy do pooperacyjnej BT pochwy istotnie zmniejszało (o 93%) ryzyko nawrotu miejscowego bez wpływu na czas całkowitego przeżycia, natomiast istotnie zwiększało toksyczność leczenia.

Wyniki trzeciego, holenderskiego badania PORTEC-2 mają istotne znaczenie dla praktyki klinicznej. W badaniu tym chore średnio podwyższonego ryzyka przydzielano losowo do BT wysokiej mocy dawki (HDR, *high-dose rate*; u 85,4% chorych) górnej połowy pochwy z podaniem dawki odpowiadającej dawce 45–50 Gy na błonę śluzową lub EBRT na obszar miednicy. Po medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy nie odnotowano w obu ramionach badania istotnych różnic częstości nawrotów w pochwie (wystąpiły u 3 i 4 chorych) oraz przeżycia całkowitego i bez nawrotu raka. W powtórnej, centralnej analizie stwierdzono obecność czynników wysokiego i niskiego ryzyka odpowiednio u 8% i 6% chorych. Wyniki leczenia w grupie spełniającej kryteria kwalifikacji w centralnej ocenie (86% ogółu) nie odbiegały istotnie od pierwotnych. Natomiast niezależnie od pooperacyjnego postępowania istotnie gorsze wyniki w odniesieniu do częstości nawrotów w miednicy, przeżycia całkowitego i przeżycia bez raka wykazano w grupie spełniającej kryteria wysokiego ryzyka w porównaniu z grupą średnio podwyższonego ryzyka. Napromienianiu z zewnątrz towarzyszyła w porównaniu z BT gorsza tolerancja leczenia oraz jakość życia po leczeniu [17]. Badanie to potwierdziło niską, podobną do uzyskanego w grupie napromienianej w badaniu PORTEC (2,2% w ciągu 5 lat) częstość nawrotów w pochwie, dowodząc skuteczności BT w ich zapobieganiu u chorych średnio podwyższonego ryzyka (stanowiących około 30% chorych na raka trzonu macicy). Teleterapię obszaru miednicy należy zatem ograniczyć do przypadków wysokiego ryzyka oraz zaawansowanych stopni nowotworu (15% ogółu chorych na raka trzonu macicy).

Metaanaliza 4 badań z randomizacją obejmująca 1770 chore w I stopniu raka trzonu macicy (870 leczonych, 900 obserwowanych po zabiegu) wykazała bezwzględne obniżenie o 6% ryzyka nawrotu miejscowego w wyniku zastosowania pooperacyjnej EBRT oraz tendencję wydłużenia czasu całkowitego przeżycia w grupie IC i G3 [18].

Pooperacyjna chemioterapia (samodzielna lub w skojarzeniu z radioterapią)

Wyższy odsetek przerzutów do odległych narządów niż nawrotów w miednicy u chorych na raka trzonu macicy wysokiego ryzyka wskazuje na potencjalną rolę systemowego leczenia. Nie udowodniono poprawy wyników leczenia pod wpływem uzupełniającej hormonoterapii z udziałem medroksyprogesteronu i tamoksyfenu stosowanych we wczesnym raku trzonu macicy w porównaniu z wyłączną obserwacją [19]. Podobnie, dodatek doksorubicyny w uzupełnieniu pooperacyjnej RT nie poprawiał przeżycia chorych w klinicznym stopniu I i II raka o wysokim ryzyku [20].

Tabela 2. Współczesne badania randomizowane dotyczące pooperacyjnej chemioterapii endometrialnego raka trzonu macicy (FIGO 1988)

Autor (poz. piśm.)/ parametr	Maggi, 2006 [24]	Randal, 2006 [25]	Kuoppala, 2008 [23]	Susumu, 2008 [26]	Homesley, 2009 [22]	Hogberg, 2010 [21]
Liczba chorych	345	396	156	385	552	534
Charakterystyka chorych	IC G3, II G3 z naciekaniem co najmniej połowy mięśnia, III	III, IV (z przetrwałą zmianą ≤ 2 cm)	IA, B G3, IC-IIIa G1-3	IC-IIIc G3 z naciekaniem co najmniej połowy mięśnia	III, IV (z przetrwałą zmianą ≤ 2 cm)	I-III
Typ histologiczny nieendometrialny	Obecny ^a	Obecny (ok. 50%)	Obecny (7,7%)	Nieobecny	Obecny (31%) ^b	Obecny (28%)
Pierwotne leczenie operacyjne	TAH/BSO ^c + selektywna limfadenektomia miedniczna ± zaotrzewnowa	TAH/BSO + limfadenektomia miedniczna ± zaotrzewnowa	TAH/BSO + limfadenektomia miedniczna ± zaotrzewnowa	TAH/BSO + limfadenektomia miedniczna ± zaotrzewnowa	TAH/BSO ± selektywna limfadenektomia	TAH/BSO ± limfadenektomia
Leczenie	— CHT: CDDP 50 mg/m ² , ADM 45 mg/m ² , CTX 600 mg/m ² , 28 d., 5 x	— CHT: CDDP 50 mg/m ² , ADM 60 mg/m ² , 21 d., 7 x, a następnie 1 x CDDP	— EBRT + CHT 3 x CDDP 50 mg/m ² , EDM 60 mg/m ² , CTX 500 mg/m ²	— CHT: CTX 333 mg/m ² , ADM 40 mg/m ² , CDDP 50 mg/m ² 28 d., co najmniej 3 x	— EBRT ^e 50,4 Gy/1,8 Gy ± BT + CHT: ADM 45 mg/m ² , CDDP 50 mg/m ² 21 lub 28 d., 4 x	— EBRT ± BT ± PA-RT + CHT: ADM 50 mg/m ² , CDDP 50 mg/m ² 21 lub 28 d., 4 x
— ramię kontrolne	— EBRT 45-50 Gy/1,7-2 Gy	— WAI 30 Gy/1,5 Gy + boost 15 Gy	— EBRT 56 Gy	— EBRT ^d 45-50 Gy	— CHT schemat jw. + P 160 mg/m ² /3 g d. 2.	— EBRT ± BT ± PA-RT
Wznowy miejscowo- -regionalne	16% i 12%	18% i 13% (miednica)	Ogółem 3,2%	7,3% i 6,7%	Ogółem 10%	16% i 12%
Przeżycie	66% i 69%/5 lat	53% i 42%/5 lat	Med. 37 mies. i 23 mies.	86,7% i 85,3%/5 lat	—	69% i 78%/5 lat p = 0,07
— bez postępu raka (PFS)	63% i 63%/5 lat	42% i 38%/5 lat	DFS med. 18 mies. i 25 mies.	81,8% i 83,5%/5 lat	62% i 64%/3 lata	69% i 80%/5 lat ^f p = 0,009

↑

Tabela 2. Współczesne badania randomizowane dotyczące pooperacyjnej chemioterapii endometrialnego raka trzonu macicy (FIGO 1988) (cd.)

Toksyczność stopnia 3., 4.	CHT:	CHT:	RT 1,6% CHT 4,7%	— neutropenia 46,7% i 68,3% (p < 0,01)	RT < 1% RT + CHT 2,9%
— wczesna	neutropenia 35%, RT: 16% jelitowa, 5% z układu moczowego	CHT: neutropenia 67%, jelitowa: CHT 20%, WAI 13%	—	—	—
— późna	—	—	— CH + RT 9,5% RT 2,7% (jelitowa)	— 6,1% i 3,6% (jelitowa)	—

^aadenocarcinoma i adenosquamous

^bU 18% występował typ clear cell lub papillary servus

^cU 93% wykonano TAH/BSO, pozostałych poddano innym rodzajom zabiegów

^dU 5,7% chorych dodatkowo napromieniano obszar węzłów zaotrzewnowych, a 3,1% poddano BT

^e49% chorych otrzymało RT na obszar węzłów zaotrzewnowych, ponadto 49% poddano BT. Około 80% chorych otrzymało 6 cykli CHT

^fW grupie raka endometrialnego (n = 384)

TAH/BSO (total abdominal hysterectomy/bilateral salpingoophorectomy) — całkowite usunięcie macicy z przydatkami; EBRT (external beam radiotherapy) — napromienianie wiązki zewnętrznej obszaru miednicy; boost — dodatkowa dawka na miednicę małą lub węzły zaotrzewnowe; BT (brachytherapy) — radioterapia; PA-RT — radioterapia obszaru węzłów chłonnych zaotrzewnowych; WAI (whole abdominal irradiation) — napromienianie całej jamy brzusznej; CHT — chemioterapia; CDDP — cisplatyna; ADM — doksorubicyna; EDM — epidoksorubicyna; CTX — cyklofosfamid; P — paklitaksel; DFS (disease-free survival) — przeżycie bez nawrotu raka; PFS (progression-free survival) — przeżycie bez postępu choroby

Współczesne badania III fazy z udziałem pooperacyjnej CHT ujęto w tabeli 2 [21–26]. W pierwszym, opublikowanym w 2006 r., porównano CHT oraz RT u chorych wysokiego ryzyka stosowane w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego [24]. W ramieniu z RT u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych poza obszarem miednicy napromieniano również obszar tych węzłów (dawka 45 Gy/1,7–1,8 Gy). W badaniu tym nie odnotowano istotnych różnic przeżyć całkowitych i bez nawrotu raka w obu grupach. Uzupełniająca RT wiązała się z wyższym ryzykiem nawrotu w odległych narządach, natomiast CHT — z wyższym ryzykiem nawrotu miejscowego.

W rakach w stopniu FIGO III i IV o różnej histologii i u chorych ze zmianami pozostawionymi w jamie brzusznej po zabiegu nieprzekraczającymi 2 cm zastosowanie CHT z udziałem cisplatyny i doksorubicyny poprawiało istotnie przeżycie całkowite oraz bez postępu raka w porównaniu z RT całej jamy brzusznej [25].

Badanie porównujące pooperacyjną trójlekową CHT z udziałem cisplatyny, doksorubicyny i cyklofosfamidu z RT obszaru miednicy w grupie I–III raka endometrialnego trzonu macicy naciekającego powyżej połowy mięśnia przeprowadziła japońska Grupa Ginekologiczna [26]. Częstość nawrotów zarówno w miednicy, jak i w odległych narządach, a także czas przeżycia były w obu grupach podobne. Chemioterapia wiązała się z poprawą przeżycia bez nawrotu raka (84% i 66%; p = 0,024) i całkowitego przeżycia (90% i 74%; p = 0,006) w podgrupie wysokiego-pośredniego ryzyka obejmującej chore z guzem IC w wieku > 70 lat lub z rakiem G3 oraz w stopniu zaawansowania II lub IIIA (z obecnością komórek rakowych w płynie otrzewnowym).

Podobnie w fińskim badaniu dodatek trójlekowej CHT (3 cykle podawane sekwencyjnie; leczenie naprzemienne) do RT obszaru miednicy we wczesnym raku endometrialnym wysokiego ryzyka nie poprawiał przeżycia całkowitego i przeżycia bez nawrotu raka, a także nie miał wpływu na ryzyko nawrotu miejscowego, natomiast zwiększał ryzyko powikłań jelitowych [23]. Zastosowanie CHT nie wpływało na częstość rozsiewu nowotworu (13,8% vs. 20,2%). Po medianie przeżycia wynoszącej 8,9 miesiąca 81,2% chorych z nawrotem raka zmarło z powodu nowotworu.

Dodatek paklitakselu do CHT z udziałem cisplatyny i doksorubicyny stosowanej w uzupełnieniu pooperacyjnej RT miednicy nie miał wpływu na czas wolny od nawrotu w zaawansowanych przypadkach raka trzonu macicy (stopień IV u 11,9% chorych), natomiast wiązała się z nasileniem toksyczności, głównie jelitowej, leczenia [22]. Istotnie bardziej nasiloną neurotoksyczność związana z paklitakselem utrzymywała się po upływie 6 miesięcy od zakończenia CHT [27]. Do badania kwalifikowano chore z nowotworem ograniczonym do miednicy lub jamy brzusznej, około 80% chorych otrzymało 6 cykli CHT.

Najnowsza praca dotycząca wpływu dodatku CHT do pooperacyjnej RT miednicy przedstawia łączne wyniki badania *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) oraz badania włoskiego (MaNGO) u chorych na raka trzonu macicy I–III stopnia z wysokim ryzykiem nawrotu [21]. Badania te nieco się różniły pod względem kryteriów doboru chorych oraz sposobu leczenia. W badaniu EORTC 4 cykle CHT stosowano przed lub po pooperacyjnej RT obszaru miednicy (w dawce co najmniej 44 Gy), natomiast w MaNGO CHT zawsze poprzedzała RT (45 Gy). W badaniu EORTC poza schematem z udziałem cisplatyny i doksorubicyny stosowano również paklitaxel z karboplatiną. Dodanie CHT wiązało się z istotnym wydłużeniem przeżycia bez nawrotu choroby oraz nieznamienym wydłużeniem całkowitego przeżycia.

Optymalna liczba cykli i rodzaj CHT, a także sekwencja pooperacyjnej RT i CHT pozostają nieustalone. Z retrospektywnych analiz zaawansowanych przypadków raka trzonu macicy leczonych z udziałem CHT zawierającej pochodne platyny wynika, że najskuteczniejszą sekwencją leczenia jest podanie 3 cykli CHT, następnie kolejno RT i 3 cykle CHT [28].

Podsumowanie

Chore na operacyjnego raka trzonu macicy stanowią ogólnie dobrze rokującą grupę, w której można jednak wyróżnić populacje o gorszym rokowaniu. Korzyść związana z pooperacyjną RT w raku trzonu macicy została potwierdzona jedynie w grupie wysokiego ryzyka nawrotu i obejmowała wyłącznie zwiększenie udziału wyleczeń miejscowych, bez wpływu na przeżycie. W tej grupie uzasadnione jest stosowanie pooperacyjnej teleterapii na obszar miednicy. U chorych wysokiego-pośredniego ryzyka, w szczególności spełniającej kryteria przyjęte w badaniu PORTEC-2, wystarczające jest zastosowanie pooperacyjnej BT w obszarze szczytu pochwy.

Istotną poprawę przeżyć bez nawrotu raka oraz niezamienne wydłużenie całkowitego przeżycia w wyniku dodania CHT do pooperacyjnej RT potwierdzono w badaniu z randomizacją. W rutynowym postępowaniu zastosowanie CHT należy rozpatrywać u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu z uwzględnieniem indywidualnych wskazań.

Najnowsze zalecenia NCCN dotyczące tego zagadnienia ujęto w tabeli 3.

Piśmiennictwo

- FIGO staging Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.

- Panici P.B., Basile S., Maneschi F. i wsp. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1707–1716.
- Mariani A.S.C., Keeney G.L., Long H.J., Lesnick T.G., Podratz K.C. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 120–126.
- Mariani A., Dowdy S.C., Keeney G.L. i wsp. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 820–827.
- Seamon L.G., Fowler J.M., Cohn D.E. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117: 6–8.
- The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
- Sorbe B., Nordstrom B., Maepaa J. i wsp. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer. A controlled randomized study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 873–878.
- National Comprehensive Cancer Network v.1.2013.
- Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognosis parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56: 419–426.
- Creutzberg C.L., van Putten W.L.J., Koper P.C.W. i wsp. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
- Creutzberg C.L., van Putten W.L.J., Koper P.C.W. i wsp. The morbidity of treatment for patients with stage 1 endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 1246–1255.
- Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. i wsp. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 744–751.
- Nout R.A., Smith V.T., Putter H. i wsp. Vaginal brachytherapy versus external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
- Sorbe B., Horvath G., Andersson H., Boman K., Lundgren C., Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma- a prospective randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 1249–1255.
- Creutzberg C.L., van Putten W.L.J., Koper P.C.W. i wsp. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 201–209.
- Scholten A.N., van Putten W.L.J., Beerman H. i wsp. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 834–838.
- Nout R.A., Putter H., Jurgeliemk-Schulz I.M. i wsp. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3547–3556.
- Kong A., Johnson N., Cornes P. i wsp. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 18: CD003916.
- Von Minckwitz G., Loibl S., Brunnert K. i wsp. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer — a multicentre, open, controlled, prospectively randomized trial. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 2265–2271.
- Marrow C.P., Bundy B.N., Homesley H.D. i wsp. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 166–171.
- Hogberg T., Signorelli M., de Oliveira C.F. i wsp. Sequential chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer — results from two randomised studies. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2422–2431.
- Homesley H.D., Filiaci V., Gibbons S.K. i wsp. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 543–552.
- Kuoppala T., Maenpaa J., Tomas E. i wsp. Surgically staged high-risk endometrial cancer: Randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 190–195.

Tabela 3. Zalecenia lecznicze *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.1.2013* dotyczące raka endometrialnego trzonu macicy (FIGO 2009) [8]

Chore poddane pełnej ocenie zaawansowania (limfadenektomii)				
Stopień	Czynniki ryzyka ^a	G1	G2	G3
IA	Brak	Obserwacja	Obserwacja lub BT	Obserwacja lub BT
	Obecne	Obserwacja lub BT	Obserwacja lub BT i/lub EBRT	Obserwacja lub BT i/lub EBRT
IB	Brak	Obserwacja lub BT	Obserwacja lub BT	Obserwacja lub BT i/lub EBRT
	Obecne	Obserwacja lub BT i/lub EBRT	Obserwacja lub BT i/lub EBRT	EBBT i/lub BT ± CHT lub obserwacja
II		BT i/lub EBRT	EBRT + BT	EBRT + BT ± CHT
IIIA		CHT ± RT lub tu-RT ± CHT lub EBRT ± BT	CHT ± RT lub tu-RT ± CHT lub EBRT ± BT	CHT ± RT lub tu-RT ± CHT lub EBRT ± BT
IIIB, IIIC, IV	IIIB, IIIC1, 2	CHT i/lub tu-RT		
	IVA, IVB	CHT ± RT		
Chore niepoddane pełnej ocenie zaawansowania (limfadenektomii)				
IA (bez naciekania mięśnia macicy) G1, 2		Obserwacja		
IA (naciekanie mięśnia macicy poniżej połowy) G1, 2		Obrazowa ocena RTG	Brak nowotworu Obecność nowotworu	Obserwacja lub BT ± EBRT Dalsze postępowanie uzależnione od wyniku chirurgicznej oceny zaawansowania/patologicznego potwierdzenia przerzutów
IA G3		Obrazowa ocena RTG	Brak nowotworu	EBBT + BT ± PA-RT (± CHT, jeśli G3)
IB			Obecność nowotworu	Dalsze postępowanie uzależnione od wyniku chirurgicznej oceny zaawansowania/patologicznego potwierdzenia przerzutów
II				

^aWiek > 60. rż., zatory z komórek raka w naczyniach, znaczna wielkość guza, naciek okolicy ujścia wewnętrznego/gruczołów szyjkowych
 BT (*brachytherapy*) — brachyterapia dopochwowa; EBRT (*external beam radiotherapy*) — napromienianie wiązką zewnętrzną obszaru miednicy; CHT — chemioterapia; RT — radioterapia; tu-RT — radioterapia obszaru zmian nowotworowych; PA-RT — radioterapia obszaru węzłów chłonnych zaotrzewnowych

24. Maggi R., Lissoni A., Spina F. i wsp. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 266–271.
25. Randal M.E., Filiaci V.L., Muss H. i wsp. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 36–44.
26. Susumu N., Sagae S., Udagawa Y. i wsp. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 226–233.
27. Cella D., Huang H., Homesley H.D. i wsp. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: results from GOG 184. *Gynecol. Oncol.* 2010; 119: 538–542.
28. Secord A.A., Havrilesky L.J., O'Malley D.M. i wsp. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 442–447.