

Rak materničnega telesa - Adjuvantno sistemsko zdravljenje

Erik Škof

Adjuvantno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo uporabljamo pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni(1):

- Stadij III - ne glede na histološki tip raka
- Histološki tip:
 - G3 endometrioidni – stadij \geq IB
 - Ne-endometrioidni (serozni, svetlocelični, mucinozni, karcinosarkom) - ne glede na stadij bolezni

Pri bolnicah, ki imajo bolezen v stadiju III, ne glede na histološki tip, je pričakovano 5-letno preživetje 50–60 %, medtem ko je npr. v stadiju I preživetje 85–90 %, v stadiju II 75–85 %, v stadiju IV pa 20–25 %(2). Pri bolnicah, ki imajo bolezen v stadiju IB (\geq 50 % invazija v miometriji) in histološki tip gradus 3 raka, je pričakovano 5-letno preživetje le 58 %(3–5). Pri seroznem raku ima približno 60–70 % bolnic ob postavitvi diagnoze bolezen že razširjeno izven maternice. Petletno preživetje bolnic, ki imajo serozni rak, je le 20–25 %(6).

Zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo lahko poteka kot samostojno adjuvantno zdravljenje ali kot zdravljenje v kombinaciji z adjuvantnim obsevanjem. Dosedanja spoznanja o vlogi in pomenu adjuvantnega sistema zdravljenja s kemoterapijo so navedena v besedilu, ki sledi.

Leta 2006 je bila objavljena manjša raziskava faze II(7), v kateri so bile bolnice zdravljene z adjuvantnim obsevanjem in sočasno s kemoterapijo s cisplatinom, po zaključenem obsevanju so bolnice prejele še štiri cikle kemoterapije s cisplatinom in paklitakselom. Rezultati raziskave so pokazali, da je bilo 4-letno preživetje bolnic 85 % (vsi stadiji), medtem ko je bilo 4-letno preživetje bolnic s stadijem III 77 %.

Leta 2010 je bila objavljena združena analiza dveh randomiziranih raziskav faze III(8) pri bolnicah z visokim tveganjem, ki je pokazala značilno daljše 5-

letno preživetje brez ponovitve bolezni (78 % proti 69 %, HR 0.63, $p = 0,009$) in trend k izboljšanju celokupnega 5-letnega preživetja (82 % proti 75 %, HR 0.69, $p = 0,07$) pri bolnicah, ki so bile zdravljene z adjuvantnim obsevanjem in kemoterapijo na osnovi platine. Bolnice so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo pred ali po zaključenem adjuvantnem obsevanju.

Leta 2011 je bila objavljena metaanaliza petih randomiziranih raziskav(9), ki so primerjale izhode zdravljenja bolnic, ki po operaciji niso bile adjuvantno zdravljene, z izhodi zdravljenja bolnic, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo in/ali adjuvantnim obsevanjem. Rezultati te metaanalize so pokazali, da so imele bolnice, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo na osnovi platine, za 25 % relativno daljše preživetje brez ponovitve bolezni (HR 0,75). V absolutnih številkah so imele bolnice, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo za 5 % manjše tveganje za pojav oddaljenih zasevkov izven medenice in za 4 % boljše srednje celokupno preživetje, kot bolnice, ki niso prejele adjuvantne kemoterapije.

Leta 2014 je bila objavljena metaanaliza štirih randomiziranih raziskav(10) pri bolnicah z rakom materničnega telesa stadija FIGO III/IV, ki so primerjale preživetje in toksičnost zdravljenja bolnic z adjuvantno kemoterapijo in adjuvantnim obsevanjem. Bolnice, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo, so imele za 25 % relativno boljše preživetje brez ponovitve oz. napredovanja bolezni (HR 0,74) ter celokupno preživetje (HR 0,75), kot bolnice, ki so se zdravile z adjuvantnim obsevanjem. Zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo je bilo povezano z več neželenimi učinki zdravljenja (hematološki, nevrološki, alopecija), kot zdravljenje z adjuvantnim obsevanjem.

Na osnovi rezultatov zgoraj omenjenih raziskav sta bili zasnovani dve randomizirani raziskavi (PORTEC-3 in GOG 258), ki sta pred kratkim zaključili z vključevanjem bolnic z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. V raziskavi PORTEC 3(11) so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega adjuvantnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z adjuvantnim obsevanjem. V raziskavi GOG 258(12) so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega adjuvantnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z adjuvantno kemoterapijo (paklitaksel/karboplatin). Rezultati obeh raziskav bodo predvidoma objavljeni v kratkem.

Trenutno v standardnem adjuvantnem sistemskem zdravljenju uporabljamo kemoterapijo, ki vsebuje preparate platine in taksane. Običajno bolnice prejmejo 4–6 ciklusov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo prične bodisi neposredno po zaključenem

kirurškem zdravljenju (še pred zdravljenjem z adjuvantnim obsevanjem) ali po zaključenem zdravljenju z adjuvantnim obsevanjem. Vrstni red adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem se določi na multidisciplinarnem konziliju, predvsem glede na patohistološki izvid tumorja, ki je bil odstranjen pri operaciji. Namen adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov drugod po telesu, medtem ko je namen adjuvantnega obsevanja zmanjšati verjetnost lokalne ponovitve bolezni.

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina: slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 2 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija, itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila, visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaksel(13). Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštev kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina(14).

Literatura

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 0: 1-26.
2. Creasman WT, Odlicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
3. Greven KM, Randall M, Fanning J, et al. Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Sep;19(3):529-34.
4. Straughn JM1, Huh WK, Orr JW Jr, et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2003 May;89(2):295-300.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1234-41.
6. Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S83-9.

7. Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 155–159.
8. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422–2431
9. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
10. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD010681. DOI: 10.1002/14651858.CD010681.pub2.
11. ISRCTN14387080 DOI 10.1186/ISRCTN14387080. Randomised phase III trial comparing concurrent chemoradiation and adjuvant chemotherapy with pelvic radiation alone in high risk and advanced stage endometrial carcinoma
12. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00942357. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer
13. www.NCCN.org –NCCN Guidelines Version 2.2016. Uterine neoplasms.
14. Pignata S, Scambia G, Pisano C, et al. A multicenter phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-I study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignances) group. *British Journal of Cancer* 2007;96, 1639–43.