Adjuvantna radioterapija raka endometrija

Rubić, Matea

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:241348

Rights / Prava: Attribution 4.0 International/Imenovanje 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Matea Rubić

ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA ENDOMETRIJA

Završni rad

Split, 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Matea Rubić

ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA ENDOMETRIJA

ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR ENDOMETRIAL CANCER

Završni rad / Bachelor's Thesis

Mentor:

Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

Split, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Radiološka tehnologija

Znanstveno područje: Klinička medicina
Znanstveno polje: Radioterapija i onkologija
Mentor: Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA ENDOMETRIJA

Matea Rubić, 611132

Sažetak: Radioterapija predstavlja način liječenja zloćudnih tumora ionizirajućim zračenjem čiji je cilj maksimalno ozračiti tumorsku tvorbu uz što veću poštedu okolnog zdravog tkiva. Ovisno o vrsti i stadiju raka koriste se i različite tehnike radioterapije uključujući terapiju vanjskim snopom zračenja ili brahiterapiju. Rak endometrija najčešći je rak koji pogađa ženske reproduktivne organe u visoko razvijenim zemljama. Pri liječenju ove vrste raka koristi se adjuvantna radioterapija nakon primarnog kirurškog zahvata, a uz nju se često primjenjuju i drugi terapijski modaliteti poput kemoterapije. Cilj adjuvantne radioterapije je uništiti zaostale mikroskopske fokuse tumorskog tkiva nakon kirurškog zahvata i smanjiti stopu lokoregionalnog povrata bolesti. Bitno je naglasiti važnost ispravnog planiranja radioterapije i u sklopu toga odrediti odgovarajuće margine svih volumena zračenja te označiti organe od rizika.

Ključne riječi: adjuvantna radioterapija, planiranje radioterapije, rak endometrija

Rad sadrži: 45 stranica, 17 slika, 3 tablice, 2 grafikona, 37 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
University Department for Health Studies
Radiological technology

Scientific area: Clinical medicine
Scientific field: Radiotherapy and oncology
Supervisor: Doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR ENDOMETRIAL CANCER

Matea Rubić, 611132

Summary: Radiotherapy is a way of treating malignant tumors with ionizing radiation whose goal is to maximally irradiate the tumor and to spare the surrounding healthy tissue. Depending on the type and stage of the cancer, various radiotherapy techniques are used, including external beam therapy or brachytherapy. Endometrial cancer is the most common cancer affecting the female reproductive organs in highly developed countries. In the treatment of this type of cancer, adjuvant radiotherapy is used after primary surgery, and other modalities such as chemotherapy are often used in addition to it. The goal of adjuvant radiotherapy is to destroy the residual microscopic foci of tumor tissue after surgery and to reduce the rate of locoregional recurrence of the disease. It is important to emphasize the importance of proper radiotherapy planning which includes determining the appropriate margins of all radiation volumes and marking organs at risk.

Keywords: adjuvant radiotherapy, endometrial cancer, radiotherapy planning

Thesis contains: 45 pages, 17 figures, 3 tables, 2 graphicons, 37 references

Original in: Croatian

SADRŽAJ

Sažetak I

Summary II

SADRŽAJ III

1. UVOD 1

1.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA MATERNICE 1

1.1.1. Anatomija maternice 1

1.1.2. Histologija maternice 2

1.2. RAK ENDOMETRIJA 4

1.2.1. Epidemiologija i etiologija 4

1.2.2. Patohistologija 6

1.2.3. Određivanje stupnja proširenosti raka maternice 8

1.2.4. Klinička slika, dijagnostički postupak, liječenje i prognoza 12

2. CILJ RADA 15

3. RADIOTERAPIJA 16

3.1. RADIOBIOLOŠKI ASPEKTI RADIOTERAPIJE 16

3.1.1. Načini oštećenja stanica 16

3.1.2. Vrste i karakteristike stanične smrti 18

3.2. FRAKCIONIRANA RADIOTERAPIJA 19

3.3. VRSTE RADIOTERAPIJE 20

3.3.1. Teleradioterapija 21

3.3.2. Brahiradioterapija 23

3.4. INDIKACIJE ZA PRIMJENU RADIOTERAPIJE U LIJEČENJU RAKA ENDOMETRIJA 25

3.5. ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA ENDOMETRIJA 26

3.5.1. Planiranje adjuvantne radioterapije raka endometrija 27

3.5.1.1. Dozimetrija 27

3.5.1.2. Klinički volumeni i margine 29

3.5.1.3. IMRT u adjuvantnoj radioterapiji raka endometrija 31

3.5.2. Adjuvantna kemoradioterapija u usporedbi sa samom radioterapijom kod visokorizičnog raka endometrija 34

3.5.3. Adjuvantna radioterapija uz operaciju u usporedbi sa samom operacijom kod prvog stadija karcinoma endometrija 36

3.5.4. Adjuvantna brahiradioterapija raka endometrija 37

3.5.5. Kvaliteta života pacijentica liječenih radioterapijom 38

4. ZAKLJUČAK 40

5. LITERATURA 41

6. ŽIVOTOPIS 45

1. UVOD

Rak endometrija najčešći je rak koji pogađa ženske reproduktivne organe u visoko razvijenim zemljama. [1] U Republici Hrvatskoj, prema podacima iz 2020. godine, nalazi se na četvrtom mjestu po incidenciji i čini 3,2% ukupnog mortaliteta od svih vrsta raka kod žena. [2] Osim reproduktivnih čimbenika i prekomjerne težine, genetska predispozicija prepoznaje se kao glavni čimbenik rizika od raka endometrija. [1] Sve češće dijagnosticira se kod mlađih žena kojima je očuvanje plodnosti važan čimbenik pri odlučivanju o optimalnom liječenju. [3] Iako se postižu značajni napretci u razumijevanju prirode raka endometrija, mnogi aspekti odluke o liječenju i dalje su nerazjašnjeni i ovise ponajviše o stadiju raka. Primarna je metoda liječenja kirurgija, a odluka o adjuvantnom liječenju (radioterapiji i/ili kemoterapiji) ovisi o stadiju bolesti, općem stanju pacijentice, komorbiditetitma i samim preferencijama pacijentica. [4]

1.1. ANATOMIJA I HISTOLOGIJA MATERNICE

1.1.1. Anatomija maternice

Maternica je šuplji organ kruškolikog oblika koji je odgovoran za ženske spolne funkcije poput menstruacije, trudnoće i porođaja. Anatomski se nalazi u zdjelici, posteriorno od mjehura i anteriorno od rektuma. [5] Duljine je 7 cm, širine 5 cm i mase 30 – 120 g, a njena stijenka debljine je 2 – 3 cm. [6]

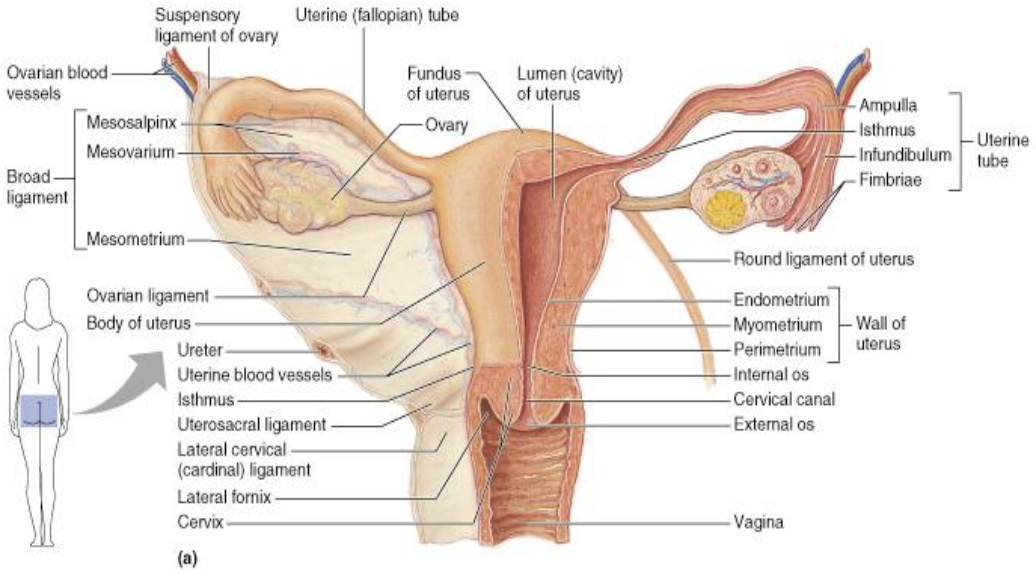
Dijeli se na četiri glavna anatomska segmenta (od superiornog do inferiornog):

- Fundus (*fundus uteri*) - široko zaobljeno područje u kojem se jajovodi spajaju s maternicom
- Tijelo maternice (*corpus uteri*) – proksimalne dvije trećine maternice, glavni dio maternice koji započinje točno ispod razine jajovoda
- Istmus (*isthmus uteri*) – dio koji povezuje tijelo s vratom maternice
- Vrat maternice (*cervix uteri*) – distalna trećina maternice, proteže se od istmusa i otvara se u rodnicu [5]

Nekoliko ligamenata održava položaj maternice unutar trbušno-zdjelične šupljine. Široki ligament (*lig. latum uteri*) proteže se od peritoneuma, koji služi kao primarni oslonac maternice, bočno s obje strane maternice sve do stijenke male zdjelice. Okrugli

ligament (*lig. teres uteri*) polazi s maternice, u blizini jajovoda, i proteže se na velike stidne usne. Uterosakralni ligament (*lig. sacrouterinum*) stabilizira maternicu povezujući vrat maternice sa križnom kosti zdjelice. [7]

Arterijska opskrba maternice polazi od arterije *a. uterina,* karakterizirane izraženom zavijenošću koja omogućuje prilagodbu na promjene veličine maternice tijekom različitih faza ciklusa i trudnoće. [6]



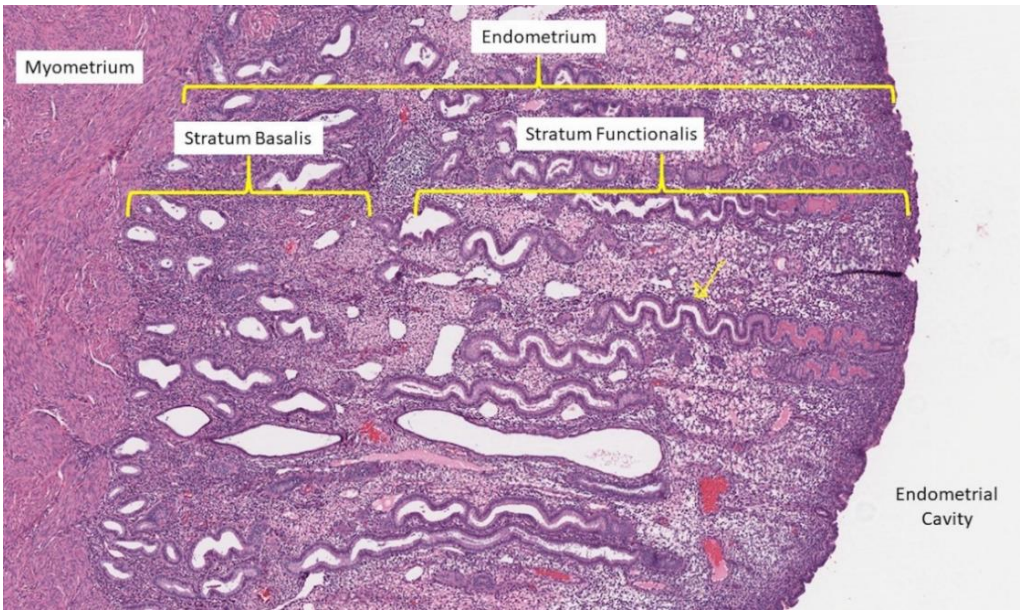
Slika 1. Anatomija maternice

Izvor:https://www.apsubiology.org/anatomy/2020/2020_Exam_Reviews/Exam_5/ovary%20uterus%20anatomy%20diagram.jpg

1.1.2. Histologija maternice

Stijenka maternice sastoji se od tri sloja. Površinski sloj jest perimetrij (*perimetrium*, *tunica serosa;* peritonealni pokrov) koji se sastoji od epitelnog tkiva i pokriva vanjski dio maternice. Srednji najdeblji sloj, miometrij (*myometrium*, *tunica muscularis;* mišićni sloj), čini više različitih slojeva glatkih mišića odgovornih za kontrakcije maternice. Unutarnji sloj maternice naziva se endometrij (*endometrium*,

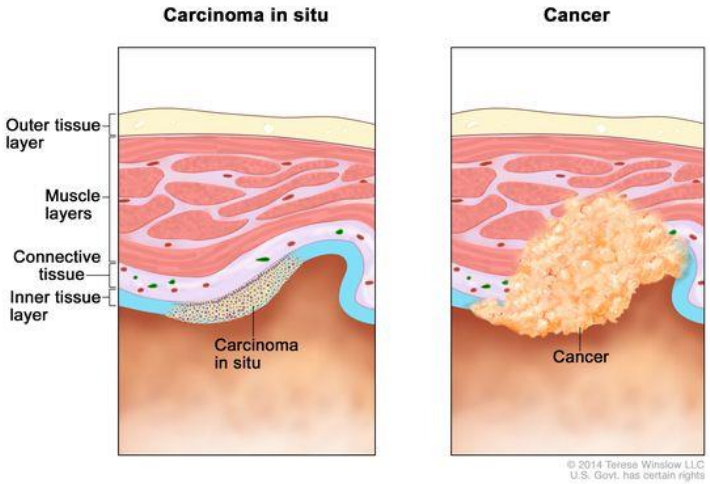
tunica mucosa; sluznica), građen je od vezivnog tkiva (*lamina propria*) prekrivenog epitelnim tkivom koje okružuje lumen maternice. Strukturno se endometrij sastoji od dva sloja: *stratum basalis* (bazalni sloj), koji je zaslužan za regeneraciju sluznice, i *stratum functionalis* (funkcionalni sloj), koji se odbacuje tijekom menstruacije. Bazalni sloj je dio lamine proprie i nalazi se uz miometrij. Nadalje, deblji funkcionalni sloj uključuje žljezdani dio lamine proprie i endotelno tkivo koje okružuje lumen maternice. [7]



Slika 2. Histologija endometrija

Izvor: https://www.pathologyoutlines.com/imgau/uterusnormalDevins01.jpg

Karcinom označava zloćudnu novotvorinu epitelnog podrijetla tj. rak unutarnje ili vanjske sluznice tijela. Zloćudni tumori epitelnog tkiva čine 80 do 90 posto svih slučajeva raka i podijeljeni su u dvije glavne podvrste: adenokarcinom, koji se razvija u organu ili žlijezdi, i karcinom pločastih stanica, koji potječe iz pločastog epitela. *Carcinoma in situ* skupina je abnormalnih stanica koje ostaju na mjestu gdje su prvobitno i nastale. Ovakva vrsta stanica može se proširiti u okolinu normalnog tkiva i tada postati rak. [8]



Slika 3. Razlika raka i *carcinoma in situ*

Izvor: https://nci-media.cancer.gov/pdq/media/images/761914-571.jpg

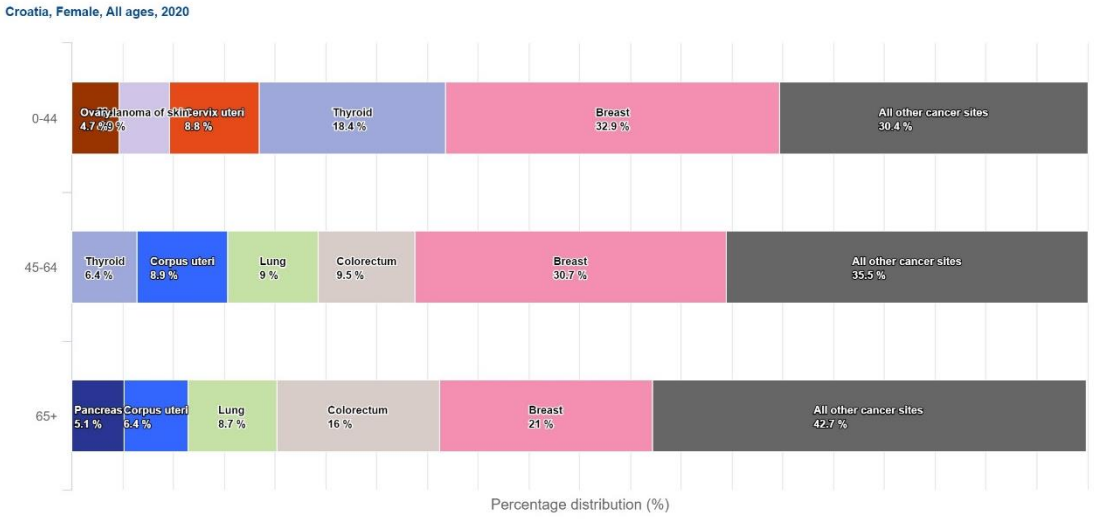
1.2. RAK ENDOMETRIJA

1.2.1. Epidemiologija i etiologija

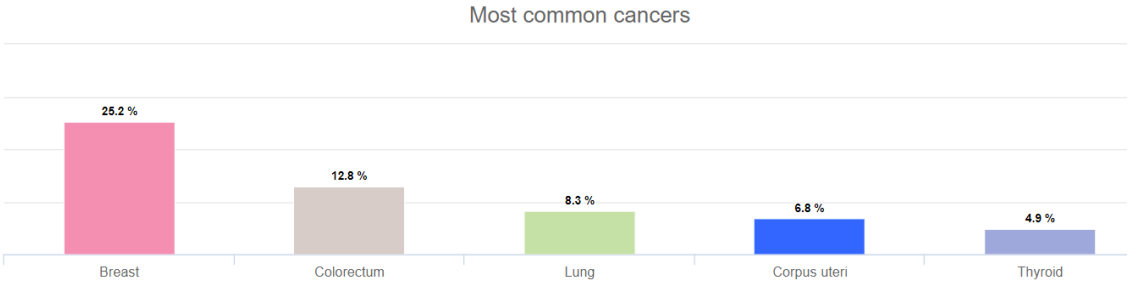
Rak endometrija najčešće se dijagnosticira kod žena starije životne dobi, točnije između 60. i 80. godine, ali postoje slučajevi u kojima se pojavljuje ranije. Kod većine oboljelih, ova vrsta raka razvija se nakon menopauze, kada je krivulja razine ženskih spolnih hormona, estrogena i progesterona, u padu. Estrogen stimulira mitotičku aktivnost stanica endometrija, dok progesteron takvu aktivnost inhibira. Smatra se da onkogeni sudjeluju u procesu staničnog rasta i diferencijacije, a estrogen u desupresiji onih dijelova genoma koji su odgovorni za malignu transformaciju stanice. Stanična hiperprodukcija tj. hiperplazija endometrija nastaje zbog produljene estrogene simulacije. Studije su pokazale da je rak endometrija bolest visoko razvijenog društva, budući da je incidencija usko povezana s okolišnim čimbenicima, ponajviše načinom prehrane. Sukladno tome, višak masnog tkiva, dijabetes, hipertenzija te povećana razina estrogena ključni su rizični čimbenici za razvoj bolesti. Povezanost između rizika od oboljenja i hormonske nadomjesne terapije estrogenom potvrđena je epidemiološkim dokazima. Kombinirana terapija dodatkom progesterona estrogenima štiti endometrij od

hiperplazije. Jednofazna metoda primjene oralnih kontraceptiva, prema objavljenim znanstvenim rezultatima, također smanjuje rizik od razvoja raka endometrija. Pušenje ukazuje na manji rizik u postmenopauzi, ali nije jasan utjecaj konzumiranja duhanskih proizvoda kod premenopauzalnog raka. Žene s policističnim jajnicima, nuliparnošću, feminizirajućim tumorima jajnika, hirzutizmom, Stein – Leventhalovim sindromom i produženom menopauzom nakon pedesete godine života imaju povećan rizik od nastanka raka endometrija. Također, rana menarha i kasna menopauza povećavaju rizik od obolijevanja. Interakcija između poznatih čimbenika postoji, ali je kompleksna i nije konačno razjašnjena. [9]

U Republici Hrvatskoj je prema podacima iz 2020. rak tijela maternice na drugom mjestu po incidenciji kod žena dobnih skupina 45 – 64 i 65+. Općenito, uključujući sve dobne skupine, u Hrvatskoj se po incidenciji nalazi na četvrtom mjestu i čini postotak od 6,8, odnosno 788 nova slučaja od kojih 195 ulazi u stopu mortaliteta. [2]



Grafikon 1. Prikaz incidencije različitih sijela raka kod žena u Hrvatskoj po dobnim skupinama
Izvor: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php



Grafikon 2. Prikaz incidencije pet najčešćih sijela raka kod žena u Hrvatskoj uključujući sve dobne skupine

Izvor: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php

1.2.2. Patohistologija

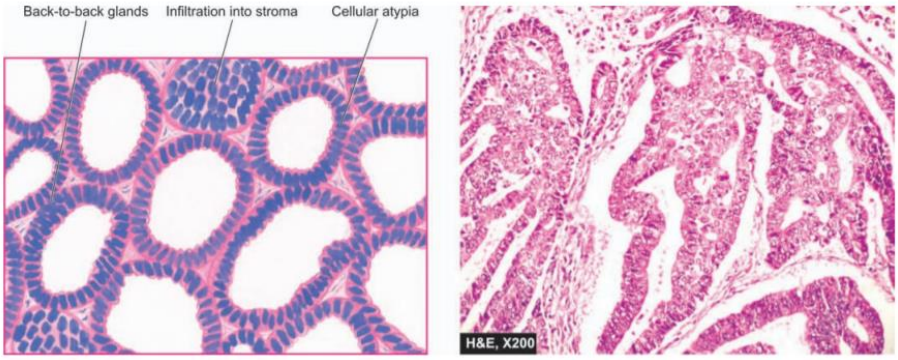
Hiperplazija endometrija heterogeni je skup patoloških lezija koje mogu biti blage, reverzibilne žljezdane proliferacije ili pak izravni prekursori raka. Lezije čine niz morfoloških pojava od kojih se najranije manifestira proliferacija žlijezda jednostavne cjevaste arhitekture koje su obložene stanicama nalik proliferacijskom endometriju. Napredniju proliferaciju karakteriziraju žlijezde složene arhitekture koje često sadrže stanice s nuklearnom atipijom nalik endometrijskom adenokarcinomu niskog stadija. [10]

Adenomatoidna umjerena hiperplazija (*hyperplasia complex*) prekancerozni je stadij raka endometrija. Atipična hiperplazija (*hyperplasia atypica*) najteži je stupanj hiperplazije i vrlo je teško diferencirati je od karcinoma. Za ovu vrstu staničnih promjena koristi se naziv *carcinoma in situ* ili *adenocarcinoma in situ endometrii*.

Općenito je prihvaćeno za adenokarcinom endometrija da se najčešće razvija iz intermedijarnih stanja poput hiperplazije, ali smatra se kako postoje dvije vrste karcinoma. Prva vrsta (tip I) javlja se kod nešto mlađih žena (srednja dob 61 godina) uz čimbenike rizika za razvoj bolesti i temelji se na hiperplaziji. Histološki je karakterizirana dobrom diferencijacijom, bez invazije u miometrij ili minimalnom invazijom te dobrom prognozom. Druga vrsta (tip II) razvija se u kasnijoj životnoj dobi (srednja dob 66 godina) kod žena bez rizičnih čimbenika. Histološki je slabije diferencirana, malignija je, a zbog veće invazije miometrija prognoza je lošija. [11]

Klasifikacija karcinoma endometrija prema Međunarodnom društvu ginekologa:

- Endometrioidni adenokarcinom (80%; *adenocarcinoma endometrioides*): papilarni, sekretorni, cilijarni i adenokarcinom s pločastom diferencijacijom
- Mucinozni adenokarcinom (*adenocarcinoma mucinosum*)
- Serozni adenokarcinom (*adenocarcinoma serosum*)
- Adenokarcinom svijetlih stanica (*adenocarcinoma clarocellulare*)
- Karcinom pločastih stanica (*carcinoma planocellulare*)
- Nediferencirani karcinom (*carcinoma anaplasticum*)
- Miješani karcinom (*carcinom seu adenocarcinoma mixtum*)
- Metastatski karcinom (*carcinoma metastaticum*) [9]

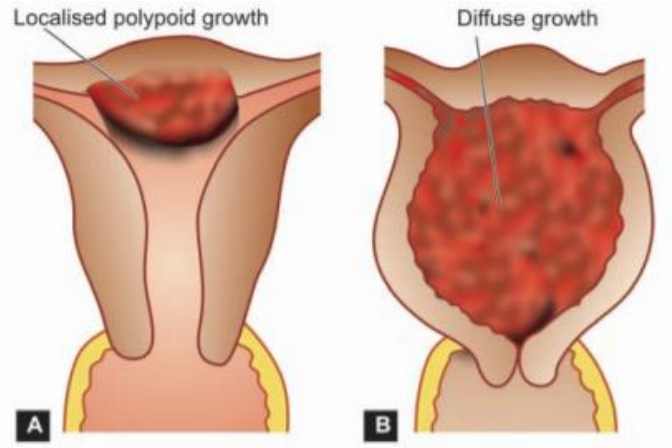


Slika 4. Prikaz najčešćeg histološkog uzorka karcinoma endometrija – dobro diferencirani adenokarcinom s „back – to – back“ žlijezdama i citološkom atipijom
Izvor: https://www.moscmm.org/pdf/Harsh%20Mohan%20-%20Textbook%20of%20Pathology.pdf

Sarkom, stromalni tumor endometrija, s obzirom na agresivnost može biti niskog (SSNSM) ili visokog stupnja malignosti (SSVSM). [9] U ovu vrstu tumora ubrajaju se endometrioidni stromalni sarkom, leiomiosarkom i karcinosarkom. [12]

Karcinom epitelnog sloja maternice čini 95% svih zloćudnih tumora tijela maternice, a u ostalih 5% ubrajaju se sarkomi. [9]

Rak endometrija može rasti u obliku polipa ili difuzno šireći se po endometrijskoj šupljini. Ukoliko napreduje, zahvaća miometrij, serozu i cervikalni kanal te se tako prostire do gornje polovine rodnice. Putem jajovoda zahvaća jajnike i zdjelični peritoneum. Presadnice najčešće nastaju u zdjeličnim i paraaortalnim limfnim čvorovima, a nakon duljeg napredovanja, krvlju metastazira u pluća, jetru i kosti. [12]



Slika 5. Prikaz rasta karcinoma endometrija (A – lokalizirani polipoidni rast; B – difuzni rast)
Izvor: https://www.moscmm.org/pdf/Harsh%20Mohan%20-%20Textbook%20of%20Pathology.pdf

1.2.3. Određivanje stupnja proširenosti raka maternice

Dva sustava koja se koriste za klasifikaciju raka endometrija su sustav FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) i TNM (American Joint Committee on Cancer) i u osnovi su isti.

Klasifikacija se temelji na 3 čimbenika:

- T – veličina ili proširenost primarnog tumora
- N – zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova
- M – metastaziranje

Brojevi ili slova iza T, N i M oznaka pružaju više pojedinosti o svakom od ovih čimbenika. Što je veći broj, rak je više uznapredovao. X slovo označava nemogućnost opisivanja, a 0 znači da nema dokaza postojanja primarnog tumora, regionalne zahvaćenosti limfnih čvorova ili udaljenih metastaza. Nakon što se odrede kategorije T, N i M, informacije se kombiniraju kako bi se dodijelila konačna faza raka (*stage*). Navedena klasifikacija u Tablici 1. najnoviji je AJCC (American Joint Committee on Cancer) sustav koji je stupio na snagu u siječnju 2018. [13]

Tablica 1. Klasifikacija raka endometrija

Izvor: https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

STADIJ	TNM	FIGO	OPIS
I	T1 N0 M0	I	Rak raste unutar maternice. Također može rasti u žlijezde vrata maternice, ali ne i u potporno vezivno tkivo vrata maternice (T1). Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
IA	T1a N0 M0	IA	Rak zahvaća endometrij i može se proširiti na polovinu miometrija (T1a). Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
IB	T1b N0 M0	IB	Rak se iz endometrija proširio u miometrij. Zahvaća više od polovine miometrija, ali se nije proširio dalje od tijela maternice (T1b). Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
II	T2 N0 M0	II	Rak se proširio van tijela maternice i zahvaća potporno vezivno tkivo vrata maternice (cervikalna stroma), ali nije se proširio van maternice (T2).

			Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
III	T3 N0 M0	III	Rak se proširio van maternice, ali ne zahvaća unutarnju sluznicu rektuma ili mokraćnog mjehura (T3). Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
IIIA	T3a N0 M0	IIIA	Rak se proširio na vanjsku površinu maternice (seroza) i/ili na jajovode ili jajnike (T3a). Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
IIIB	T3B N0 M0	IIIB	Rak se proširio na vaginu ili tkiva oko maternice (parametrij) (T3b). Nije se proširio na obližnje limfne čvorove (N0) ni na udaljena mjesta (M0).
IIIC1	T1 – T3 N1, N1mi ili N1a M0	IIIC1	Rak raste unutar tijela maternice. Moguće da se proširio na obližnja tkiva, ali ne zahvaća unutrašnjost rektuma ni mokraćnog mjehura (T1 – T3). Proširio se na zdjelične limfne čvorove (N1, N1mi ili N1a), ali ne i na limfne čvorove oko aorte ni na udaljena mjesta (M0).
IIIC2	T1 – T3 N2, N2mi ili N2a M0	IIIC2	Rak raste unutar tijela maternice. Moguće da se proširio na obližnja tkiva, ali ne zahvaća unutrašnjost rektuma ni mokraćnog mjehura (T1 – T3). Proširio se na limfne čvorove oko aorte (paraaortalni limfni čvorovi) (N2, N2mi ili N2a), ali ne i na udaljena mjesta (M0).
IVA	T4 bilo koji N M0		Rak se proširio na unutarnju sluznicu rektuma ili mokraćnog mjehura (mukoza) (T4). Može se proširiti na regionalne limfne čvorove, a i ne mora (bilo koji N), ali nije zahvatio udaljena mjesta (M0).

IVB	bilo koji T bilo koji N M1	IVB	Rak se proširio na ingvinalne limfne čvorove, gornji abdomen, omentum ili na udaljene organe poput pluća, jetre ili kostiju (M1). Rak može biti bilo koje veličine (bilo koji T) i može, a i ne mora zahvatiti limfne čvorove (bilo koji N).

Praksa razvrstavanja slučajeva raka u skupine prema anatomskom opsegu, *staging*, proizašla je iz zapažanja da su stope preživljavanja bile veće za slučajeve u kojima je bolest bila lokalizirana nego stopa kod slučajeva u kojima se bolest proširila dalje od primarno zahvaćenog organa. Stadij bolesti u trenutku dijagnoze odraz je ne samo brzine rasta i širenja novotvorine, već i vrste tumora.

Važno je zabilježiti točne podatke o anatomskom opsegu bolesti kako bi se ispunili sljedeći ciljevi:

1. pomoć kliničaru pri planiranju liječenja

2. davanje naznaka prognoze preživljenja

3. pomoć u procjeni rezultata liječenja

4. olakšavanje razmjene informacija između centara za liječenje

5. doprinos kontinuiranom istraživanju ljudskog raka

6. podržavanje aktivnosti za suzbijanje raka

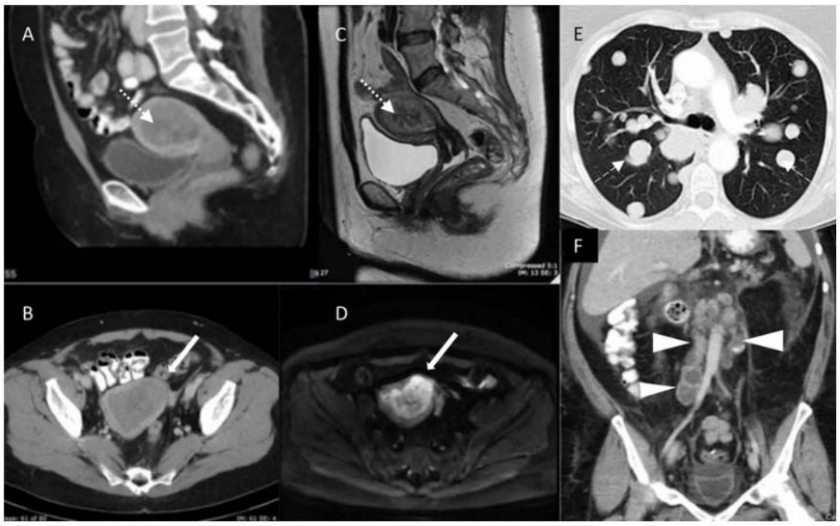
Određivanje stupnja proširenosti raka (*staging*) bitno je za njegu bolesnika, kontrolu raka i istraživanje. Aktivnosti za suzbijanje raka uključuju izravnu brigu o pacijentima, razvoj i provedbu smjernica kliničke prakse te centralizirane aktivnosti poput bilježenja opsega bolesti u registrima za rak u svrhu nadzora i planiranja sustava klasifikacije. Bilježenje stadija neophodno je za procjenu ishoda kliničke prakse i programa protiv raka. Međutim, kako bi se procijenili dugoročni ishodi populacije, važno je da klasifikacija ostane stabilna. Postoji, dakle, sukob između klasifikacije koja je ažurirana tako da uključuje najaktualnije oblike medicinskog znanja i istovremenog

zadržavanja klasifikacije koja olakšava longitudinalne studije. Cilj UICC - TNM projekta je zadovoljiti obje potrebe. [14]

1.2.4. Klinička slika, dijagnostički postupak, liječenje i prognoza

Dijagnozu raka endometrija treba razmotriti kod žena u postmenopauzi s bilo kojim vaginalnim krvarenjem, kod žena u perimenopauzi s teškim ili produljenim krvarenjem te u slučaju premenopauzalnog abnormalnog krvarenja ili oligo-ovulacije. Asimptomatske pacijentice s karcinomom endometrija povremeno imaju abnormalne žljezdane komponente koje se otkrivaju rutinskim pregledom vrata maternice. [15] Zbog zadebljanja trupa maternice, uzrokovanog napredovanjem raka, pojavljuju se simptomi pritiska i nelagode. Zdjelična bol, gastrointestinalni te urinarni simptomi posljedica su rasta raka i njegova utjecaja na okolna tkiva i organe. [12]

Osim dobivanja podataka na temelju klasične anamneze i statusa pacijenta, pri dijagnostičkom postupku za rak endometrija koriste se druge posebne metode. Bimanualnim ginekološkim pregledom promjene se mogu zamijetiti tek kad je tumor u uznapredovaloj fazi. [12] Iako je formalna dilatacija i frakcionirana kiretaža bila standardna tehnika dijagnoze, biopsija endometrija zamijenila je navedene tehnike u većini situacija. [15] Preoperativne radiološke snimke mogu pomoći u procjeni lokalnog opsega i otkrivanju udaljenih metastaza i tako ukazati na optimalni tijek liječenja. Slikovne tehnike poput transvaginalnog ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije i magnetske rezonancije, a u novije vrijeme PET/CT i PET/MR, korištene su kao alat za preoperacijsko utvrđivanje informacija o tumoru. Snimke presjeka tijela, posebno MR snimke, mogu otkriti jaku invaziju miometrija ili proširenje tumora na stromu vrata maternice i tako promijeniti metodu izbora liječenja. Slikovne studije mogu također procijeniti zahvaćenost limfnih čvorova i otkriti lokalnu i udaljenu metastatsku bolest prilikom dijagnoze. Uz to, radiološke snimke imaju veliku ulogu u praćenju liječenja i nadzoru pacijenata radi otkrivanja rano rekurentnih bolesti. [16] Kako bi se detektirale udaljene presadnice, važno je napraviti i rendgensku snimku pluća, pretrage krvi (KKS, DKS, biokemijske) te klirens kreatinina. [12]



Slika 6. Rak endometrija prikazan na radiološkim snimkama
(CT (A: sagitalna ravnina, B: aksijalna ravnina) i MR (C: sagitalna T2, D: aksijalna, *diffusion - weighted*) kod istog pacijenta s karcinomom endometrija koji se proširio na endometrijsku šupljinu (točkaste strelice) i duboko invadirao miometrij (pune strelice). E: Aksijalni CT prsišta s više plućnih metastaza (isprekidane strelice). F: Koronalni CT abdomena koji pokazuje višestruke para-aortne nekrotične metastaze u limfnim čvorovima (vrhovi strelica))
Izvor: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636928/

Rak endometrija prvenstveno se liječi kirurškim zahvatom, a kirurški *staging* dio je početnog planiranja liječenja u svrhu prognostičke stratifikacije i identifikacije pacijenata koji mogu imati koristi od kemoterapije ili radioterapije. [17] Standardno kirurško liječenje temelji se na totalnoj histerektomiji s bilateralnom salpingo-ooforektomijom, sa ili bez zdjelične. Kod stadija I raka endometrija, nakon kirurškog postupka može se provesti adjuvantna radioterapija koja smanjuje stopu lokoregionalnog recidiva bez učinka na ukupno preživljenje. Ako se radi o stadiju II, također se primjenjuje adjuvantna radioterapija [12], u novijim studijama pokazan je i povoljan učinak kemoradioterapije [18], a u slučaju stadija III aplicira se adjuvantna kemoterapija prije radioterapije [12] ili konkomitantna kemoradioterapija praćena konsolidacijskom kemoterapijom [18]. Kod diseminirane bolesti, odnosno stadija IV, standard liječenja jest kemoterapija, po mogućnosti nakon maksimalne resekcije, a u obzir dolazi i palijativna radioterapija. Povoljne rezultate daje i hormonska terapija. [12]

Prognoza raka endometrija ponajprije ovisi o histološkim karakteristikama tumora, stupnju zrelosti, volumenu i lokalizaciji raka, dubini infiltracije miometrija, limfovaskularnoj invaziji, stadiju bolesti, općem stanju bolesnice te o kvaliteti terapije. Temeljem navedenih čimbenika, bolesnice se svrstaju u niskorizične ili visokorizične skupine i o tome ovisi opseg terapijskog postupka i postotak petogodišnjeg preživljenja. Kako se u 75% bolesnica rak dijagnosticira u prvom stadiju, tako je i mortalitet manji nego kod npr. raka jajnika. [9] Prosječno petogodišnje preživljenje iznosi oko 70%. [12]

2. CILJ RADA

Cilj je ovoga rada opisati ulogu radioterapije u liječenju raka endometrija. Također, bit će objašnjene različite radioterapijske tehnike i način provođenja same radioterapije.

3. RADIOTERAPIJA

Pri liječenju različitih vrsta raka i stadija onkoloških bolesti koriste se različiti modaliteti, a najčešće se koristi kombinacija lokalnih i sustavnih modaliteta. Svrha je kombinacije postizanje optimalnih rezultata liječenja. [12]

Radioterapija označava metodu liječenja raka kojom se terapijski učinak postiže ionizirajućim zračenjem. Temelji se na unosu energije u stanice tkiva kroz koje zračenje prolazi i stvaranju iona. Visokoenergetsko zračenje x fotonima, gama fotonima, elektronima i drugim česticama oštećuje genetski materijal (deoksiribonukleinska kiselina, DNK) stanica te tako blokira njihovu sposobnost daljnjeg dijeljenja i razmnožavanja. Energija koju zračenje predaje ciljnom tkivu može ubiti stanice raka ili izazvati genetske promjene koje rezultiraju smrću stanica raka. Budući da zračenje šteti i normalnim stanicama, cilj je radioterapije aplicirati točno određenu dozu zračenja stanicama raka uz minimalnu izloženost normalnih stanica koje se anatomski nalaze uz stanice raka ili su na putu snopu zračenja. [19]

3.1. RADIOBIOLOŠKI ASPEKTI RADIOTERAPIJE

Biološki učinak zračenja ovisi o linearnom prijenosu energije (*linear energy transfer,* LET), ukupnoj dozi, načinu frakcioniranja i radiosenzibilnosti ciljanih stanica ili tkiva. Zračenje niskoga LET-a (gama i x zrake) predaje relativno malu količinu energije tkivu, dok zračenje s većim LET-om (alfa čestice i neutroni) taloži veću energiju na ciljanim područjima.

Stanice zdravoga tkiva obično se mogu brže oporaviti i vratiti svoju funkciju nego li stanice raka. Abnormalne stanice općenito nisu toliko učinkovite u popravljanju oštećenja nastalih zračenjem, kao što su normalne stanice, što rezultira diferencijalnim ubijanjem stanica raka. [19]

3.1.1. Načini oštećenja stanica

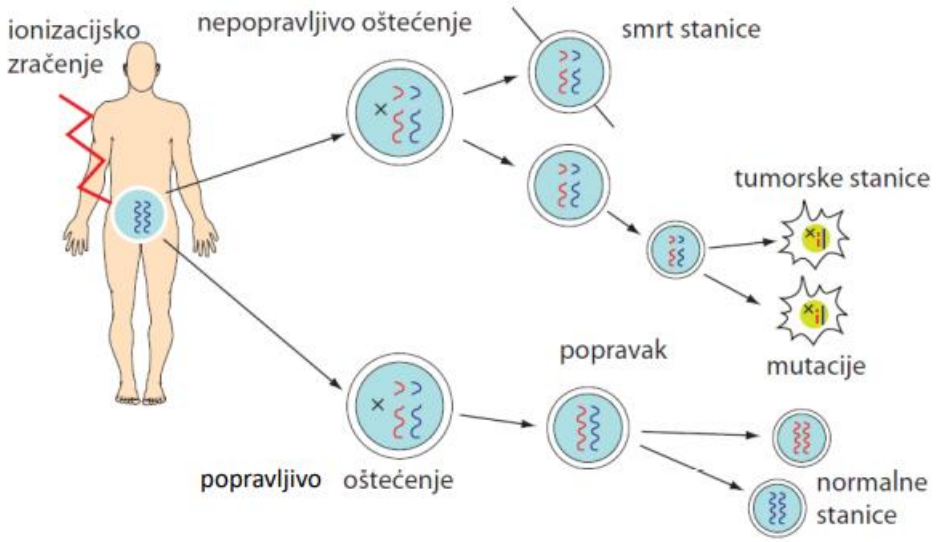
Terapija zračenjem primarno cilja na oštećenje DNK stanice. Fizikalna interakcija zračenja s atomima tkiva kroz koje prolazi dovodi do oštećenja stanične funkcije. Do oštećenja stanice može doći izravnim ili posrednim djelovanjem. Izravno djelovanje zračenja uključuje interakciju s DNA, što dovodi do fizikalnih i kemijskih reakcije koje

uzrokuju biološko oštećenje. Najčešće zračenja visokog LET-a dovode do izravnih interakcija. Posredna oštećenja nastaju djelovanjem visoko reaktivnih slobodnih radikala (atomi i molekule s jednim nesparenim elektronom u vanjskoj ljusci) na biološki važne spojeve. Najvažniji slobodni radikali su hidroksilni radikal (OH-) i ion vode (H2O+). Zračenja niskog LET-a najčešće djeluju na posredan način.

Oštećenja DNK dijele se na:

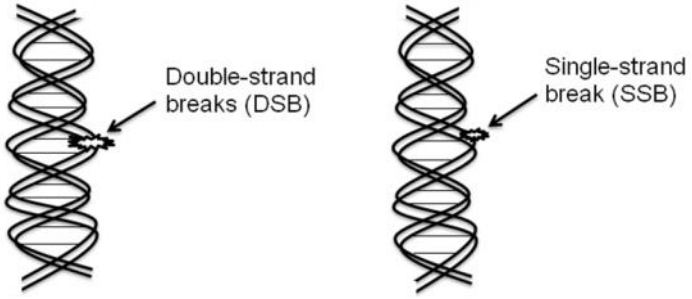
- Jednostruki lom (prekid jednog DNK lanca)
- Dvostruki lom (prekid obaju DNK lanaca)
- Gubitak ili promjena baza DNK

Jednostruki lomovi definiraju se kao subletalna i potencijalno letalna oštećenja budući da se u normalnoj stanici mogu brzo popraviti zbog postojanja očuvanog nasuprotnog lanca koji služi kao predložak za sintezu oštećenom lancu. Dvostruki lom jest letalan, odnosno rezultira smrću stanice ili mutacijama koje mogu uzrokovati karcinogenezu. Gubitak ili promjena baza DNA rezultira promjenom sekvenci baza koje pohranjuju genetičke informacije, a posljedično dolazi do mutacije.[12]



Slika 7. Prikaz oštećenja stanica uzrokovanih ionizirajućim zračenjem

Izvor: [12]



Slika 8. Prikaz dvostrukog (DSB) i jednostrukog (SSB) prijeloma DNA
Izvor: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298009/bin/ijmsv09p0193g01.jpg

3.1.2. Vrste i karakteristike stanične smrti

Radioterapija postiže terapijski učinak induciranjem različitih vrsta stanične smrti. Terapija zračenjem ne ubija stanice raka odmah već su potrebni tjedni liječenja prije nego što stanice raka počnu odumirati, a nakon toga stanice raka nastavljaju umirati određeno vrijeme nakon završetka terapije zračenjem. [19]

Učinci zračenja na tkiva uglavnom su posredovani jednim od dvaju mehanizama:

- gubitak zrelih funkcionalnih stanica apoptozom (programirana smrt stanice, obično unutar 24 sata od zračenja)
- gubitak stanične reproduktivne sposobnosti [20]

Osim navedenih mehanizama, stanice mogu reagirati na zračenje nekrozom i autofagijom. [19] Kako većina tkiva i organa imaju suvišak funkcionalnih stanica, mogu izgubiti značajan dio stanične populacije apoptozom, ali bez funkcionalnog oštećenja tkiva. Ukoliko se stanični gubitak javlja gubitkom proliferativnog kapaciteta, brzina obnavljanja stanica određenog organa određuje vrijeme do pojave oštećenja tkiva, varirajući od dana do čak godina nakon ozračivanja. Posljedično nastaju razlike u akutnim i kasnim učincima zračenja. [20] Neželjene posljedice radioterapije najčešće se dijele na rane ili akutne tj. one koje se pojavljuju tijekom zračenja ili neposredno nakon njega, subakutne i kasne ili kronične koje se pojavljuju 6 mjeseci i kasnije nakon završetka zračenja. Dok su akutne i subakutne reakcije obično reverzibilne, kasne su nuspojave obično ireverzibilne. [12]

3.2. FRAKCIONIRANA RADIOTERAPIJA

Frakcioniranje označava podjelu ukupne planirane doze zračenja na manje doze koje se primjenjuju jednom dnevno. Ovakav način rezultira preferencijalnim poštedama normalnog tkiva, omogućujući predavanje većih ukupnih doza zračenja s povećanim oštećenjima stanica raka. SI jedinica za dozu zračenja je Gray (Gy), a označava apsorbiranu energiju po jedinici mase (J/kg). [20]

Frakcionirana radioterapija temelji se na različitim radiobiološkim svojstvima raka i normalnih tkiva. Opće je poznato pravilo da su na zračenje najosjetljivije stanice koje se brzo dijele i koje nisu dobro diferencirane. Normalne stanice razmnožavaju se relativno sporije u usporedbi sa brzorastućim stanicama raka i stoga imaju više vremena za popravak oštećenja prije replikacije. Prvo opažanje učinaka frakcionirane radioterapije 1920-ih dovelo je do razvoja načina ozračivanja koji se temelji na optimalnoj ukupnoj dozi, broju frakcija i ukupnom vremenu liječenja. [19]

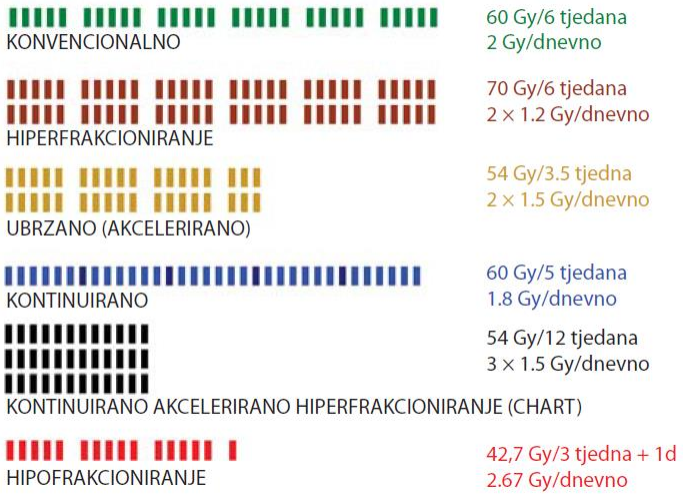
Ovakav način terapije zračenjem temelji se na četiri radiobiološka načela koja se popularno nazivaju „4R radioterapije“:

- *Repair* (popravak)
- *Reassortment* (presvrstavanje, redistribucija)
- *Repopulation* (repopulacija)
- *Reoxygenation* (reoksigenacija)

Promatranjem promjena u preživljenju stanične populacije utvrđuje se popravak staničnih oštećenja. Popravak subletalnih oštećenja (PSO) označava porast preživljenja stanica ukoliko se ukupna doza primjeni u više manjih frakcija, dok popravak potencijalno letalnih oštećenja (PPLO) podrazumijeva postupke nakon zračenja koji utječu na povećanje preživljenja stanica.

Različite faze staničnog ciklusa utječu na osjetljivost stanica na zračenje, a na tome počiva načelo redistribucije. Stanica je najosjetljivija dok je u fazi mitoze ili kasne G2 faze. Ako se doze zračenja apliciraju uzastopno, ali s određenom vremenskom zadrškom između njih, omogućava se dinamika staničnog ciklusa, odnosno asinkronizacija. Na takav način raste učinkovitost radioterapije jer se na stanice djeluje u vremenu kada su osjetljive na zračenje. Zaključno, svrha frakcioniranja je onemogućiti popravak i

repopulaciju tumorskih stanica, stvoriti asinkronu populaciju reoksigeniranih tumorskih stanica osjetljivih na zračenje uz istodobno omogućavanje oporavka zdravih tkiva između frakcija zračenja. [12]



Slika 9. Prikaz različitih oblika frakcioniranja

Izvor: [12]

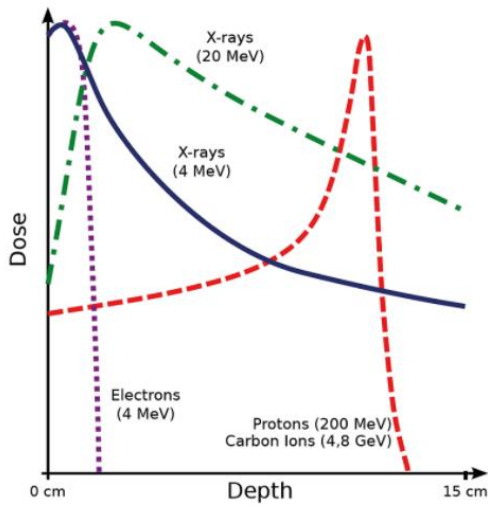
3.3. VRSTE RADIOTERAPIJE

Zračenje se primarno može primijeniti u svrhu izlječenja (kurativna/radikalna radioterapija), ali i kako bi se ublažili simptomi uzrokovani rakom i tako omogućila bolja kvaliteta života pacijenta (palijativna radioterapija). Daljnje indikacije radioterapije uključuju kombinacijske strategije s drugim modalitetima liječenja kao što su operacija, kemoterapija ili imunoterapija. Ako se primjenjuje prije operacije (neoadjuvantna radioterapija), učinak zračenja cilja na smanjenje volumena tumora. U slučaju primjene nakon operacije (adjuvantna radioterapija), cilj je zračenja djelovanje na mikroskopske tumorske stanice za koje je moguće da nisu odstranjene tijekom operacije. Primarna radioterapija ordinira se u slučajevima kada se kod pacijenta ne može provesti kirurška operacija tumora. [19]

Postoje dva načina isporuke zračenja na ciljno mjesto. Teleradioterapija (EBRT – *External Beam Radiotherapy*) koristi snop zračenja koji se nalazi izvan tijela pacijenta, a primjenjuje se usmjeravanjem visokoenergijskih zraka na mjesto tumora i ujedno je najčešći klinički pristup. Za ovakav tip radioterapije koristi se linearni akcelerator ili kobaltna jedinica. Terapija zračenjem koje potječe iz radioaktivnog izvora smještenog unutar tijela ili na tijelu pacijenta naziva se brahiradioterapija te se primjenjuje u liječenju specifičnih vrsta raka. [19]

3.3.1. Teleradioterapija

Elektronski snop zračenja u radioterapiji posebno je koristan za liječenje tumora blizu tjelesne površine jer ne prodire duboko u tkiva. Terapija vanjskim zračenjem provodi se i težim česticama kao što su neutroni, protoni i teški ioni (helij, ugljik, dušik, argon, neon). Protonske zrake su noviji oblik čestičnog zračenja koje se koriste u radioterapiji. Prednost protonskog zračenja jest bolja raspodjela doze zahvaljujući jedinstvenom tipu apsorpcije u tkivima, poznatom kao Braggov vrh. Na taj način omogućeno je predavanje maksimalne energije točno na mjestu tumora, istovremeno minimalizirajući učinak na zdrava okolna tkiva. Neutronske zrake imaju visok LET i mogu uzrokovati teža oštećenja DNA od fotona, stoga mogu biti učinkovitije za radiorezistentne vrste raka. Ograničenje predstavljaju poteškoće u stvaranju neutronskih čestica kao i izgradnja takvih postrojenja za kliničku primjenu. [19]



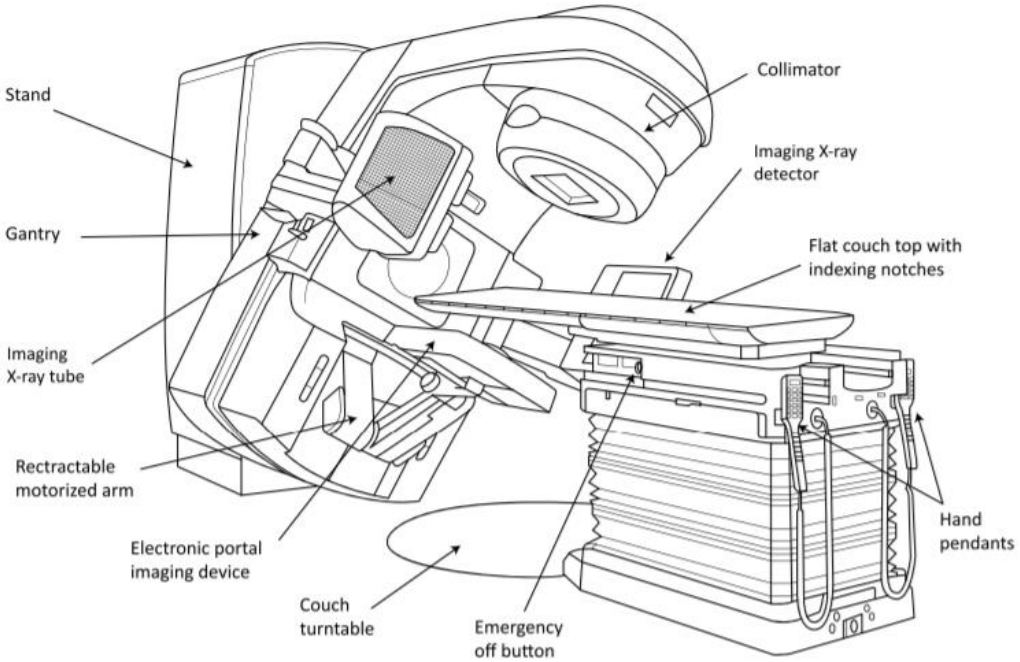
Slika 10. Prikaz različitog dosega doze zračenja u tkivo pacijenta

Izvor: https://www.dreebit-ibt.com/files/ion-beam-technology/know-how/applications-of-ions/800pxDoseDepthCurves.png

Postupak teleradioterapije sastoji se od nekoliko komponenti, a tehnički aspekti uglavnom obuhvaćaju tri koraka:

1) CT simulacija - snimanje za planiranje liječenja; uključuje rentgensko snimanje pacijenta u predviđenom položaju za radioterapiju i s odgovarajućim priborom za imobilizaciju pacijenta. Stečene snimke pacijenta omogućuju ocrtavanje volumena liječenja, tumora i obližnjih organa od rizika, a također se koriste za pružanje referentnih slika za usporedbu sa slikama za provjeru rezultata liječenja.
2) Planiranje radioterapije - proces izrade plana liječenja za pacijenta u kojem sudjeluju onkolog i medicinski fizičar. Planiranje liječenja danas je uglavnom kompjuterizirano i omogućuje ocrtavanje tumora, ciljnih volumena i organa od rizika te omogućuje 3D vizualizaciju i optimizaciju plana. Osim toga, uključuje značajke pregleda plana liječenja kao što su statistika doze i dozno-volumni histogrami.
3) Isporuka radioterapije pomoću sustava kao što je medicinski linearni akcelerator (LINAC) ili jedinica za kobalt-60. Kada se pacijenta postavi u ispravan položaj, doza zračenja isporučuje se prema već isplaniranom protokolu. To uključuje snop zračenja usmjeren na ciljni volumen pod različitim kutovima s različitim veličinama polja zračenja uz uređaje za modificiranje snopa i, u nekim slučajevima, modulirani intenzitet snopa. [21]

Linearni akceleratori danas su najčešće korišteni uređaji za teleradioterapiju, a ujedno i najvažniji u kliničkoj primjeni zbog mogućnosti proizvodnje elektronskog i x-zračenja različitih energija. Sastoji se od akceleratorske cijevi, elektronskog topa, magnetrona, izlaznog magneta te stativa s višelaminarnim kolimatorom (Multi Leaf Colimator – MLC) čija je uloga modeliranje proizvoljnog oblika polja zračenja. Stativom je omogućeno postizanje raznih položaja terapijskih snopova zbog njegove sposobnosti okretanja oko izocentra. U ovakvom uređaju elektroni se ubrzavaju pomoću elektromagnetnih mikrovalova pa se posljedično dobivaju energije i do nekoliko desetaka megaelektronvolta (MeV). Terapijski linearni akceleratori ozračuju tkivo dvjema energijama, manjom i većom, a snop simetrično i ravnomjerno prekriva dimenziju ciljanog polja.



Slika 11. Prikaz građe linearnog akceleratora

Izvor: [21]

Kobaltna jedinica koristi radioaktivni izotop Co60 kao izvor zračenja, a budući da je energija dvofotonska, snop srednje energije iznosi 1.25 MeV. Za razliku od linearnog akceleratora, ovakav uređaj lakše je izraditi i održavati, ali nedostatak je što mu je energija zračenja relativno niska.

Ciklotron, akcelerator u kojem se po spiralnoj putanji ubrzavaju protoni, zaslužan je za mogućnost čestične terapije čija je glavna karakteristika očuvanje zdravog okolnog tkiva. [22]

3.3.2. Brahiradioterapija

Brahiradioterapija uključuje postupak isporuke doze zračenja pacijentu korištenjem radioaktivnog izvora smještenog u ili u neposrednoj blizini tumora. [21] Budući da se temelji na zakonu opadanja intenziteta s kvadratom udaljenosti, primjenom brahiradioterapije malom ciljnom volumenu predaje se vrlo visoka doza, a ujedno se maksimalno pošteđuje okolno zdravo tkivo.

Uređaji koji omogućuju aplikaciju izvora u tijelo pomoću korištenja „ležišta“ nazivaju se *afterloading* uređaji te omogućuju zaštitu osoblja od zračenja.

LDR (low dose rate) brahiradioterapijski uređaji imaju brzinu doze do 2 Gy/sat, a najčešće korišten je Curietron koji je prvobitno konstruiran za ginekološke maligne bolesti. Kao izvor zračenja u ovom slučaju koristi se cezij-137. Navedena tehnika dostavlja dozu ciljnom tkivu tijekom dužeg vremenskog razdoblja te tako omogućuje primjenu drugog modaliteta, poput kemoterapije, uz radioterapiju.

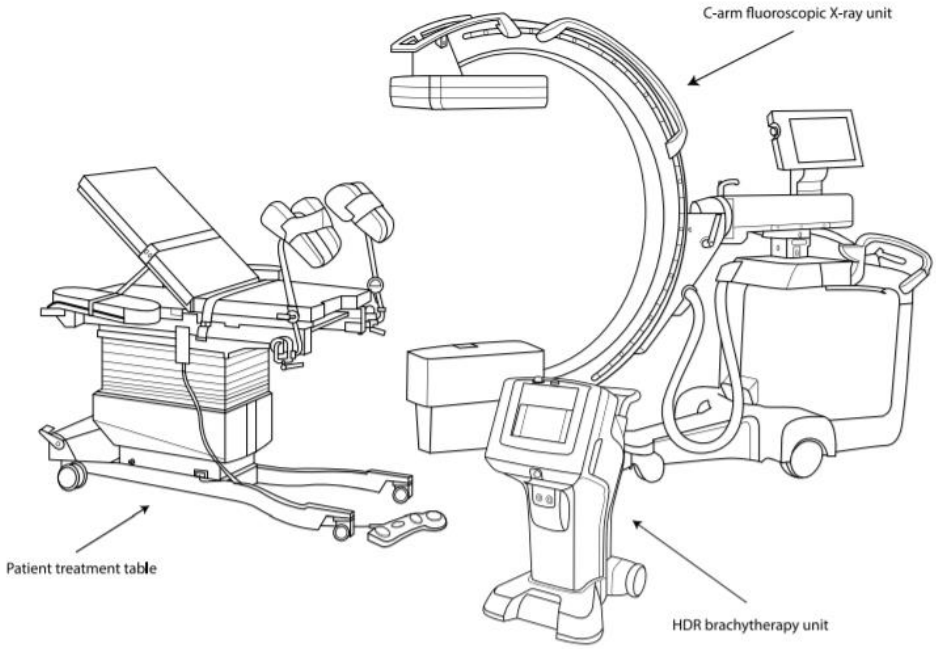
Slika 12. Curietron
Izvor: KBC Split

MDR (*medium dose rate*) uređaji imaju brzinu doze od 2 do 12 Gy/sat te zbog toga kraće ozračuju pacijenta, a primjena im je slična LDR uređajima.

HDR (*high dose rate*) uređaji imaju brzinu doze iznad 12 Gy/sat, a kao izvor zračenja koriste iridij-192 ili kobalt-60. Ovakvi uređaji najčešće se koriste pri liječenju tumora jednjaka, pluća, dojke i prostate. Prednost tehnike je mogućnost davanja terapije u ambulantnim uvjetima tako da se pacijent ne zadržava u kliničkom okruženju.

Drugi brahiradioterapijski izvori su radioaktivne igle, zrnca i žice koje se ubadaju u tijelo pacijenta (koža ili potkožno tkivo), a takva metoda naziva se intersticijska

brahiradioterapija. Osim toga, terapija postoji kao intrakavitarna i površinska. Ova metoda rjeđe se koristi zbog ozračivanja osoblja koje aplicira radioaktivni materijal. [22]



Slika 13. Prikaz građe HDR brahiterapijskog uređaja

Izvor: [21]

3.4. INDIKACIJE ZA PRIMJENU RADIOTERAPIJE U LIJEČENJU RAKA ENDOMETRIJA

Američko društvo za radijacijsku onkologiju (*American Society for Radiation Oncology,* ASTRO) 2014. godine objavilo je smjernice za primjenu postoperativne terapije zračenjem, utemeljene na dokazima. Zaključeno je da nakon totalne histerektomije nije potrebna radioterapija za pacijente s tumorima gradusa 1 ili 2 s invazijom miometrija manjom od 50%. Vaginalna brahiterapija opcija je za pacijente s tumorima trećeg gradusa bez invazije miometrija ili ako se radi o tumorima prvog i drugog gradusa s visokim čimbenicima rizika. Također, usporediva je sa zračenjem

zdjelice u prevenciji recidiva, a i preferira se, kod pacijenata s tumorom prvog ili drugog gradusa uz ≥ 50% invazije miometrija te u slučaju tumora trećeg gradusa s < 50% invazije miometrija. Primjena vaginalne brahiterapije kod pacijenata koji su također podvrgnuti i zdjeličnoj teleradioterapiji nije općenito opravdana. Zračenje vanjskim snopom učinkovito je sredstvo za smanjenje mogućnosti recidiva zdjelice za pacijente u ranoj fazi, ali nije dokazano da povećava ukupno preživljenje. Zračenje zdjelice ordinira se za pacijente s tumorima trećeg gradusa s ≥ 50% invazije miometrija ili s invazijom cervikalne strome. Također, ukoliko se radi o tumorima prvog ili drugog gradusa s ≥ 50% invazije miometrija i visokim čimbenicima rizika, poželjna je teleradioterapija. Najbolji dostupni dokazi upućuju na to da je konkomitantna kemoradioterapija praćena adjuvantnom kemoterapijom indicirana za pacijente s pozitivnim limfnim čvorovima te ukoliko su zahvaćeni maternična seroza, jajnici, jajovodi, rodnica, mokraćni mjehur ili rektum. Alternativne strategije su također prihvatljive te se sama kemoterapija ili sama radioterapija mogu razmotriti za neke pacijente na temelju patoloških čimbenika rizika za recidiv zdjelice. [23]

Stoga, adjuvantnu radioterapiju treba izostaviti kod pacijenata s dovoljno niskim rizikom. Pacijenticama s većim rizikom i u ranoj fazi bolesti vaginalna brahiterapija (VBT) nudi dobru lokalnu kontrolu s manje toksičnosti u usporedbi s EBRT-om. Pacijenti s lokalno uznapredovalom bolešću obično se liječe EBRT-om kako bi se u terapiju uključila rizična čvorišna područja. Odluka o adjuvantnoj radioterapiji i specifičnim tehnikama koje se koriste (VBT i/ili EBRT) te o primjeni kemoterapije može biti kontroverzna i često se temelji na procjeni liječnika o pojedinim kliničko-patološkim značajkama. [17]

3.5. ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA ENDOMETRIJA

Definicija je adjuvantne radioterapije dodatna terapija zračenjem koja se primjenjuje nakon primarnog modaliteta liječenja (kirurgija) kako bi se smanjio rizik od povratka raka. [24] Optimalno adjuvantno liječenje raka endometrija i dalje je slabo definirano unatoč prevalenciji bolesti i velikom broju završenih prospektivnih studija. Takva dvosmislenost može se pripisati neadekvatnoj snazi u mnogim od ovih studija zbog heterogenosti u kriterijima za odabir pacijenta, niske stope recidiva u ranom stadiju

karcinoma endometrija i konkurentnog rizika od smrti zbog drugih uzroka u žena s rakom endometrija. [23]

Nakon završetka kirurškog i patološkog *staging-a*, pacijenti se na temelju rizičnosti mogu razvrstati u skupine prema kojima će se odrediti način liječenja. Najčešće se radi o tri skupine (niskorizična, srednjerizična i visokorizična), a u nekim studijama spominje se i više podjela. Prvu skupinu čine pacijenti s malim rizikom tj. oni koji imaju veliku vjerojatnost izlječenja i mali rizik od recidiva bez ikakvog adjuvantnog liječenja. Drugu skupinu pacijenata sa srednjim rizikom čine oni koji imaju veću stopu recidiva i nižu stopu izlječenja, ali koji mogu i ne moraju imati koristi od adjuvantne radioterapije. Treća skupina uključuje pacijente s visokim rizikom, odnosno bolesnice s visokom stopom recidiva kod kojih se za poboljšanje ishoda liječenja može primijeniti i kemoterapija i radioterapija. [25]

3.5.1. Planiranje adjuvantne radioterapije raka endometrija

Upotreba CT simulacije i 3D planiranja liječenja potrebna je kako bi se osigurala odgovarajuća pokrivenost ciljanog volumena i izbjeglo ozračivanje zdravog tkiva. Kada je klinički prikladno, upotreba intravenskog ili oralnog kontrastnog sredstva za CT simulaciju može se koristiti za pomoć u lokalizaciji ciljanog tkiva. Preporučeno je korištenje imobilizacijske opreme za ponovljivost pozicioniranja pacijenta tijekom cijelog ciklusa radioterapije. Svi pacijenti trebali bi biti simulirani i liječeni u ležećem položaju. [26]

3.5.1.1. Dozimetrija

Ukoliko se primjenjuje EBRT, ukupna doza zračenja iznosi 45-50 Gy, a podijeljena je na 25-28 frakcija. Fotonske zrake koje se u ovom slučaju koriste jakosti su 6-18 MV.

Brahiterapija isporučuje visoku dozu na ciljno mjesto, dok istovremeno smanjuje dozu za organe od rizika. Zračenje se isporučuje radioterapijom niske brzine doze (LDR) ili visoke brzine doze (HDR). Ukupna doza kod površinske LDR tehnike iznosi 50-60 Gy tijekom 60-70h, ukoliko se primjenjuje samostalno. U kombinaciji s EBRT-om, ukupna doza se smanjuje na 25-30 Gy. Propisi o HDR-u za adjuvantnu radioterapiju raka endometrija koje preporučuje Američko društvo za brahiterapiju (*American*

Brachytherapy Society, ABS) navedeni su u Tablici 2. (ukoliko se primjenjuje samostalno) i Tablici 3. (ako se uz HDR primjenjuje i EBRT od 45 Gy). [27]

Tablica 2. Propisi za samostalnu HDR brahiterapiju

Izvor: [27]

BROJ HDR FRAKCIJA	DOZA/FRAKCIJA	MJESTO SPECIFIČNE DOZE
3	7 Gy	0.5 cm dubine
4	5.5 Gy	0.5 cm dubine
5	4.7 Gy	0.5 cm dubine
3	10.5 Gy	Vaginalna površina
4	8.8 Gy	Vaginalna površina
5	7.5 Gy	Vaginalna površina

Tablica 3. Propisi za HDR brahiterapiju uz EBRT

Izvor: [27]

BROJ HDR FRAKCIJA	DOZA/FRAKCIJA	MJESTO SPECIFIČNE DOZE
2	5.5 Gy	0.5 cm dubine
3	4 Gy	0.5 cm dubine
2	8 Gy	Vaginalna površina
3	6 Gy	Vaginalna površina

3.5.1.2. Klinički volumeni i margine

Što se tiče isporuke radioterapije, Međunarodno povjerenstvo za jedinice za zračenje i mjerenja *(International Commission on Radiation Units & Measurements* - ICRU) razvija smjernice za propisivanje, bilježenje i prijavljivanje doze za terapiju zračenjem. Prvi set smjernica objavljen je 1978. godine, a potom je ažuriran 1993. i 1999. godine kako bi se integrirao novi razvoj u radioterapiji, uključujući elektronske i protonske zrake. Ti su dokumenti preporučili koncepte i postupke za razgraničenje tumora, struktura normalnog tkiva i rubova kako bi se uzela u obzir potencijalna invazija tumora, kretanje organa i pogreška u pozicioniranju pacijenta.

Odabir i razgraničenje navedenih parametara obvezan je korak u procesu planiranja, jer se doza ne može propisati, evidentirati i prijaviti bez specificiranja ciljnih volumena i volumena normalnog rizičnog tkiva.

GTV (*Gross Tumor Volume*) se odnosi na mjesto zloćudnog rasta i vidljivih je razmjera. Sastoji se od primarnog tumora, regionalnih limfnih čvorova ili udaljenih metastaza, ovisno o kliničkoj situaciji. GTV se može razgraničiti na morfološkim ili funkcionalnim radiološkim snimkama, prije početka liječenja i tijekom liječenja kako bi se uočila promjena ciljnog volumena. [28] Također se može dokazati ako je vidljiv i opipiljiv, a u slučaju da je tumor kirurški otklonjen, GTV se ne može definirati. [29]

Poznato je da tumori imaju potencijal mikroskopske infiltracije u okolna normalna tkiva i širenja limfnim sustavom do regionalnih limfnih čvorova. U tom okviru, klinički ciljni volumen (*Clinical Target Volume,* CTV) podrazumijeva volumen koji sadrži dokazani GTV i moguću subkliničku malignu bolest koja se mora eliminirati. [28] Razgraničenje CTV-a pretpostavlja da izvan tog volumena nema tumorskih stanica, a CTV mora primiti odgovarajuću dozu da bi se postigao terapijski cilj. [29]

Uz to, treba naglasiti da su i GTV i CTV onkološki koncepti i predstavljaju volumene koji se moraju liječiti kako bi se postigao cilj terapije.

Nakon odabira ovih volumena, prije primjene određene tehnike zračenja, moraju se razmotriti različite vrste varijacija, nesigurnosti ili čak pogreške povezane s geometrijskim čimbenicima. Doista, fiziološki čimbenici (npr. promjena u punjenju organa ili disanju) mogu uzrokovati pomicanje CTV-a, a za pacijenta je moguće malo

drugačije pozicioniranje tijekom ciklusa radioterapije. Stoga, ovi čimbenici zahtijevaju dodavanje margina oko CTV-a.

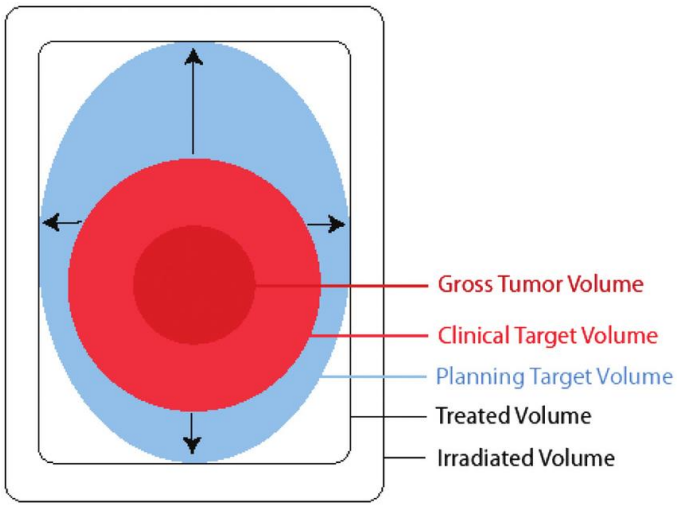
Ciljni planirani volumen (*Planned Target Volume,* PTV) definiran je kao obujam koji uključuje CTV i okolne margine. To je geometrijski koncept koji se koristi za planiranje liječenja i definiran je kako bi se osiguralo da se propisana doza isporuči na CTV s klinički prihvatljivom vjerojatnošću. [28]

Izvještaj ICRU-a br. 62 preporučuje da se CTV-u doda unutarnja margina (*Internal Margin,* IM) kako bi se nadoknadili unutarnji fiziološki pokreti i promjene u veličini, obliku i položaju CTV-a tijekom terapije u odnosu na unutarnju referentnu točku i odgovarajući koordinatni sustav. Druga margina (*Set up Margin,* SM) uzima u obzir nesigurnosti u smislu pozicioniranja pacijenta i poravnanja terapijskih zraka tijekom planiranja terapije i svih idućih terapijskih postupaka. Volumen koji uključuje CTV s tim marginama naziva se unutarnji ciljni volumen (*Internal Target Volume,* ITV). [29]

Organi u riziku (*Organs at Risk,* OAR) ili kritične zdrave strukture su tkiva koja, ako se ozrače, mogu pretrpjeti značajan morbiditet i mogu utjecati na planiranje liječenja i dozu. U principu, sva tkiva na koja zračenje ne cilja mogu biti OAR. Međutim, normalna tkiva koja se smatraju OAR-om obično ovise o mjestu CTV-a i propisanoj dozi.

Kao što je slučaj s PTV-om, moraju se uzeti u obzir nesigurnosti i varijacije u položaju OAR-a tijekom liječenja kako bi se izbjegle ozbiljne komplikacije. Iz tog razloga, OAR-u se moraju dodati margine kako bi se nadoknadile nesigurnosti i varijacije koristeći se sličnim načelima kao za PTV. To, analogno PTV-u, dovodi do koncepta planiranja PRV-a (*Planning Organs at Risk Volume*) [28]

Potrebno je osigurati dodatne margine oko ciljnog volumena kako bi se omogućila ograničenja tehnike liječenja. Dakle, minimalna ciljna doza trebala bi biti predstavljena površinom izoode koja adekvatno pokriva PTV kako bi se osigurala ta margina. Volumen zatvoren ovom izodoznom površinom naziva se tretirani volumen ili volumen liječenja (*Treated Volume*). Općenito je veći od planiranog ciljnog volumena i ovisi o određenoj tehnici liječenja. Volumen tkiva koji prima značajnu dozu (npr. ≥50% navedene ciljne doze) naziva se ozračeni volumen (*Irradiated Volume*). Veći je od tretiranog volumena i ovisi o korištenoj tehnici obrade. [29]



Slika 14. Prikaz volumena pri planiranju radioterapije
Izvor: https://www.researchgate.net/profile/Lena-Specht-2/publication/6242382/figure/fig1/AS:601794245836800@1520490337067/Schematic-illustration-of-the-different-volumes-as-defined-in-ICRU-Report-50-1993.png

3.5.1.3. IMRT u adjuvantnoj radioterapiji raka endometrija

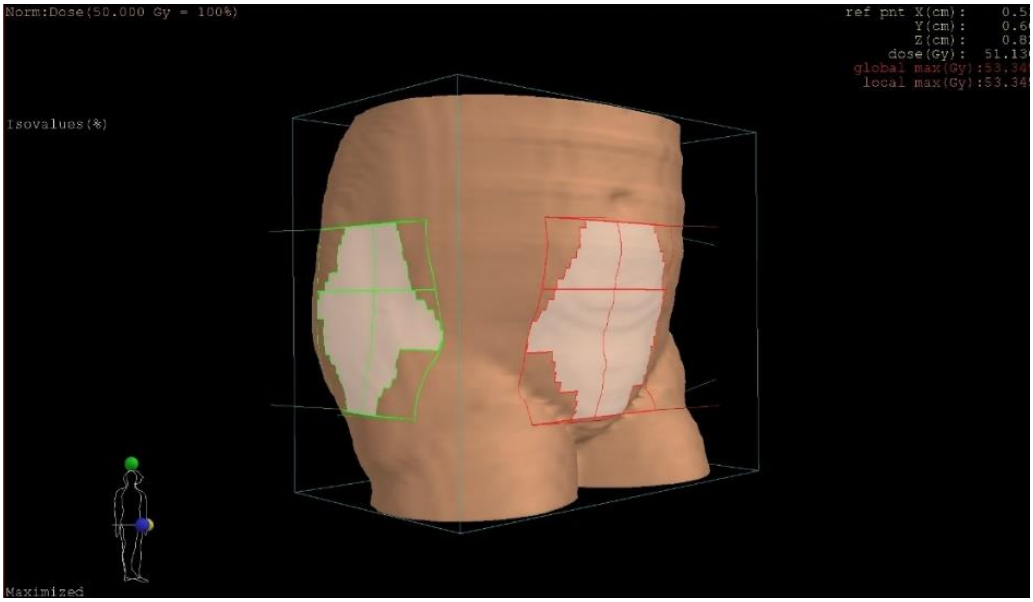
Radioterapija moduliranog intenziteta (*Intensity modulated radiotherapy*, IMRT) omogućuje isporuku složenih planova radioterapije koji se ranije nisu mogli postići konvencionalnim tehnikama, uključujući i sofisticiranu 3D konformalnu radioterapiju (3D-CRT). Uobičajeni 3D-CRT postiže se fiksnim snopom zračenja, koji je oblikovan pomoću projekcije ciljnog volumena i obično ima ujednačen intenzitet po polju zračenja. Prema potrebi, uobičajena polja mogu se modificirati jednostavnim uređajima kao što su kompenzacijski filtri ili klinovi. Za razliku od toga, IMRT pruža optimizirane intenzitete neravnomjernog zračenja s ciljem pružanja visokokonformalnih terapija, posebno ciljnim tkivima koja imaju složeni oblik i/ili konkavne dijelove.

IMRT pruža mogućnost određivanja dijelova polja koji će primiti visoku dozu radioterapije na inovativan način. Općenito se smatra da CTV za adjuvantnu radioterapiju raka endometrija uključuje limfne čvorove, parametrij i gornji dio rodnice. Sredinu zdjelice u postoperativnoj situaciji često zauzima relativno radiosenzibilno tanko crijevo. Također, rektum i koštana srž nisu izloženi riziku od ponovne pojave raka, stoga ih nije

potrebno zračiti. Pokazalo se da upotreba IMRT-a smanjuje ozračenost zdravog tkiva i povezana je sa smanjenom akutnom i kroničnom toksičnošću u usporedbi s konvencionalnim 3-D CRT-om.

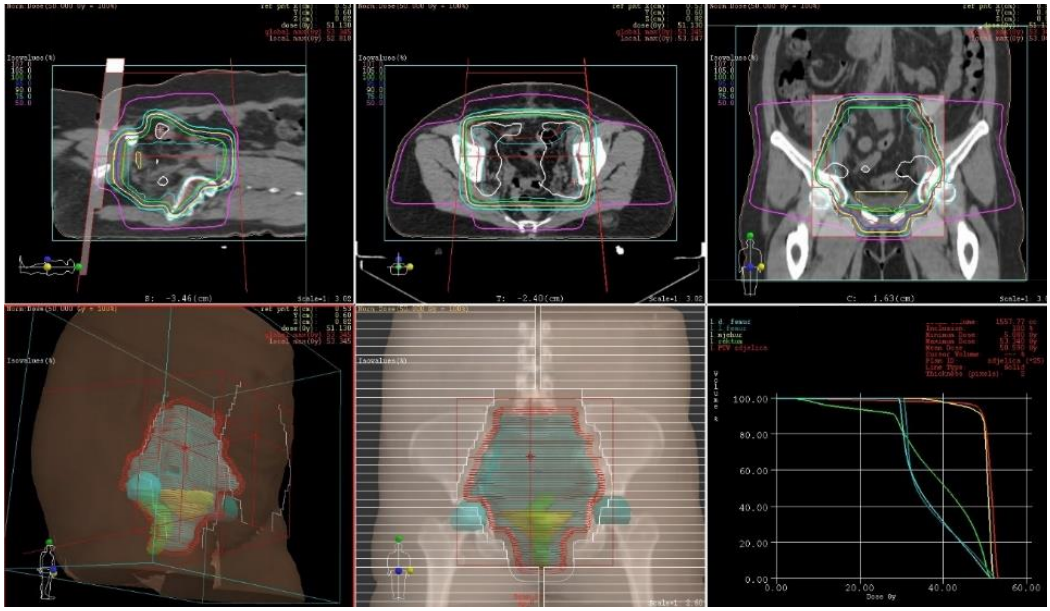
CTV kod adjuvantne radioterapije raka endometrija uključuje vaginalni šav (*vaginal cuff*), obturatorne limfne čvorove te vanjske, unutarnje i zajedničke ilijačne limfne čvorove. Nadalje, treba uključiti i gornja 3 cm rodnice i paravaginalno meko tkivo lateralno od rodnice. Za pacijente s invazijom strome materničnog vrata, preporučeno je uključivanje regije presakralnih limfnih čvorova u CTV. Gornja granica CTV-a trebala bi započeti 7 mm ispod L4/L5, a donja, koja se definira vaginalnim markerom, bi se trebala protezati do 3 cm ispod gornje granice rodnice ili do 1 cm iznad donje granice obturatornog foramena, ovisno o tome što je niže. Prilikom planiranja CTV-a treba održavati rub od 7 mm oko unutarnjih i vanjskih ilijačnih žila. Iz CTV-a treba izuzeti rektum, tanko crijevo, mokraćni mjehur i obje glave femura jer predstavljaju organe od rizika. Sumnjivi limfni čvorovi, limfocele i odgovarajući kirurški isječci trebali bi i dalje biti uključeni u CTV. PTV se izračunava kao CTV + 0,5-1 cm ili ITV + 0,5 cm.

Volumen tkiva koji će biti obuhvaćen iznad vaginalnog markera ovisit će o položaju tankog crijeva (koje se neće smatrati CTV-om) i količini prisutnog mekog tkiva. Općenito, tkivo koje treba uključiti iznad vaginalnog markera kreće se od 0,5 - 2 cm. Parametarski CTV trebao bi biti prikazan na CT snimci koja se dobiva s punim i praznim mjehurom. Zatim se radi fuzija tih dvaju volumena kako bi se formirao ITV kako bi se uzele u obzir dnevne promjene u položaju vaginalnog šava povezane s promjenama u dnevnom punjenju mjehura. [30]



Slika 15. Prikaz plana adjuvantne radioterapije raka endometrija

Izvor: KBC Split



Slika 16. Prikaz plana adjuvantne radioterapije raka endometrija

Izvor: KBC Split

3.5.2. Adjuvantna kemoradioterapija u usporedbi sa samom radioterapijom kod visokorizičnog raka endometrija

Istraživanje poznato pod nazivom *PORTEC-3 (Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Carcinoma)* za cilj je imalo istražiti korist konkomitantne kemoradioterapije u usporedbi sa zdjeličnom radioterapijom kod pacijentica oboljelih od raka endometrija visokog rizika (15%; FIGO 2009. stadij I, endometrioidni tip trećeg gradusa s dubokom invazijom miometrija ili limfovaskularnom invazijom; endometrioidni tip stadija II-III; stadij I-III seroznog karcinoma ili karcinoma svijetlih stanica). Općenito, smatra se da su visokorizični oni tipovi raka za koje je vjerojatno da će metastazirati i kod kojih bolesnica ima povećan rizik od smrti uzrokovane karcinomom.

Pacijentice koje su bile podvrgnute radioterapiji primale su ukupnu dozu od 48,6 Gy, odnosno 1,8 Gy po dnevnoj frakciji, pet puta tjedno. Ostatak pacijentica liječio se kemoradioterapijom pri kojoj su primale kemoterapiju cisplatinom konkomitantno, a konsolidacijski kombinacijom karboplatina i paclitaksela. U 47% svih pacijentica primijenjen je *boost* vaginalne brahiterapije (46% za kemoradioterapiju, 48% za radioterapiju. Ova tehnika mogla je nadodati dobru lokalnu kontrolu viđenu u obje skupine, ali ne očekuje se utjecaj na rezultate jer je udio žena koji je primao brahiterapijski *boost* bio jednak u obje ispitivane skupine.

Ukupno preživljenje definirano je kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma smrti, neovisno o uzroku iste. Preživljenje bez neuspjeha (*failure-free)* definirano je kao vrijeme od randomizacije do prvog događaja preživljenja bez neuspjeha, a neuspjeh u ovom slučaju podrazumijeva bilo koji recidiv ili smrt povezanu s rakom ili liječenjem raka endometrija.

Petogodišnje ukupno preživljenje iznosilo je 81,8% za kemoradioterapiju, a 76,7% kod radioterapije. Petogodišnje preživljenje bez povrata bolesti iznosilo je 75,5% kod kemoradioterapije te 68,6% kod radioterapije.

Radioterapija djeluje lokalno, odnosno odgađa ponovnu pojavu raka u zdjelici, dok kemoterapija odgađa pojavu udaljenih metastaza. Zaključilo se da kemoradioterapija značajno poboljšava preživljenje bez neuspjeha, ali ne i ukupno preživljenje. Vaginalna i

zdjelična kontrola u obje grupe bila je visoka zahvaljujući radioterapiji (91%). Trajanje liječenja duže je kod primjene kemoradioterapije, ali su u toj grupi također prijavljene značajno veće stope neželjenih događaja (tijekom terapije i u prvoj godini nakon liječenja).

Kombinirana adjuvantna kemoterapija i radioterapija ne mogu se preporučiti kao novi standard liječenja za pacijentice s rakom endometrija stadija I-II jer nisu pronađene razlike u preživljenju, a ostali parametri (poput zdjelične kontrole) mogu se izvrsno kontrolirati i samom radioterapijom. Nadalje, primijećeno je smanjenje kvalitete života tijekom i nakon kemoradioterapijskog liječenja, ali isto tako i brzi oporavak. Senzorna neuropatija pojavljivala se znatno češće u bolesnica liječenih kemoradioterapijom (25%) u usporedbi (6%) s grupom podvrgnutoj radioterapiji. Osjetilna neuropatija povezana je s nižim razinama funkcioniranja i kvalitete života te većim umorom. Čini se da manje poboljšanje preživljavanja bez neuspjeha kod pacijenata s stadijima I – II bolesti ne nadmašuje nepovoljne posljedice u smislu toksičnosti i oštećenja kvalitete života.

Unatoč tome, pacijentice s trećim stadijem raka imaju veći rizik od povratka bolesti, stoga se kod njih preporuča kemoradioterapija u svrhu postizanja maksimalnog preživljenja bez povrata bolesti. Pacijentice s bolešću trećeg stadija, koje su imale veći rizik od recidiva nego one sa stadijima I–II, imale su omjer rizika (HR, *hazard ratio*) 0,66 i 11% apsolutnog poboljšanja preživljenja bez neuspjeha s kemoradioterapijom. Ovo saznanje klinički je relevantno i premašuje poboljšanje od 10% korišteno pri dizajniranju studije. Analizirano po fazama, pacijenti s karcinomom endometrija trećeg gradusa, koji imaju najveću učestalost recidiva, također su imali najveću apsolutnu korist od kombiniranog liječenja.

Kada se uspoređuju serozni karcinomi s drugim histološkim tipovima, očekivano je utvrđeno lošije ukupno preživljenje i preživljenje bez povrata bolesti. Ispitanice sa seroznim karcinom imale su korist od kemoradioterapije, ali ta korist nije bila značajna za istraživanje s obzirom na mali broj pacijentica sa seroznim karcinomom.

Važnost kombinirane radioterapije i kemoterapije jest u poboljšanju kontrole bolesti u rodnici i zdjelici te preživljavanja bez recidiva. Negativne učinke kemoradioterapije u smislu toksičnosti i trajanja liječenja treba odvagati prema koristima, a taj se kompromis promatra drugačije i iz perspektive pacijenta i liječnika. [18]

3.5.3. Adjuvantna radioterapija uz operaciju u usporedbi sa samom operacijom kod prvog stadija karcinoma endometrija

Tema PORTEC-1 istraživanja bila je adjuvantna radioterapija prvog stadija raka endometrija u kojem su se rezultati iste uspoređivali s rezultatima liječenja operacijom bez radioterapije.

Pacijentice u prvom stadiju karcinoma, nakon totalne abdominalne histerektomije i bilateralne salpingo-ooforektomije, a bez limfadenektomije, bile su uključene u ovu studiju. Cilj istraživanja čine rezultati vezani uz lokoregionalni recidiv, smrtnost, morbiditet i preživljenje nakon recidiva.

Petogodišnje stope lokoregionalnog recidiva iznosile su 4% u grupi liječenoj radioterapijom te 14% u kontrolnoj grupi. Stope petogodišnjeg ukupnog preživljenja bile su slične u obje grupe (81% radioterapijska grupa, 85% kontrolna grupa). Što se tiče smrti vezane uz karcinom, stopa mortaliteta iznosila je 9% u radioterapijskoj grupi i 6% u kontrolnoj grupi. Također, grupa koja je bila podvrgnuta radioterapiji imala je značajno više neželjenih posljedica liječenja, uzrokovanih zračenjem.

Dvogodišnja stopa preživljenja nakon vaginalnog recidiva iznosi 79%, za razliku od zdjeličnog recidiva ili udaljenih metastaza u čijem je slučaju stopa preživljenja 21%. Preživljenje nakon ponovne pojave karcinoma značajno je bolje kod kontrolne grupe. Također, analiza je pokazala da su za lokoregionalni recidiv radioterapija i dob ispod 60 godina značajni poželjni prognostički čimbenici,

Zaključuje se da postoperativna radioterapija u prvom stadiju karcinoma endometrija smanjuje pojavnost lokalnog recidiva, ali nema utjecaj na ukupno preživljenje te loše utječe na stopu morbiditeta uzrokovanu terapijom. Dakle, adjuvantna radioterapija nije indicirana u slučaju prvog stadija karcinoma endometrija kod pacijentica mlađih od 60 godina te kod bolesnica s tumorom drugog gradusa s površinskom invazijom. [31]

15 godina nakon PORTEC-1 istraživanja objavljena je studija čija je tema dugoročni ishod primarnog istraživanja.

Kao rezultat PORTEC-1 studije, indikacija za EBRT ograničena je na pacijentice koji imaju barem dva od tri rizična čimbenika: stadij III, 60 ili više godina i duboka

invazija miometrija. Ukoliko klinička slika bolesnice odgovara navedenim čimbenicima, svrstava ju se u grupu visokog srednjeg rizika (*high-intermediate-risk, HIR*). Grupu karakterizira 20% rizika od lokoregionalnog recidiva nakon operacije, a nakon EBRT-a rizik je smanjen na 5%. Za HIR pacijente, indikacija za radioterapiju održavana je nakon PORTEC-1 studije, a EBRT tehnika se prestala indicirati kod 55% oboljelih od stadija 1 koji su svrstani u grupu niskog do srednjeg rizika (*low to intermediate risk, LIR*).

Zaključeno je da su petnaestogodišnji ishodi PORTEC-a studije potvrdili visoko značajno poboljšanje lokalne kontrole pomoću EBRT-a, ali i odsutnost koristi u preživljenju. Nadalje, HIR čimbenici pokazali su se korisni pri selekciji pacijentica za primjenu radioterapije (trenutno vaginalna brahiradioterapija). U smislu negativnog dugoročnog utjecaja EBRT-a spominje se, osim neučinkovitosti na ukupno preživljenje, prisustvo efektivne *salvage* terapije pa se stoga navedena tehnika ne odabire pri liječenju srednje rizičnog tipa raka endometrija. [32]

3.5.4. Adjuvantna brahiradioterapija raka endometrija

Brahiterapija se može primijeniti na dva načina, intrakavitarno ili intersticijski. Intrakavitarna brahiterapija podrazumijeva prisutnost terapijskog radioaktivnog izotopa u tjelesnom prostoru (vaginalna i unutarmaternična brahiterapija). Radioaktivni izotopi izravno se ubacuju u tkivo u intersticijskoj brahiterapiji u liječenju karcinoma endometrija i ostalih ginekoloških tumora.

U ginekološkoj onkologiji dostupni su razni vaginalni aplikatori koji se biraju ovisno o mjestu izvora zračenja i obliku. Vaginalni prstenasti aplikatori uglavnom se koriste kod HDR-a.

Slika 17. Vaginalni prstenasti aplikator

Izvor: https://www.intechopen.com/media/chapter/72674/media/F1.png

Najčešća brahiterapijska tehnika koja se primjenjuje prodire do 0,5 cm dubine, a doza iznosi 7 Gy po svakoj od tri frakcije.

Prednosti HDR-a uključuju manje izlaganje zdravstvenog osoblja i posjetitelja zračenju jer je omogućeno daljinsko upravljanje. Također, trombembolični događaji rjeđi su kada se pacijenti liječe ambulantno i izbjegava se dugotrajna imobilizacija. No, ne postoji razlika između LDR i HDR s obzirom na recidiv i cjelokupno preživljenje. Slično tome, u usporedbi s EBRT, liječenje VB nije se pokazalo učinkovitim na cjelokupno preživljenje. Međutim, dok je stopa vaginalnog recidiva kod brahiterapije 0-3,1% , stopa recidiva zdjelice je 0-4,1%. Te su stope slične EBRT stopama, a povezane su s nižim toksičnim učincima.

Vaginalna toksičnost značajna je komplikacija i narušava kvalitetu spolnog života zbog vaginalne atrofije, kratkoće i uskosti kanala.

Bolja lokoregionalna kontrola može se postići dodavanjem brahiterapijskog *boost-a* zdjeličnom EBRT-u, a stopa vaginalnog recidiva tada iznosi 0-2,7% te stopa recidiva zdjelice 0,3-4,0%. Unatoč nedostatku EBRT +/- VB studija, brahiterapijski *boost* može se primijeniti u liječenju visoko rizičnih pacijenata čija je stopa vaginalnog recidiva visoka te kod pacijentica koje primaju manje doze EBRT-a. [33]

Adjuvantna HDR brahiterapija kod pacijentica srednjeg rizika omogućava izvrsnu stopu ukupnog preživljenja s manjom toksičnošću u usporedbi sa zdjeličnim zračenjem. [34]

Adjuvantna radioterapija za postoperativne rane stadije raka endometrija napredovala je u zadnjih nekoliko desetljeća. Niske stope vaginalnog zatajenja i umjerena toksičnost karakteristike su vaginalne brahiterapije koje je čine sastavnim modalitetom liječenja za navedenu skupinu oboljelih. [35]

3.5.5. Kvaliteta života pacijentica liječenih radioterapijom

PORTEC-2 studija istražuje utjecaj zdjelične radioterapije i vaginalne brahiradioterapije na kvalitetu života.

U istraživanju je sudjelovalo 214 pacijentica u EBRT grupi te 213 u VB grupi. Ishodi terapije zračenjem koji utječu na kvalitetu života analizirani su nakon dvogodišnjeg praćenja.

PORTEC-2 prva je randomizirana, multicentrična studija treće faze koja uspoređuje učinkovitost vaginalne brahiradioterapije i EBRT-a kako bi se utvrdilo koja tehnika zračenja pruža optimalnu lokalnu kontrolu s najmanje morbiditeta i najboljom kvalitetom života za pacijentice s HIR rakom endometrija. U prvoj analizi, tijekom prve dvije godine nakon terapije, pokazano je da postoje razlike između dvije grupe. Crijevni simptomi, poput dijareje i curenja crijevnog sadržaja, značajno su veći kod EBRT-a u usporedbi s VB-om. Nadalje, pacijentice liječene EBRT-om prijavile su i veću potrebu boravka blizu toaleta, što je rezultiralo većim stupnjem ograničenja prilikom svakodnevnih aktivnosti pa je tako i društveno funkcioniranje na značajno nižoj razini kod pacijentica podvrgnutima EBRT-u. Što se tiče simptoma umora, manje su se pojavljivali nakon VB-a nego nakon EBRT-a. Prijavljeni su kasni nepovoljni učinci brahiterapije koji se odnose na vaginalnu suhoću, bolne spolne odnose, suženje i skraćenje vaginalnog kanala.

Zaključno, pacijentice liječene EBRT-om prijavile su klinički značajnu veću stopu crijevnih simptoma i nedostatka normalnog funkcioniranja pri svakodnevnim aktivnostima. Sukladno tome, brahiterapija se iz ove perspektive smatra povoljnijom radioterapijskom tehnikom za HIR rak endometrija. [36]

Dugoročni ishodi PORTEC-2 studije objavljeni su 2018. godine i potvrđuju zaključak o standardu vaginalne brahiradioterapije kao adjuvantnog liječenja HIR raka endometrija. Također, procjena molekularnog rizika ima potencijal upravljanja adjuvantnom terapijom u budućnosti. [37]

4. ZAKLJUČAK

Adjuvantna radioterapija predstavlja važan modalitet pri liječenju raka endometrija, a odluka o primjeni određene tehnike radioterapije ponajprije ovisi o stadiju i gradusu raka. Ukoliko se radi o ranim postoperativnim stadijima, niska stopa vaginalne toksičnosti karakteristika je vaginalne brahiterapije i čini ju sastavnim modalitetom liječenja za navedenu skupinu oboljelih, dok adjuvantna HDR brahiterapija kod srednjerizičnih pacijentica omogućava izvrsnu stopu ukupnog preživljenja s također manjom toksičnošću u usporedbi sa zdjeličnim zračenjem. Potvrđeno je da postoperativna teleradioterapija u početnim stadijima karcinoma endometrija smanjuje pojavnost lokalnog recidiva, ali nema utjecaj na ukupno preživljenje te loše utječe na stopu morbiditeta uzrokovanu terapijom. S obzirom na to, zdjelično zračenje najčešće se ordinira za pacijente s tumorima trećeg gradusa uz značajnu okolnu invaziju. Konkomitantna kemoradioterapija izbor je kod pacijentica s visokorizičnim rakom endometrija, a važnost kombinirane radioterapije i kemoterapije jest u poboljšanju kontrole rodnice i zdjelice te stope preživljenja bez recidiva. Što se tiče kvalitete života, pacijentice liječene EBRT-om prijavile su klinički značajnu veću stopu neželjenih posljedica i nedostatka normalnog funkcioniranja pri svakodnevnim aktivnostima. Sukladno tome, brahiterapija se iz ove perspektive smatra povoljnijom radioterapijskom tehnikom za HIR rak endometrija. PORTEC-4 studija za temu ima adjuvantno liječenje temeljno na molekularno-integriranom rizičnom profilu pacijentice čiji je cilj dobiti rezultate vezano za lokoregionalnu kontrolu i preživljenje bez recidiva uz hipotezu smanjenog morbiditeta kod HIR raka endometrija. Budući da je studija još u istraživačkoj fazi, smatra se da će njeni objavljeni rezultati u budućnosti imati velik utjecaj pri odluci o adjuvantnoj radioterapiji raka endometrija.

5. LITERATURA

1. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. Cancers (Basel). 2020 Aug 25;12(9):2407

2. European Cancer Information System
dostupno na: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php

3. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012 Jun;26(3):311-24.

4. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37:435-442.

5. Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Uterus. 2021.

6. Aumuller G., Aust G., Engele J. i sur., Anatomija, Duale Reihe, 3. prerađeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

7. OpenStax College, Anatomy & Physiology. OpenStax College. 19 June 2013.**,**

8. National Cancer Institute, SEER Program
dostupno na: https://training.seer.cancer.gov/

9. Turić M., Kolarić K., Eljuga D. i suradnici, Klinička onkologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1996.

10. Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. Semin Diagn Pathol. 2010 Nov;27(4):199-214.

11. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC i sur. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? J Clin Oncol. 2013 Jul 10;31(20):2607-18.

12.Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

13. American Cancer Society
dostupno na: https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

14. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. editors in chief;, O'Sullivan B. et. al. editors, TNM classification of malignant tumours. 8. edition,| Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc., 2017.

15. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., editors; Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition, July 2001.

16. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. Semin Ultrasound CT MR. 2019 Aug;40(4):287-294.

17. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, Tatebe K, Veneris JL. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. CA Cancer J Clin. 2019 Jul;69(4):258-279.

18. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L. i sur.; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):295-309.

19. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9.

20. Cassidy J., Bissett D., Spence A.J.R., Payne M., Morris-Stiff G, editors; Oxford Handbook of Oncology, 4. edition, Oxford Medical Publications, 2015.

21. Technical specifications of radiotherapy equipment for cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 2021.

22. Janković S, Mihanović F, Punda A, Radović D, Barić A, Hrepić D. Radiološki uređaji i oprema u radiologiji, radioterapiji i nuklearnoj medicini. Split: Sveučilište u Splitu; 2015.

23. Klopp A, Smith BD, Alektiar K. i sur. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2014 May-Jun;4(3):137-144.

24. National Cancer Institute
dostupno na: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adjuvant-therapy

25. Diavolitsis V, Boyle J, Singh DK, Small W Jr. The role of adjuvant radiation in endometrial cancer. Oncology (Williston Park). 2009 Apr 15;23(4):342-9.

26. Chi Mei Medical Center
dostupno na: http://sub.chimei.org.tw/55700/images/pdf/12.pdf

27. Papa Dasari, Singhavajhala Vivekanandam, Kandepadu Srinagesh Abhishek Raghava, Radiation for Gynaecological Malignancies, 2017.

28. Grégoire V, Mackie TR. Dose prescription, reporting and recording in intensity-modulated radiation therapy: a digest of the ICRU Report 83., Imaging Med 2011.

29. https://www.radiation-therapy-review.com/Treatment_Volume.html

30. Small W Jr, Mell LK, Anderson P. i sur. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Jun 1;71(2):428-34.

31. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC. I sur. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.

32. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML. i sur., PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15;81(4):e631-8.

33. Mehmet Sait Bakir, Brachytherapy in Endometrial Cancer, 2020.

34. Horowitz NS, Peters WA 3rd, Smith MR, Drescher CW, Atwood M, Mate TP. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 2002 Feb;99(2):235-40.

35. Harkenrider MM, Block AM, Alektiar KM i sur. American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. Brachytherapy. 2017 Jan-Feb;16(1):95-108.

36. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM i sur. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. J Clin Oncol. 2009 Jul 20;27(21):3547-56.

37. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H i sur.; PORTEC Study Group. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. Br J Cancer. 2018 Oct;119(9):1067-1074.

6. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Matea Rubić

Datum rođenja: 2.9.1999.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

E-mail: matea.rubic@gmail.com

OBRAZOVANJE

2006. – 2014. – Osnovna škola „Mejaši“, Split

2014. – 2018. – IV. Gimnazija „Marko Marulić“, Split

2018. – 2021. – Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Preddiplomski studij – Radiološka tehnologija