

VLOGA RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU RAKA MATERNIČNEGA VRATU – KAJ SPLOH ŠE OSTANE VELIKIM?

The role of radiotherapy in cervical cancer treatment – what remains for the giants?

Barbara Šegedin

Povzetek

Rak materničnega vratu še vedno ostaja pomemben globalni javno zdravstveni problem. Radioterapija je eno od temeljnih zdravljenj bolnic z rakom materničnega vratu, ki ima svojo vlogo pri bolnicah z lokalno in lokoregionalno napredovalim rakom kot primarno zdravljenje, kot tudi po operaciji pri bolnicah z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni. Ker je ob napredku na področju radioterapije lokalna in regionalna kontrola po zdravljenju odlična, je glavni problem po zdravljenju sistemska ponovitev bolezni. V prispevku bomo pregledali temelje dopolnilnega obsevanja in ocenili njihovo aktualnost ter ocenili vlogo kurativne radioterapije v času novodobnega sistemskega zdravljenja.

Uvod

Kljub uvedbi presejalnih programov in cepljenja proti humanemu papiloma virusu rak materničnega vratu (RMV) ostaja pomemben globalen javno zdravstveni problem. Radioterapija je eden od temeljnih načinov zdravljenja RMV in ima pomembno mesto tako v kurativnem kot v dopolnilnem in paliativnem zdravljenju. Medtem ko na področju kurativnega zdravljenja v zadnjih dveh desetletjih potekajo številne klinične raziskave, je raziskav na področju dopolnilnega zdravljenja z obsevanjem malo. Na področju sistemskega zdravljenja področje RMV zaostaja za drugimi lokalizacijami, saj so šele v zadnjem letu objavljeni rezultati dveh raziskav, ki sta pokazali dobrobit neoadjuvantne kemoterapije ter sočasne in vzdrževalne imunoterapije v primerjavi s standardnim zdravljenjem lokalno napredovalega RMV.

Dopolnilna radioterapija

Odločanje o dopolnilnem zdravljenju po operaciji RMV temelji na rezultatih ene same randomizirane raziskave, katere rezultati so bili objavljeni leta 1999. Predhodno so bile identificirane bolnice s srednje rizičnim RMV, pri katerih je bila na podlagi tako imenovanih

Sedlisovih kriterijev - globine invazije v cervikalno stromo, prisotnosti limfovaskularne invazije in velikosti tumorja - verjetnost za ponovitev bolezni $\geq 30\%$. Pri teh bolnicah je v randomizirani raziskavi dodatek dopolnilnega obsevanja po primarnem operativnem zdravljenju prepolovil verjetnost ponovitve v medenici (28% : 15%). V raziskavo je bilo vključenih zelo malo bolnic z žleznim rakom, ločena analiza pa je pokazala, da je pri teh bolnicah verjetnost ponovitve zgolj po operaciji večja (44%), v primerjavi s ploščatoceličnim RMV pa je večja tudi dobiti dopolnilnega obsevanja, ki verjetnost ponovitve bolezni zmanjša s 44% na 9%. Randomizirana raziskava faze III GOG 263, ki je primerjala dopolnilno radiokemoterapijo z dopolnilno radioterapijo po operaciji lokaliziranega RMV FIGO I-IIA s srednjerizičnimi karakteristikami, ni pokazala razlik v celokupnem preživetju ali preživetju brez ponovitve bolezni. Pri bolnicah z zgodnjim RMV z visokorizičnimi karakteristikami (infiltracija parametrijev, pozitivne bezgavke, infiltracija kirurških robov) pa so imele bolnice po dopolnilni radiokemoterapiji boljše celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolnicami po dopolnilnem obsevanju.

V skoraj treh desetletjih po objavi rezultatov raziskave GOG 92 niso bili objavljeni rezultati nobene randomizirane raziskave na področju dopolnilnega zdravljenja po primarnem operativnem zdravljenju RMV. Različne restrospektivne in redke prospektivne analize so preizkušale dobiti dopolnilnega obsevanja na podlagi Sedlisovih in drugih kriterijev in pokazale mešane rezultate.

Levinson in sodelavci so leta 2021 objavili analizo več kot 700 bolnic z RMV, v kateri so potrdili, da je verjetnost ponovitve bolezni po operativnem zdravljenju večja pri bolnicah z žleznim RMV. Na verjetnost ponovitve pa pri ploščatoceličnem in žleznem RMV rizični dejavniki ne vplivajo enako, saj je pri ploščatoceličnem RMV z največjo verjetnostjo ponovitve povezana globina invazije v cervikalno stromo, pri žleznem RMV pa velikost tumorja. Predlagali so nomograme za določanje verjetnosti ponovitve pri posameznem histološkem tipu RMV (slika 1 in 2).

Slika 1. Nomogram za ponovitev bolezni pri žleznem raku materničnega vratu. VI=P – prisotna limfovaskularna invazija, VI=N – ni vaskularne invazije; iz Levinson et al, Gynecol Oncol 2021; 162(3): 532-38.

Slika 2. Nomogram za ponovitev bolezni pri ploščatoceličnem raku materničnega vratu. VI=P – prisotna limfovaskularna invazija, VI=N – ni vaskularne invazije; iz Levinson et al, Gynecol Oncol 2021; 162(3): 532-38.

V indijski raziskavi so se kot negativni napovedni dejavniki izkazali velikost tumorja > 4 cm, limfovaskularna invazija, pozitivni kirurški rob in pozitivne bezgavke, ne pa globina invazije v cervikalno stromo in infiltracija parametrijev. V raziskavo so bile vključene bolnice z lokaliziranim in zgodnjim lokalno napredovalim RMV (začetni stadij FIGO IIB), slednje so pred operacijo prejele še uvodno kemoterapijo. Ob podobni incidenci sopojavov zdravljenja, so imele bolnice, zdravljene z dopolnilnim obsevanjem, boljše 2-letno celokupno preživetje, preživetje brez ponovitve bolezni, mediano preživetje in mediani interval brez ponovitve bolezni v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi zgolj z operacijo. Rezultati te raziskave so pričakovani, saj so bile vanjo vključene tudi bolnice s pozitivnimi bezgavkami in infiltracijo parametrijev, pri katerih je verjetnost za ponovitev bolezni v medenici po operaciji visoka.

Nasprotno pa je bila v retrospektivni nizozemski analizi 182 bolnic s pozitivnimi Sedlisovimi kriteriji, ki po operaciji niso prejele dopolnilnega zdravljenja, incidenca ponovitve bolezni majhna (10%). Na celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni je vplivala le prisotnost limfovaskularne invazije, medtem ko kombinacija več Sedlisovih kriterijev ni dodatno poslabšala izida zdravljenja.

V juniju 2022 je z vključevanjem pričela randomizirana raziskava faze III, ki primerja operacijo z operacijo in radio(kemo)terapijo pri bolnicah s srednjerizičnim RMV. Vključitveni kriteriji so s HPV povezan ploščatocelični ali žlezni RMV FIGO stadija IB1-IIA z negativnimi bezgavkami in kombinacijo negativnih napovednih dejavnikov (tumor > 4cm, tumor > 2cm in limfovaskularna invazija, globoka invazija v cervikalno stromo ali oddaljenost > 3mm od kirurškega roba). Načrtovana je vključitev 514 bolnic v 90-100 centrih, vendar vključevanje poteka zelo počasi in ni jasno ali bo raziskava dosegla ciljno število bolnic.

Glede na spremembe kirurške tehnike in tehnike obsevanja ob boljši – predvsem slikovni – diagnostiki ter vključitvi slikovne diagnostike v določanje FIGO stadija je na mestu diskusija o izboru bolnic za dopolnilno zdravljenje. Tudi trenutno so odločitve glede dopolnilnega obsevanja po operaciji RMV med centri različne. Nekateri se za obsevanje odločajo ob kombinaciji vseh Sedlisovih kriterijev, drugi upoštevajo tudi druge kriterije kot na primer starost bolnice < 50 let, histološki tip RMV, bližino kirurških robov, suboptimalno operacijo itd.

Kriterij za dopolnilno obsevanje ($\geq 30\%$ verjetnost ponovitve bolezni) je pri bolnicah z RMV na podlagi Sedlisovih kriterijev postavljen visoko, saj dopolnilno obsevamo bolnice z rakom materničnega telesa ali rakom dojke, ki poleg obsevanja prejmejo tudi sistemsko zdravljenje (hormonska terapija, kemoterapija, tarčna terapija), ob bistveno manjši verjetnosti ponovitve bolezni. Po drugi strani nekatere retrospektivne analize niso pokazale vpliva dopolnilnega obsevanja kljub prisotnim Sedlisovim kriterijem. Sedlisovi kriteriji uniformni, enaki za vse histološke tipe RMV, poleg tega v ospredje prihajajo molekularne karakteristike tumorjev, zato bo pri kriterijih za dopolnilno zdravljenje RMV nujno potrebna posodobitev.

Radikalna radioterapija

Radikalna teleradioterapija, sočasna kemoterapija s cisplatinom in na MR temelječa brahiterapija še vedno predstavljajo zlati standard v zdravljenju bolnic z lokalno ali lokoregionalno napredovalim RMV. V prospektivni raziskavi EMBRACE I je bila dosežena 5-letna lokalna kontrola 92%, regionalna kontrola 87% in 5-letno celokupno preživetje 74%, ob sprejemljivih sopojevih zdravljenja. Po 33 mesecih sledenja so še nekoliko boljši rezultati v raziskavi EMBRACE II, z lokalno kontrolo 93%, 96% kontrolo v medeničnih bezgavkah, 90% kontrolo v paraaortnih bezgavkah in 88% celokupnim preživetjem (neobjavljeni rezultati). Glede na odlično lokalno kontrolo in izboljšano kontrolo v medeničnih in paraaortnih bezgavkah ob manjši ali enaki verjetnosti akutnih in kasnih sopojevov zdravljenja na račun prilagoditve tarčnih volumnov in izboljšanja obsevalne tehnike, je glavni problem pri bolnicah z RMV slabša sistemska kontrola bolezni. 5-letno preživetje bolnic z RMV v razvitem svetu je še vedno le okrog 70%. V zadnjem desetletju so zato v ospredju raziskave, ki preizkušajo različno sistemsko zdravljenje z namenom izboljšanja preživetja.

Dve veliki randomizirani raziskavi (ACTLACC in OUTBACK) sta primerjali bolnice z RMV, zdravljene z radiokemoterapijo in brahiterapijo z bolnicami, ki so po zaključenem zdravljenju

prejele še dopolnilno kemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom. Dodatek dopolnilne kemoterapije ni imel vpliva na celokupno preživetje in lokoregionalno kontrolo.

Leta 2023 so bili objavljeni rezultati randomizirane raziskave INTERLACE, ki je primerjala zdravljenje z uvodno kemoterapijo, radiokemoterapijo ter brahiterapijo z radiokemoterapijo in brahiterapijo pri bolnicah z lokalno napredujočim RMV. V raziskavo je bilo vključenih 500 bolnic, preživetje brez ponovitve bolezni (73% : 64%, $p=0,013$) in celokupno preživetje (80% : 72%, $p=0,04$) je bilo boljše v roki z uvodno kemoterapijo ob povečani toksičnosti. Raziskava ima nekaj slabosti – bolnice s pozitivnimi paraaortalnimi bezgavkami niso bile kandidatke za vključitev v raziskavo, obsevalna tehnika ni bila optimalna predvsem na račun brahiterapije. Uporabljena je bila le intrakavitarna tehnika brahiterapije, čeprav je eden od kazalnikov kakovosti v zdravljenju RMV uporaba kombinirane intersticijsko intrakavitarnih tehnik, ki naj bi bila uporabljena pri vsaj 40%, optimalno pa pri 60% bolnic. Tudi predpisana doza pri brahiterapiji je nizka in odstopa od priporočene doze. Če primerjamo rezultate raziskave INTERLACE z rezultati primerljivih bolnic, vključenih v raziskavo EMBRACE I, je celokupno preživetje primerljivo (80% : 78%), toksičnost pa bistveno manjša (neobjavljeni podatki). Uvodna kemoterapija zato (še) ne bi smela predstavljati standardnega zdravljenja pri bolnicah z napredujočim RMV.

V letu 2023 so bili objavljeni tudi rezultati prve randomizirane raziskave (CALLA), ki je primerjala radikalno radiokemoterapijo in brahiterapijo z dodatkom zaviralca imunskih kontrolnih točk durvalumaba ali placeba pri bolnicah z lokalno napredujočim RMV. Dodatek durvalumaba ni izboljšal preživetja brez ponovitve bolezni v primerjavi s placebom.

V marcu 2024 so bili objavljeni rezultati randomizirane raziskave KEYNOTE-A18, ki je testirala učinkovitost dodatka sočasne in vzdrževalne terapije s pembrolizumabom k radiokemoterapiji in brahiterapiji v primerjavi s standardnim zdravljenjem in dodatkom placeba. 2-letno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo boljše v roki s pembrolizumabom (68% : 57%), razlika v celokupnem preživetju (87% : 81%) pa po 2 letih ni dosegla statistične značilnosti. Imunsko pogojena toksičnost je bila višja v roki, zdravljeni z dodatkom pembrolizumaba (32% : 10%), kakovost življenja je bila v obeh rokah primerljiva. Tudi v tej raziskavi je nekaj slabosti v izvedbi radioterapije. Trajanje zdravljenja je bilo ≤ 50 dni le pri 35% oz. 37,2% bolnic, čeprav je trajanje zdravljenja ≤ 50 dni pri vsaj 90% bolnic pomemben kazalnik kakovosti. V raziskavi je bila sicer uporabljena tudi kombinirana intersticijsko intrakavitarna tehnika brahiterapije, a je bila njena uporaba redka (23% v obeh rokah). Če primerjamo rezultate raziskave z objavljenimi rezultati raziskave EMBRACE I, je preživetje brez ponovitve bolezni za vse stadije v raziskavi EMBRACE I (68%) primerljivo s preživetjem brez ponovitve bolezni v roki z dodatkom pembrolizumaba ob daljšem času sledenja.

Kljub spodbudnim rezultatom zadnjih raziskav sistemskega zdravljenja bo potrebna previdnost pri uvajanju zdravljenja v rutinsko klinično prakso. Medtem ko uvodna kemoterapija v poštev pride predvsem v centrih, ki ne omogočajo optimalnega obsevanja, upamo, da bo dodatek zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri bolnicah z RMV in velikim tveganjem za ponovitev bolezni korak naprej k izboljšanju celokupnega preživetja teh bolnic.

Paliativna radioterapija

Kljub temu, da večino rakov materničnega vratu odkrijemo dovolj zgodaj, da jih lahko zdravimo z namenom ozdravitve, gre pri nezanemarljivem deležu bolnic (~10%) ob postavljeni diagnozi za razsejano bolezen. Prevladujoči simptomi pri bolnicah z lokalno napredovalo boleznijo so krvavitev in izcedek iz nožnice ter bolečina. Paliativna radioterapija učinkovito blaži simptome, ki nastanejo zaradi lokalne rasti tumorja in morda podaljša preživetje z odlogom razvoja življenje ogrožajočih zapletov kot sta zapora sečevodov in/ali črevesja. Do delnega ali popolnega odgovora na paliativno obsevanje pride pri > 90% bolnic z vaginalno krvavitvijo ali izcedkom ter pri približno 80% bolnic z lokalizirano bolečino. Mediano preživetje po paliativnem obsevanju je praviloma manj kot pol leta. Ker jasnih priporočil glede režimov obsevanja ni, so obsevalni režimi tako glede na velikost dnevnega odmerka kot na število odmerkov zelo heterogeni. Glede na literaturo so odgovori hitrejši pri krajših režimih z večjim dnevnim odmerkom, pri daljših režimih pa je več prekinitev zdravljenja in potrebe po hospitalizaciji.

Zaključek

Kljub napredku na področju kirurgije in sistemskega zdravljenja radioterapija ohranja osrednjo vlogo v zdravljenju RMV, tako kot primarno zdravljenje v kombinaciji s sočasno kemoterapijo, kot v sklopu dopolnilnega zdravljenja po operaciji. Od kombinacije obsevanja z zaviralci imunskih kontrolnih točk si v prihodnosti lahko obetamo boljše preživetje bolnic z visokim rizikom za razsoj bolezni.

Literatura

1. Kimberly Levinson, Anna L. Beavis, Christopher Purdy, Anne F. Rositch, Akila Viswanathan, Aaron H. Wolfson et al. Beyond Sedlis—A novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: An NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol.* 2021; 162(3): 532–538.
2. Viniita Kumar Jaggi, Mohammad A. Ansari, Anju Khanna, Sameep Gehlot, Arun Sharma, Kishore Singh. Is postoperative radiotherapy (PORT) a viable option in high-risk early-stage cervical cancer after upfront or downstaged radical surgery: A comparative study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2023; 19(2): 241-52.
3. Juliana Rodriguez, David Viveros-Carreño, Rene Pareja. Adjuvant treatment after radical surgery for cervical cancer with intermediate risk factors is it time for an update? *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32: 1219–1226.
4. Nanda Horeweg, Prachi Mittal, Patrycja L. Gradowska, Ingrid Boere, Remi A. Nout, Supriya Chopra. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 172 2022: 103638
5. M. McCormack, D. Gallardo Rincó, G. Eminowicz, A.M. Hacker, A. Hackshaw, J.A. Ledermann et al. LBA8 A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Gynaecological Cancer* 2023; 3(S2): S1276.

6. Cyrus Chhargari, Kari Tanderup, François Planchamp, Luis Chiva, Pauline Humphrey, Alina Sturdza et al. ESGO/ESTRO quality indicators for radiation therapy of cervical cancer. *International Journal of Gynaecological Cancer* 2023; 33: 862-75.
7. Richard Pötter, Kari Tanderup, Maximilian Paul Schmid, Ina Jürgenliemk-Schulz, Christine Haie-Meder, Lars Ulrik Fokdal et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *The Lancet* 2021; 22(4): 538-47.
8. Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasegawa, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* 2024; 403(10434): 1341-50.