

## **Novosti pri obsevanju raka telesa maternice**

### ***Radiotherapy in endometrial cancer***

Helena Barbara Zobec Logar, Manja Kobav

#### **Povzetek**

Rak materničnega telesa je heterogena bolezen. Pooperativno zdravljenje z obsevanjem ne temelji več samo na patohistoloških kriterijih, čedalje pomembnejšo vlogo ima molekularna klasifikacija, ki omogoča dodatno razvrščanje rakov v rizične skupine.

Ključne besede: rak telesa maternice, molekularna klasifikacija, POLEmut, p53abn, mikrosatelitna nestabilnost, zdravljenje

#### **Dopolnilno obsevanje raka telesa maternice**

Pooperativno zdravljenje z obsevanjem ne temelji samo na patohistoloških kriterijih kot so stopnja diferenciacije, prisotnost limfovaskularne invazije, globina invazije v miometrij, histološki tip raka in prisotnost pozitivnih bezgavk (1, 2, 3). Z razvojem molekularne diagnostike se je oblikovala molekularna klasifikacija, ki predstavlja dodatno prognostično in prediktivno orodje za razvrščanje rakov telesa maternice v rizične skupine (Tabela 1) (4).

Na podlagi imunohistokemične analize markerjev (p53, MSH6 in PMS2; MLH1 in MSH2) in enega molekularnega testa (POLE mutacija na domeni eksonukleaze DNA polimeraze epsilon), so različne skupine, kot na primer TCGA, transPORTEC konzorcij in ProMisE oblikovale štiri glavne molekularne skupine ER:

- ultramutirana – POLEmut skupina,
- hipermutirana – MMRd skupina z visoko MSI,
- z večjim številom kopij (»copy-number high«) – p53abn (serozna) skupina,
- z manjšim številom kopij (»copy-number low«) – NSMP skupina.

Več raziskav je potrdilo prognostični pomen molekularnih označevalcev z vplivom na preživetje brez bolezni in celokupno preživetje. POLEmut raki imajo dobro prognozo, MMRd in NSMP imajo srednje dobro, p53mut pa sodijo v skupino z najslabšo prognozo. Pri nekaterih rakah je lahko prisotnih več molekularnih markerjev, na primer POLEmut in p53abn, ti raki se klasificirajo kot POLEmut.

Molekularna klasifikacija ima prediktivno vlogo in narekuje možnost dodatnega zdravljenja. V teku so raziskave, kjer se obsevanje kombinira z imunoterapijo.

Izšla so nova in posodobljena priporočila za vrisovanje tarčnih volumnov po operaciji in ob ponovitvi endometrijskega raka v nožnici (5, 6).

| Prognostične skupine       | Molekularna klasifikacija neznana                                                                                              | Molekularna klasifikacija znana                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nizko</b>               | IA endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno                                                                                          | I-II POLEmut endometrioidni brez ostanka<br>IA MMRd/NSMP endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno                                                                                                                                      |
| <b>Srednje</b>             | IB endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno<br>IA endometrioidni G3 + LVI-/fokalno<br>IA ne-endometrioidni brez invazije v miometrij | IB MMRd/NSMP endometrioidni G1/2 + LVI-/fokalno<br>IA MMRd/NSMP endometrioidni G3 + LVI-/fokalno<br>IA p53abn in/ali ne-endometrioidni brez invazije v miometrij                                                                 |
| <b>Visoko-srednje</b>      | I endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij<br>IB endometrioidni G3 neodvisno od LVI<br>II            | I MMRd/NSMP endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij<br>IB MMRd/NSMP endometrioidni G3 neodvisno od LVI<br>II MMRd/NSMP endometrioidni                                                                 |
| <b>Visoko</b>              | III–IVA brez ostanka bolezni<br>I–IVA ne-endometrioidni z invazijo v miometrij in brez ostanka                                 | III–IVA MMRd/NSMP endometrioidni brez ostanka<br>I–IVA p53abn endometrioidni z invazijo v miometrij brez ostanka bolezni<br>I–IVA NSMP/MMRd serozni, nediferencirani karcinom, karcinosarkom z invazijo v miometrij brez ostanka |
| <b>Napređovali</b>         | III–IVA z ostankom bolezni                                                                                                     | III–IVA katerekoli molekularne skupine z ostankom bolezni                                                                                                                                                                        |
| <b>Metastatski rak</b> IVB |                                                                                                                                | IVB katerekoli molekularne skupine                                                                                                                                                                                               |

Tabela 1. Definicija prognostičnih skupin, povzeto po ESGO/ESTRO/ESP 2020

III–IVA POLEmut endometrijski karcinom (endometrioidni in neendometrioidni) in I–IVA MMRd in NSMP svetlocelični karcinom z invazijo v miometrij – ni dovolj podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije

| POLEmut          | Stadij I-II          | G1, G2, G3                       | LVI- /LVI+                         | /                                    | Brez (3A za stadij I-II in 4C za stadij III-IV)                                                                           |
|------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MMRd/NSMP</b> | Ia                   | G1, G2                           | LVI-                               | /                                    | Brez (1A)                                                                                                                 |
|                  | Ia<br>Ib             | G3<br>G1, G2                     | LVI-                               |                                      | Vavlo (1A)<br>Brez (3C), brez pri starosti < 60 let (2A)                                                                  |
|                  | Ia<br>Ia<br>Ib<br>II | G1, G2<br>G3<br>G3<br>G1, G2, G3 | LVI+<br>LVI+<br>LVI-<br>LVI- /LVI+ | cN0/pNx<br>cN0/pNx<br>pN0<br>cN0/pNx | TRT (1A) pri LVI+ in/ali stadij II<br>KT (2B)<br>Vavlo (2B) za stadij II G1 LVI-<br>Brez (4C) za stadij Ib G3 LVI- in pN0 |
|                  | Ia<br>Ia<br>Ib<br>II | G1, G2<br>G3<br>G3<br>G1, G2, G3 | LVI+<br>LVI+<br>LVI+<br>LVI- /LVI+ | pN0                                  | TRT (1B)<br>Vavlo (2B)<br>KT (2C) pri G3 in/ali LVI+<br>Brez (4C)                                                         |
|                  | Ib                   | G1, G2, G3                       | LVI+                               | cN0/pNx                              | TRT (1A)<br>KT (2B)                                                                                                       |
|                  | III-IVa              | G1, G2, G3                       | LVI- /LVI+                         |                                      | RTKT+KT (1A)*<br>TRT+KT (1B)                                                                                              |

|               |        |            |                |                                        |                                         |
|---------------|--------|------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
|               |        |            |                |                                        | KT (1B)                                 |
| <b>p53abn</b> | la     | G1, G2     | LVI-           | Brez invazije v miometrij/<br>v polipu | Vavlo (1A)<br>Brez (3C)                 |
|               | la-IVa | G1, G2, G3 | LVI-/LVI+<br>+ | Invazija v miometrij                   | RTKT+KT (1A)*<br>TRT+KT (1B)<br>KT (1B) |

Tabela 2. Priporočila za zdravljenje endometrioidnih rakov upoštevajo patohistološko in molekularno klasifikacijo

Zaenkrat je glede na molekularno klasifikacijo premalo dokazov za spremembo zdravljenja pri stadijih III-IVa.

Vavlo-vaginalni vložek, LVI-limfovaskularna invazija, TRT-teleradioterapija, KT-kemoterapija

\*Matei DE. No difference between chemoradiotherapy and chemo alone in endometrial cancer, 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Phase 3 NRG258 randomised trial; ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00942357](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00942357))

|                  |       |           |                           |                                                   |
|------------------|-------|-----------|---------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>MMRd/NSMP</b> | la    | LVI-      | Brez invazije v miometrij | Brez (3C)*                                        |
|                  | I-IVa | LVI-/LVI+ | Invazija v miometrij      | RTKT+KT (1A)<br>TRT+ sekvenčna KT (1B)<br>KT (1B) |
| <b>p53abn</b>    | la    | LVI-      | Brez invazije v miometrij | KT+/-Vavlo (3C-4C)*<br>Vavlo                      |

Tabela 3. Zdravljenje seroznega in drugih neendometrioidnih rakov upoštevajo patohistološko in molekularno klasifikacijo

Za neendometrioidne rake v splošnem velja, da je premalo podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije, priporoča se vključitev v klinične raziskave.

Vavlo-vaginalni vložek, LVI-limfovaskularna invazija, EBRT-teleradioterapija, KT-kemoterapija

\*ocena, ni jasnih podatkov

### Metahrona oligometastatska bolezen

Namen zdravljenja oligometastatske ponovitve naj bo radikalen (priporočilo 4B), smiselna je uporaba lokalnih ablativnih tehnik (kirurgija, stereotaktično obsevanje), dobrobit sistemskega zdravljenja je vprašljiva (priporočilo 4B).

### Literatura

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020.

2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment, and follow-up 5 on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2022; 33: 860–77.
3. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2–19.
4. Zobec Logar HB. Imunoterapija in obsevanje pri ginekoloških rakih. V: Stanič K (ur.), Ratoša I (ur.). Zdravljenje z imunoterapijo in radioterapijo pri bolnikih z rakom : strokovno srečanje: elektronski zbornik prispevkov, Ljubljana, 26. 3. 2021. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD; Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. str. 23-26.
5. Small W, Bosch WR, Harkenrider MM et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109: 413–24.
6. Kamrava M, Leung E, Bachand F et al. GEC-ESTRO (ACROP)–ABS–CBG Consensus Brachytherapy Target Definition Guidelines for Recurrent Endometrial and Cervical Tumors in the Vagina. *Int J Radiat Oncol* 2023; 115: 654–63.

## Slovarček

MMR – popraviljanje neujemanja (mismatch repair)

MMRd – Mismatch repair deficient

MSI – Microsatellite instability

NSMP – No Specific Molecular Profile