

# Czy znamy najbardziej korzystny sposób postępowania we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania raka trzonu macicy?

*Do we know the best treatment modality in early stage endometrial cancer?*

Joanna Jońska, Ryszard Krynicki, Bogusław Lindner, Norbert Piotrkowicz, Jagna Staniaszek, Mariusz Bidziński

*Rak trzonu macicy jest najczęstszą postacią raka, występującą u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Zasadniczą metodą leczenia w tej jednostce chorobowej jest leczenie chirurgiczne. Wskazania do zastosowania napromieniania pooperacyjnego w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka w dalszym ciągu pozostają przedmiotem kontrowersji. Ponieważ przeżycie 5-letnie w grupie chorych we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego raka trzonu macicy wynosi ok. 90%, margines na poprawę przeżyć pozostaje niewielki. W każdym przypadku należy rozważyć bilans zysków i strat, wynikający z zastosowania radioterapii, w aspekcie ryzyka wystąpienia nawrotu procesu nowotworowego i powikłań popromiennych. Ustalenie wskazań do napromieniania pooperacyjnego w grupie pośredniego ryzyka w I stopniu klinicznego zaawansowania, jak również w grupie wysokiego ryzyka, bez stwierdzonych przerzutów do węzłów chłonnych, wymaga dalszych badań.*

*Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, radioterapia*

*(Przegląd Menopauzalny 2003; 3:54–60)*

Rak błony śluzowej trzonu macicy (r.t.m.) jest chorobą okresu pomenopauzalnego. Około 75% wszystkich przypadków dotyczy kobiet po menopauzie. Szczyt zachorowań obserwuje się między 55. a 65. rokiem życia. Około 10% przypadków rozpoznaje się u kobiet poniżej 45. roku życia, natomiast 4% przed 40. rokiem życia. Obecnie istnieje tendencja wzrostowa zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy, zwłaszcza w krajach o wysokim poziomie ekonomicznym.

Współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 3,7 na 100 tys. kobiet. Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej, ale ciągle wzrastającej zapadalności na raka trzonu macicy.

Chore na raka endometrium są to najczęściej kobiety, u których występuje klasyczna triada objawów: cukrzyca, nadciśnienie i otyłość. U nieródek ryzyko zachorowania jest 2-krotnie wyższe niż u kobiet, które urodziły jedno dziecko. Ponadto stanami, które usposo-

**Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie; kierownik Kliniki: doc. dr hab. med. Mariusz Bidziński**



biają do powstania gruczolakoraka endometrium są niepłodność, czynnościowe torbiele jajników, rozrost endometrium [1].

Najczęściej spotykanymi objawami, sugerującymi obecność omawianej choroby, są krwawienie z dróg rodnych oraz bóle w podbrzuszu. U ok. 20% chorych nie występują żadne objawy. Powtarzające się nieprawidłowe krwawienia u kobiet po menopauzie są wskazaniem do diagnostycznego wyłyżeczkowania jamy macicy. Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie frakcjonowanych wyskrobów z szyjki i trzonu macicy.

Najczęstszą postacią, stanowiącą ok. 75% wszystkich przypadków r.t.m. jest gruczolakorak. W leczeniu chorych na raka trzonu macicy postępowanie chirurgiczne w pierwszym etapie jest metodą z wyboru. Pozwala ono na ustalenie rzeczywistego stopnia zaawansowania nowotworu i określenie specyficznych czynników prognostycznych, na podstawie których można wyodrębnić grupę chorych, wymagających uzupełniającego leczenia napromienianiem. Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi są zaawansowanie miejscowe nowotworu, określone wg klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej (FIGO 1988), stopień dojrzałości histopatologicznej oraz stan regionalnych węzłów chłonnych (biodrowych, zasłonowych i okołoortalnych) [2]. Radioterapia (RTP) może być zastosowana jako metoda radykalna w następujących przypadkach: u chorych z przeciwwskazaniami internistycznymi do zabiegu operacyjnego oraz w przypadku braku zgody na zabieg operacyjny.

Wiele kontrowersji budzi nadal wartość uzupełniającego napromieniania. Dotyczy to zarówno brachyterapii, jak i teleterapii: czy stosować, kiedy, jeśli stosować, to którą z metod, kiedy stosować obydwie, przed czy pooperacyjnie? Głównym przedmiotem badań jest wyodrębnienie grup chorych, u których stwierdzono niekorzystne czynniki prognostyczne i które mają szansę na odniesienie korzyści z zastosowania napromieniania uzupełniającego, zarówno w aspekcie ryzyka nawrotu procesu nowotworowego, jak i przeżyć odległych.

Liczne badania kliniczne obejmowały duże, zróżnicowane grupy chorych napromienianych uzupełniająco lub nie napromienianych, podejmowały próby określenia prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy miejscowej, zarówno po zastosowanej RTP, jak i bez niej, jak również odczynów i powikłań popromiennych. W wyniku żadnego z nich nie ustalono jednoznacznych wskazań do zastosowania RTP pooperacyjnej. Zwraca uwagę dosyć duże zróżnicowanie, zarówno w doborze chorych, jak i w wysokości zastosowanej dawki w poszczególnych ośrodkach.

Rose i wsp. [3] na podstawie analizy grupy 146 chorych w stopniu klinicznego zaawansowania IB (G1, G2), leczonych w latach 1974–1992 z zastosowaniem pooperacyjnej brachyterapii (BTP) (76 osób), lub bez uzu-

pełniającego leczenia (70 osób), wykazali, że zastosowanie BTP nie wpływa na czas przeżycia całkowitego oraz bezobjawowego w grupie chorych na r.t.m. w stopniu IB G1, natomiast redukuje częstość wznów miejscowych w stopniu IB G2 o ok. 3%. W trakcie przeprowadzonego leczenia nie zaobserwowano poważnych powikłań.

Creutzberg i wsp. [4] przedstawili wyniki wieloosrodkowego randomizowanego badania klinicznego, oceniającego wpływ pooperacyjnej RTP na obszar miednicy, na prawdopodobieństwo wystąpienia wznów miejscowych i przeżyć 5-letnich chorych na r.t.m. w I stopniu zaawansowania klinicznego. Badaniem objęto chore w różnym stopniu złośliwości histologicznej oraz grubości inwazji błony mięśniowej (G1 z naciekiem ponad połowy błony mięśniowej, G3 z powierzchownym, nieprzekraczającym połowy grubości mięśniówki naciekiem, G2 z naciekiem całej grubości mięśniówki). Obserwacji poddano 714 chorych z 19 ośrodków. Przydzielono je losowo do obserwacji lub do RTP, podając na obszar miednicy dawkę 46 Gy. Głównym założeniem była ocena wystąpienia wznów lokalnych i zgonów. Oceniano także powikłania leczenia i czas przeżycia po wystąpieniu wznowy. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 52 mies. 5-letni odsetek wznów miejscowych wyniósł 4% w grupie napromienianej i 14% w grupie kontrolnej. Odsetek zgonów związanych z r.t.m. w obu grupach wyniósł odpowiednio 9% i 6%. Odsetek przeżyć 5-letnich był podobny w obu grupach i wynosił odpowiednio 81% i 85%. Powikłania związane z leczeniem wystąpiły u 25% chorych napromienianych i u 6% w grupie kontrolnej. 66% powikłań było w stopniu I, powikłania w stopniu II i III wystąpiły u 8 chorych, z czego u 7 chorych napromienianych. Czas przeżycia po wystąpieniu wznowy był znamienne dłuższy w grupie kontrolnej. Wniosek z badania był następujący: napromienianie pooperacyjne u chorych na r. t. m. w I stopniu klinicznego zaawansowania zmniejsza częstość występowania wznów miejscowych, ale nie wpływa na czas przeżycia, ponadto nasila niepożądane objawy uboczne.

Maignon i wsp. [5] przedstawiają wyniki leczenia 170 chorych na r.t.m. w latach 1972–1993. Wszystkie chore leczone były z zastosowaniem RTP z następującym po 5 tyg. zabiegiem operacyjnym. U 83 pacjentek z korzystnymi czynnikami rokowniczymi – I stopień (G1, bez nacieku szyjki), zastosowano BTP przedoperacyjną, u 87 pacjentek ze złymi czynnikami prognostycznymi (G2, nacieki szyjki macicy), zastosowano dodatkowo napromienianie z pól zewnętrznych do dawki 40 Gy. Niepowodzenia w postaci wznowy dotyczyły obydwu grup. W grupie pierwszej nawroty miejscowe wystąpiły u 3 pacjentek, natomiast w grupie drugiej u 1 pacjentki pojawiła się wznowa miejscowa w pochwie, u 4 doszło do wznowy w miednicy mniejszej, u 2 wystąpiły przerzuty odległe. 5-letnie bezobja-



wowe przeżycia w całej badanej grupie wynosiły: w stopniu klinicznego zaawansowania IA – 82%, IB – 79%, II – 81%, w stopniu dojrzałości histopatologicznej: G1, G2, G3 odpowiednio: 86%, 76% i 83%. W powyższym badaniu czynnikami mającymi wpływ na przeżycie, okazały się zarówno stopień dojrzałości histopatologicznej, jak i stopień klinicznego zaawansowania.

Barnhum M. i wsp. [6] przedstawiają wyniki leczenia 158 chorych na raka trzonu macicy w I stopniu klinicznego zaawansowania. Pacjentki były leczone chirurgicznie, a następnie, na podstawie czynników rokowniczych, jak głębokość naciekania mięśniówki macicy oraz stopień dojrzałości histopatologicznej, podzielono je na 2 grupy: wysokiego i niskiego ryzyka. Uzupelniającą radioterapię przeprowadzono u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka. W obserwacji 59-miesięcznej bezobjawowe przeżycia były podobne w obu grupach, natomiast po 5 latach bezobjawowe przeżycie w grupie bez uzupełniającej RTP wynosiło 92%, natomiast w grupie napromienianej 89%. Biorąc pod uwagę wpływ czynników rokowniczo złych na długość przeżycia wywnioskowano, że zastosowanie napromieniania uzupełniającego poprawia wyniki leczenia w tej grupie.

Podobne wnioski przedstawili Yalman D i wsp. [7]. Przedstawili oni analizę czynników prognostycznych, mających wpływ na przeżycia całkowite i bezobjawowe w grupie 440 chorych na r.t.m., leczonych z zastosowaniem pooperacyjnej RTP.

Analiza grupy 541 chorych na r.t.m. leczonych w *Martin-Luther Universitat Halle*, przedstawiona przez Hangsen i wsp. [8], prowadzi do wniosku, że w grupie chorych, u których stwierdzono stopień zróżnicowania G3, jak również naciek przekraczający połowę mięśniówki, zastosowanie pooperacyjnej RTP może przyczynić się do obniżenia odsetka wznów miejscowych, jak również poprawy przeżyć całkowitych, przy relatywnie niewielkim odsetku późnych powikłań popromiennych.

Tezę tę potwierdzają w swojej analizie Kose i wsp. [9], którzy przeprowadzili analizę leczenia 83 chorych na r.t.m.

Jak wynika z piśmiennictwa, przedmiotem kontrowersji są nie tylko wskazania do radioterapii pooperacyjnej, uwzględniające obecność czynników rokowniczych, takich jak stopień klinicznego zaawansowania czy histologiczna dojrzałość nowotworu, ale także stan regionalnych węzłów chłonnych.

Bolla M i wsp. [10] przedstawiają wyniki analizy 130 chorych na r.t.m. w I stopniu klinicznego zaawansowania, leczonych operacyjnie w latach 1974–1993 na 3 oddziałach ginekologicznych we Francji. U wszystkich chorych przeprowadzono usunięcie macicy z przydatkami oraz węzłami chłonnymi biodrowymi. Do roku 1978 stosowano napromienianie przed-

operacyjne (15 chorych). W późniejszym okresie u chorych z naciekiem zajmującym 30% grubości błony mięśniowej, cechą G3, zajęciem szyjki macicy, przerzutami do przydatków, do węzłów chłonnych, stosowano teleterapię skojarzoną z brachyterapią. Przy braku niekorzystnych czynników rokowniczych stosowano wyłącznie brachyterapię. Czas obserwacji wynosił 67 mies. W grupie pierwszej jedynie zajęcie węzłów chłonnych było istotne statystycznie w ocenie przeżyć całkowitych (74 chore), w grupie drugiej wyłączono z analizy cechę N w celu określenia pozostałych czynników prognostycznych (119 chorych). Znamienny statystycznie wpływ na przeżycia miały głębokość nacieku błony mięśniowej powyżej 50% oraz stopień dojrzałości histologicznej G3. Zastosowanie pooperacyjnej brachyterapii przy braku niekorzystnych czynników rokowniczych w I stopniu klinicznego zaawansowania uznano za leczenie wystarczające, pod warunkiem jednak, że przeprowadzono ocenę węzłów chłonnych. Stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych uzasadnia zastosowanie teleterapii, natomiast u chorych z cechą N(-), przy istniejących niekorzystnych czynnikach rokowniczych, zastosowanie leczenia uzupełniającego jest uzależnione od głębokości inwazji błony mięśniowej oraz stopnia zróżnicowania histologicznego.

Podobne wnioski przedstawili w swojej pracy Fanning i wsp. [11], którzy przeprowadzili analizę przeżyć oraz powikłań związanych z leczeniem u chorych z grupy pośredniego ryzyka (stopień IG3, IC i II), leczonych z zastosowaniem całkowitej limfadenektomii i następnej BTP. Analizie poddano 265 chorych, u 66 stwierdzono czynniki pośredniego ryzyka i zastosowano BTP. Jedynie u 3% pacjentek stwierdzono przerzuty odległe bez wznowy miejscowej. U pacjentek z grupy pośredniego ryzyka po przeprowadzonej pełnej limfadenektomii zastosowanie BTP uznano za wystarczające leczenie.

Również w swojej pracy Naumann i wsp. [12] wskazują na fakt, że – jak wykazano w kilku randomizowanych badaniach – chociaż uzupełniające napromienianie wpływa na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych, to nie przedstawiono wystarczających dowodów na potwierdzenie wpływu napromieniania pooperacyjnego na przeżycia u prawidłowo wystopniowanych chorych w I stopniu klinicznego zaawansowania raka endometrium.

Toubol i wsp. [13] w analizie czynników rokowniczych u chorych na r.t.m. w I stopniu klinicznego zaawansowania, przeprowadzonej na grupie 437 pacjentek, leczonych w latach 1971–1992 w *Hospital Tenon* w Paryżu, wskazują na ryzyko wystąpienia późnych powikłań popromiennych w przypadku napromieniania uzupełniającego na obszar miednicy u chorych z grupy pośredniego ryzyka (stopień IA G3, IB-C, II) po przeprowadzonej pełnej limfadenek-



tomii, u których prawdopodobnie przeprowadzenie uzupełniającej brachyterapii jest leczeniem wystarczającym.

Tę tezę potwierdzają również Ampil i wsp. [2].

Ayhan A i wsp. [14] przedstawiając analizę leczenia 196 chorych na r.t.m. w latach 1982–1997, dochodzą do wniosku, że nawet w grupie chorych wysokiego ryzyka, nie wykazano wpływu uzupełniającej RTP na przeżycia, w związku z tym autorzy analizy zalecają stosowanie napromieniania w przypadku wznowy.

Jereczek-Fossa i wsp. [15] w analizie grupy 317 chorych na r.t.m., leczonych z zastosowaniem leczenia chirurgicznego z następową RTP w latach 1974–1991, wskazują na wpływ stopnia zróżnicowania histopatologicznego i wieku na prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy miejscowej, zwracając jednocześnie uwagę na relatywnie niewielki odsetek wznów miejscowych bez towarzyszących przerzutów odległych, przy wysokim odsetku późnych powikłań popromiennych, co skłania do dokładnej weryfikacji wskazań do napromieniania adjuwantowego.

W *Pensylwania Hospital*, zasadą jest pooperacyjne napromienianie chorych na r.t.m. z grupy podwyższonego ryzyka (IAG3, IB, IC G2, G3), u pacjentek w stopniu klinicznego zaawansowania IA, IB (G1 G2) ze względu na korzystne rokowanie nie stosuje się radioterapii. W analizie porównawczej przeżyć 5-letnich [25] kobiet w I stopniu klinicznego zaawansowania, stosowano następujące metody leczenia: leczenie wyłącznie chirurgiczne (grupa 1), leczenie z zastosowaniem chirurgii i napromieniania pooperacyjnego (grupa 2), leczenie z zastosowaniem wyłącznej radioterapii (grupa 3). W żadnej z grup nie wykazano różnic w przeżyciach. Wszystkie oscylowały w granicach 88%, natomiast najwyższy odsetek wznów w miednicy (17,8%), dotyczył chorych z grupy 3, zaś najniższy chorych z grupy 2 (4,6%). Odsetek przerzutów odległych był najniższy w grupie 1 (7%), natomiast najwyższy w grupie 3 (17,2%). Analiza ta wykazuje wyraźny wpływ rodzaju przeprowadzonego leczenia na odsetek nawrotów, który jednak nie ma wpływu na przeżycia 5-letnie.

W grupie szwedzkiej [17] w I stopniu klinicznego zaawansowania, przy braku czynników niekorzystnych rokowniczo, napromienianie z pól zewnętrznych nie jest stosowane, wykazano natomiast, że najkorzystniejszym leczeniem dla tego typu przypadków jest leczenie chirurgiczne z następową BTP. Badacze ci zgodni są co do tego, że pacjentki z I/II stopniem klinicznego zaawansowania, niskim stopniem dojrzałości histologicznej (G2, G3) powinny być napromieniane uzupełniająco, nie ma natomiast zgodności co do tego, czy radioterapia powinna być stosowana przed- czy pooperacyjnie.

Wyniki badań przedstawionych w *XXI Annual Report* [18], porównujących 5-letnie przeżycia w aspek-





cie zależności stopnia histologicznej złośliwości i rodzaju zastosowanego leczenia wykazały ok. 7-procentową przewagę na korzyść chirurgii z brachyterapią w przypadku G1, oraz 10-procentową przewagę leczenia skojarzonego nad leczeniem wyłącznie chirurgicznym w przypadku G2.

Liczne badania kliniczne [17] dowodzą, że radioterapia pooperacyjna jest wskazana u pacjentek, u których w trakcie zabiegu wykazano przerzuty do węzłów chłonnych, lub są obecne jakiegokolwiek z następujących czynników: głębokie naciekanie mięśniówki, niski stopień dojrzałości histopatologicznej lub nacieki szyjki.

U większości pacjentek rak endometrium rozpoznawany jest w I stopniu klinicznego zaawansowania, dlatego przeprowadzone badanie randomizowane, opisane przez Aaldersa i wsp. [19] miało za zadanie ocenę korzyści wynikającej z zastosowania teleradioterapii pooperacyjnej. U wszystkich pacjentek zastosowano pooperacyjną BTP, następnie poddano je randomizacji do 2 grup: 1) napromienianie na obszar miednicy do dawki 40 Gy, 2) bez napromieniania. Poprawę przeżycia u chorych, u których zastosowano pooperacyjną RTP, obserwowano jedynie u tych z niskim stopniem histologicznego zróżnicowania raka lub głęboką inwazją mięśniówki.

Liczne badania dowodzą, że zastosowanie radioterapii, przy istnieniu czynników niekorzystnych rokowniczo, obniża częstość nawrotów w pochwie od 13% do ok. 5%. W przeprowadzonym badaniu klinicznym w latach 1967–1973 Jones i wsp. [20] wykazali odsetek wznów miejscowych w pochwie jako 4,6% u pacjentek napromienianych przedoperacyjnie, w porównaniu z pacjentkami leczonymi tylko operacyjnie, u których odsetek wznów wynosił 6–10%. Jednak w tego typu badaniach nie można przeprowadzić bezpośredniego porównania, ponieważ większość pacjentek z czynnikami ryzyka jest kwalifikowana do uzupełniającego napromieniania.

Jedynie randomizowane prospektywne badanie kliniczne, mające na celu ocenę korzyści, jaką może przynieść napromienianie pooperacyjne zostało przeprowadzone przez grupę norweską w *Norwegian Radium Hospital* i opublikowane w 1980 r. [21]. U pacjentek w I stopniu klinicznego zaawansowania przeprowadzono usunięcie macicy z przydatkami oraz usunięcie węzłów chłonnych, te, u których w trakcie laparotomii stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych były wykluczone z badania. Napromienianie w dawce 60 Gy na szczyt pochwy techniką BTP przeprowadzono u 540 chorych, a następnie poddano je randomizacji, przydzielając do 2 grup: 1) napromienianie na obszar miednicy do dawki 40 Gy, 2) bez napromieniania. Chociaż u pacjentek, które otrzymały uzupełniającą RTP, stwierdzono niższy odsetek nawrotów miejscowych, nie zauważono znaczącego wpływu na poprawę przeżyć. Dane sugerowały, że u pacjentek z głęboką inwa-

zją miometrium oraz cechą G3, zastosowanie RTP być może przedłuży przeżycie, lecz grupa chorych była mała i nie można było wyciągnąć istotnych statystycznie wniosków. Autorzy sugerowali, że napromienianie na obszar miednicy nie przynosi poprawy przeżyć, natomiast poprawia kontrolę miejscową, zaś choroba powraca w postaci przerzutów odległych. Wyciągnięto interesujący wniosek: uzyskano najbardziej znaczącą kontrolę miejscową u pacjentek, u których stwierdzono głęboką inwazję mięśniówki, natomiast większą liczbę przerzutów odległych notowano u pacjentek, u których stwierdzono inwazję powierzchowną, bądź jej brak.

Liczne badania potwierdzają 80–90% odsetek 5-letnich przeżyć pacjentek z czynnikami ryzyka, leczonych operacyjnie z zastosowaniem uzupełniającej RTP [21].

Carey i wsp. [22] opublikowali wyniki leczenia 157 chorych na r.t.m. w I stopniu klinicznego zaawansowania ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka (głęboka inwazja mięśniówki, G3, rak płaskonabłonkowy, inwazja szyjki). Chore leczono z zastosowaniem uzupełniającej RTP. 5-letnie przeżycie w tej grupie wynosiło 80%. Odsetek wznów miejscowych wynosił 29% – była to grupa 28 pacjentek, które nie wyraziły zgody na uzupełniającą radioterapię. W grupie, która otrzymała kompletne leczenie, odsetek wznów wynosił 4%.

W innym badaniu klinicznym Piver i Hempling przedstawili raport z leczenia 41 pacjentek, u których stwierdzono czynniki zwiększonego ryzyka, ale bez zajęcia węzłów chłonnych. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosił 88%, tylko u 1 pacjentki wystąpił nawrót miejscowy.

Kucera i wsp. przedstawili wyniki leczenia grupy 229 chorych na r.t.m. z czynnikami zwiększonego ryzyka, u których odsetek 5-letnich przeżyć wynosił 88%, porównując je do grupy, w której nie stwierdzono czynników ryzyka, a w której przeprowadzono napromienianie na szczyt pochwy jako leczenie uzupełniające. Odsetek przeżyć w tej grupie wynosił 90%.

Badania powyższe sugerują, że zastosowanie radioterapii jako leczenia uzupełniającego powinno być stosowane u pacjentek, u których występowanie czynników ryzyka wskazuje na duże prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy miejscowej. Podjęcie decyzji o leczeniu powinno mieć miejsce po rozważeniu korzyści wynikającej z uzupełniającego leczenia napromienianiem w kontekście wystąpienia powikłań popromiennych, szczególnie u pacjentek ze zmianami zapalnymi w miednicy małej, po licznych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej, czy z cukrzycą.

Spośród badań mających na celu ustalenie optymalnego leczenia, w aspekcie ryzyka wystąpienia nawrotów pojawiły się także badania oceniające częstość i rodzaj powikłań popromiennych w proponowanych schematach leczenia.



Dokładna analiza powikłań została przeprowadzona w *Mallinckrodt Institute of Radiology* [23]. W grupie pacjentek, u których zastosowano napromienianie przedoperacyjne obserwowano 1% powikłań, natomiast w grupie napromienianej pooperacyjnie obserwowano do 16% powikłań. W przypadku połączenia napromieniania z zastosowaniem teleterapii z brachyterapią autorzy wykazali, jak bardzo istotna jest wysokość dawki z pól zewnętrznych. U pacjentek, u których dawka ta wynosiła 30 Gy, obserwowano do 2% powikłań, natomiast u pacjentek, u których przekroczono powyższą dawkę, odsetek powikłań wzrastał do 18%.

Corn i wsp. [24] przedstawili analizę wyników leczenia 235 chorych na r.t.m., które były napromieniane na obszar miednicy do dawki 46,2 Gy bez zastosowania BTP lub z BTP w dawce 32,4 Gy na szczyt pochwy. Podczas 5-letniej obserwacji odsetek ciężkich powikłań popromiennych wynosił 5,5%, wśród nich były zrosty w miednicy małej oraz niedrożność u 11 chorych, 3 pacjentki zmarły z powodu powikłań.

Przedstawione prace dotyczące leczenia chorych na raka endometrium to z reguły prace retrospektywne, uwzględniające przypadki leczone wg niejednorodnych schematów, odbiegających od obecnie rekomendowanych w większości ośrodków. Autorzy analizowali różne liczbowo grupy pacjentek, różną sekwencję poszczególnych etapów leczenia, często różną wysokość dawki zastosowanej, zarówno w BTP, jak i w teleterapii, a także różne czynniki rokownicze, które brali pod uwagę, ustalając wskazania do uzupełniającej RTP. Niektórzy z nich za czynnik istotny rokowniczo uznawali obecność przerzutów w węzłach chłonnych i w zależności od tego ustalali wskazania, bądź przeciwwskazania do napromieniania. Inni analizowali takie czynniki, jak stopień dojrzałości histopatologicznej guza oraz grubość nacieku błony mięśniowej.

Podejmując próbę ujednoczenia schematu postępowania w leczeniu chorych na r.t.m., Amerykańskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej [25] w roku

1999 rozesłało do wszystkich 767 członków Towarzystwa ankiety w celu wypełnienia. Spośród ankietowanych, uzupełniającą radioterapię w IA G1, G2 stopniu klinicznego zaawansowania oraz dojrzałości histopatologicznej i w stopniu IB G1, zaleca poniżej 20%. Około 50% lekarzy stosowało radioterapię uzupełniającą u chorych w stopniu IA G3 oraz IB G2. Większość zalecała leczenie uzupełniające u wszystkich chorych, u których stwierdzono stopień zróżnicowania G3 lub naciek mięśniówki powyżej 50%, bez względu na dojrzałość histologiczną raka. Biopsję węzłów chłonnych proponowało 48% ankietowanych. Całkowite usunięcie węzłów chłonnych wykonuje 45% lekarzy. Około 80% lekarzy było zdania, że poza stopniem IA G1, przeprowadzenie całkowitej limfadenektomii i negatywny wynik węzłów chłonnych zmniejsza konieczność stosowania uzupełniającego napromieniania. Na podstawie analizy powyższych odpowiedzi, autorzy doszli do wniosku, że dokładnie przeprowadzona ocena chirurgiczno-patologiczna ogranicza potrzebę leczenia chorych na r.t.m. z zastosowaniem uzupełniającej radioterapii.

Ponieważ kontrowersje dotyczą przede wszystkim leczenia uzupełniającego w I stopniu klinicznego zaawansowania raka endometrium, w którym przeżycia 5-letnie wynoszą ok. 90%, margines pozwalający na poprawę przeżyć jest dosyć wąski. W związku z tym decyzję o przeprowadzeniu radioterapii uzupełniającej należy zawsze podjąć po zestawieniu bilansu zysków i strat, jakie może przynieść powyższe leczenie.

Jak wynika z przedstawionych prac, poszczególne ośrodki onkologiczne na świecie przeprowadzają próby ustalenia najbardziej optymalnych schematów leczenia uzupełniającego chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy, dotychczas nie ustalono ostatecznego protokołu międzyośrodkowego, wprowadzającego zarówno ujednoczenie wskazań do zastosowania radioterapii okołoperacyjnej, jak i najbardziej optymalnych dawek. W dalszym ciągu pozostaje to przedmiotem wielu dyskusji i kontrowersji.

### Summary

*Endometrial cancer is the most common female malignancy of the menopausal period. The basic treatment for endometrial cancer is surgery, in some cases, followed by irradiation tailored to the extent of surgery, depth of myometrial invasion, lymph node involvement and the tumor grade. Currently, most authors recommend no further treatment in low-risk patients and adjuvant radiotherapy in high-risk patients. Because the survival probability at this stage of disease is still about 90%, there is no wide margin to improve the survival. That's why the adjuvant radiotherapy in early stage endometrial cancer, especially in intermediate risk endometrial cancer, is still a matter of controversy. Always, when we make a decision about postoperative radiotherapy, we have to balance the probability of local control against the survival benefit of irradiation and late complica-*



tion rate. Future studies are warranted to define, whether any kind of radiotherapy should be employed in intermediate-risk patients and which radiotherapy modality should be used in high-risk node negative patients with stage I disease.

**Key words:** endometrial cancer, radiotherapy

## Piśmiennictwo

1. Kędzia H. *Rak endometrium. W: Nowotwory narządów płciowych kobiecych.* 1997, 141-53.
2. Ampil FL, Caldito G, et al. *Can intermediate-risk node-positive patients with stage I corpus cancer do without posthysterectomy radiotherapy? Review of a 13-year experience.* Eur J Gynaecol Oncol 2001; 22 (4); 269-7.
3. Rose, et al. *Brachytherapy for early endometrial carcinoma: a corporation study with long-term follow-up.* Int Gynecol Cancer 1999; 9; 105-9.
4. Creutzberg C, et al. *For PORTEC Study Group.* Lancet 2000; 355: 1404-11.
5. Maingnon P, Horiot JC, et al. *Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma.* Radiother Oncol 1996; 39: 201-8.
6. Barhum M, Stein M, et al. *Pathological stage I endometrial carcinoma: the role for adjuvant radiotherapy.* Tumori 1993; 79: 405-9.
7. Yalman D, Ozsaran Z, Anacak Y, et al. *Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21 (3): 311-5*
8. Hangsen G, Nagel M, Dunst J, et al. *Strahlender Onkol 1999; 175: 548-531.*
9. Kose MF, et al. *Benefit of adjuvant radiotherapy in surgically staged stage I-II endometrial carcinoma.* Tumori 2000; 8659-63.
10. Bolla M. et al. *Pathological prognostic factors in a series of 137 stage I TNM UICC endometrial carcinoma.* Radiother Oncol 1999; 53: 209-11.
11. Fanning J. *Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy* Gynecol Oncol 2001; 82 (2): 371-4.
12. Nauman RW. *The role of radiation therapy in early endometrial cancer.* Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14 (1): 75-9.
13. Toubol E, Belkacemi Y, et al. *Endometrial adenocarcinoma treated with combined radiotherapy and surgery: 437 cases.* Cancer Radiother 2001; 5 (4): 425-44.
14. Ayhan A, et al. *Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high-risk surgical stage I endometrial cancer.* Gynecol Oncol 2002; 86: 259-63.
15. Jereczek-Fosa B, Badzio A, Jassem J. *Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and patterns of failure.* e Int J Gynecol Cancer; 94: 285-94.
16. Perez Carlos A. *Principles and practice of radiation oncology.* Endometrium 63: 1840-50.
17. Acta Oncologica. *Uterine cancer.* 1997; 10: 81-4.
18. Nguyen TD, et al. *Systemic irradiation of the vaginal vault in stage I endometrial carcinoma.* Radiother Oncol 1988; 12: 171-6.
19. Aalders J, et al. *Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma.* Obstet Gynecol 1980; 56: 419-26.
20. Jones HW. *Treatment of adenocarcinoma of the endometrium* Obstet Gynecol Surv; 1975.
21. De Vita Vincent T, et al. *Cancer: Endometrial carcinoma.* 1478-87.
22. Carey MD, et al. *Good outcome associated with standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patient in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium* Gynecol Oncol 1995; 57: 138.
23. Grisby PW, Perez CA, et al. *Clinical stage I endometrial cancer: Prognostic factors for local control and distant metastases and implication of the new FIGO staging system.* Int Radiat Oncol Biol Phys; 22: 905, 1992.
24. Corn B, et al. *Impact of improved radiation technique, age et lymph nodes sampling in the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients. A multivariate analysis.* J Clin Oncol; 12: 510, 1994.
25. Naumann RW, et al. *The use of adjuvant radiation therapy by members of the Society of Gynecol Oncologists.* Gynecol Oncol 1999; 75: 4-9.

## Adres do korespondencji:

doc. dr hab. med. Mariusz Bidziński  
Klinika Nowotworów  
Narządów Płciowych Kobiecych  
Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa

