

Radioterapia paliatywna u kobiet ze wznową nowotworów narządów płciowych

Palliative radiotherapy in patients with recurrent gynecologic cancers

Sylwester Kubik¹, Andrzej Dukowicz², Michał Spych^{3,4}, Małgorzata Moszyńska-Zielińska⁵, Igor Pietraszek⁶, Adam Tomalczyk⁷, Leszek Marcin Gottwald^{3,5}

¹Oddział Ginekologiczny, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Łodzi

²Oddział Medycyny Paliatywnej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

³Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Oddział Radioterapii i Onkologii Ogólnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

⁵Zakład Teleradioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

⁶student Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁷Zakład Diagnostyki Obrazowej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Cel pracy: Analiza kliniczna chorych ze wznową nowotworów narządów płciowych poddanych paliatywnej radioterapii.

Materiał i metody: Badaniem objęto 32 kobiety chore na nowotwory złośliwe narządów płciowych, poddane paliatywnej radioterapii w latach 2002–2012. Analizowano wiek chorych, długość okresu od rozpoznania nowotworu pierwotnego do wznowy, charakterystykę nowotworu pierwotnego, wskazania i sposoby frakcjonowania dawek w paliatywnej radioterapii.

Wyniki: Grupę badaną tworzyły chore na raka jajnika (46,9%), raka szyjki macicy (28,1%), raka trzonu macicy (21,9%) i raka sromu (3,1%). Średni wiek chorych wynosił $61,8 \pm 17,6$ roku. Długość okresu od zakończenia leczenia nowotworu pierwotnego do paliatywnej radioterapii wynosiła u 78,1% chorych poniżej 3 lat, u 15,6% chorych 3–5 lat i u 6,3% chorych powyżej 5 lat. Wznowa była jednoogniskowa u 43,8% chorych i wieloogniskowa u 56,2% chorych. U 29 kobiet (90,6%) napromieniono jedną okolice: mózgowie (14 chorych), kręgosłup piersiowy lub lędźwiowy (7 chorych), kości długie (3 chore), miednicę (4 chore), srom (1 chora). W 3 przypadkach (9,4%) napromieniono kolejno dwie okolice. W 90,6% przypadków podano całą zaplanowaną dawkę promieniowania, a w 9,4% przypadków nie dokończono leczenia.

Wnioski: U kobiet w dobrym stanie ogólnym z nieoperacyjnymi wznowami nowotworów narządów płciowych w ośrodkowym układzie nerwowym i układzie kostnym należy rozważyć wskazania do paliatywnej radioterapii. Występowanie synchronicznych zmian przerzutowych nowotworów ginekologicznych w więcej niż jednej lokalizacji nie jest równoznaczne z koniecznością odstąpienia od paliatywnej radioterapii. Przy właściwej kwalifikacji do leczenia tolerancja paliatywnej radioterapii jest w większości przypadków dobra i pozwala na zrealizowanie planu leczenia.

Słowa kluczowe: radioterapia paliatywna, nowotwory ginekologiczne, wznowa, leczenie.

Abstract

Aim of the study: The clinical analysis of patients with recurrent gynecologic cancers, who undergone palliative radiotherapy.

Material and methods: A review of 32 patients with relapsed gynecologic cancers, who undergone palliative radiotherapy between 2002–2012 was conducted. Age of patients, time from diagnosis of primary cancer to relapse, characteristics of primary tumor, indications and fractionation in palliative radiotherapy were analyzed.

Results: The study group constituted 46.9% patients with ovarian cancer, 28.1% patients with cervical cancer, 21.9% patients with endometrial cancer and 3.1% patients with vulvar cancer. The median age of patients was 61.8 ± 17.6 yrs. Time from the diagnosis of primary cancer to the palliative radiotherapy was less than 3 yrs. in 78.1%, 3–5 yrs. in 15.6% and more than 5 yrs. in 6.3%. The relapse was unifocal in 43.8% and multifocal in 56.2%. In 29 patients (90.6%) only one location was irradiated: brain (14 patients), vertebral column (7 patients), long bones (3 patients), pelvis

(4 patients), vulva (1 patient). In 3 cases (9.4%) two successive areas were irradiated. All calculated dose of irradiation received 90.6% of patients, and 9.4% discontinued treatment.

Conclusions: In patients with good general condition and inoperable recurrent gynecologic cancers in the central nervous system and bones the indications for palliative radiotherapy should be considered. The presence of synchronous metastases in more than one location shall not be deemed to refuse palliative radiotherapy. Appropriate qualification to palliative radiotherapy enable in most cases to complete treatment with the all calculated dose of irradiation, with good tolerance of treatment.

Key words: palliative radiotherapy, gynecologic cancers, recurrence, treatment.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Leszek Marcin Gottwald, Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-513 Łódź, e-mail: leszek.gottwald@umed.lodz.pl

WSTĘP

U części chorych z nowotworami złośliwymi narządów płciowych, w większości późno rozpoznany, nie udaje się uzyskać trwałego wyleczenia, a tylko remisję choroby. Po tym okresie dochodzi do wznowy nowotworu, która może się manifestować przerzutami m.in. do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i układu kostnego [1–4].

Przerzuty nowotworów jajnika (z wyjątkiem raka kosmówki), endometrium i szyjki macicy do OUN rozpoznawane są rzadko, odpowiednio w 0,3–2,2%, 0,4–1,2% i 0,3–0,9% wszystkich zachorowań na te nowotwory. Skumulowane ryzyko ich wystąpienia wynosi ok. 1% [1, 5]. U chorych najczęściej obserwuje się bóle głowy, napady padaczki, objawy encefalopatii, ataksji lub deficyty sensoryczne i motoryczne. W części przypadków przerzuty do OUN są diagnozowane przy braku objawów klinicznych podczas rutynowej kontroli onkologicznej [5].

Przerzuty nowotworów narządów płciowych do kości rozpoznawane są w 1–15% raków trzonu macicy, 0,7–14% raków jajnika oraz w 0,8–23% raków szyjki macicy [3, 6]. Dominującym objawem klinicznym jest w tych wypadkach przewlekły ból kostny, może dochodzić do ograniczenia ruchomości kończyn, złamań, a u części chorych guz jest badalny przez powłoki. W piśmiennictwie spotyka się nieliczne opisy przerzutów w układzie kostnym, gdy pierwotny nowotwór był zlokalizowany w pochwie, jajowodzie lub na sromie [3, 6–8].

U chorych niezakwalifikowanych do leczenia radykalnego bardzo istotną rolę odgrywa leczenie paliatywne. Jego celem jest poprawa jakości życia i wyeliminowanie pojawiających się w tym okresie objawów choroby. Jedną z form takiego leczenia jest paliatywna radioterapia [10, 11].

Celem pracy była analiza kliniczna chorych ze wznową nowotworów narządów płciowych poddanych paliatywnej radioterapii na Oddziale Radioterapii i Medycyny Paliatywnej.

MATERIAŁ I METODY

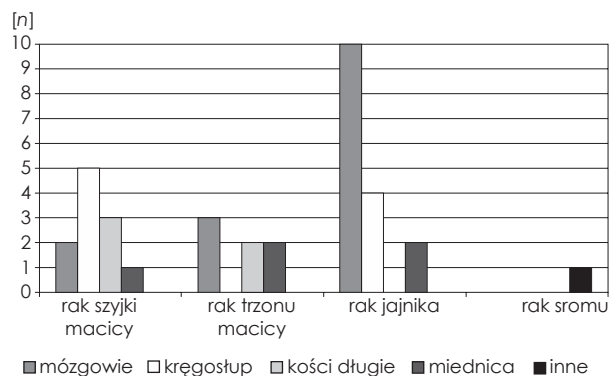
Badaniem objęto 32 chore na nowotwory złośliwe narządów płciowych, które otrzymały paliatywną radioterapię na Oddziale Radioterapii i Medycyny Paliatywnej w latach 2002–2012.

Planowanie radioterapii polegało na wykonaniu zdjęcia lokalizacyjnego wyznaczającego obszar do napromieniania. Procedurę wykonywano na symulatorze, wyznaczając obszar całego mózgowia, zdefiniowanych kręgów ze zmianami przerzutowymi, kości miednicy, kości długich oraz w jednym przypadku okolicę sromu. Dawkę promieniowania jonizującego definiowano na określonej głębokości tak, aby rozkład dawki obejmował zmiany przerzutowe w sposób jednorodny. W opisanej populacji pacjentek stosowano technikę dwóch pól naprzeciwległych lub jednego pola ze zdefiniowaną dawką na określonej głębokości. Pola lokalizacyjne zaznaczano, wyznaczając punkty centrowania na skórze pacjentek lub na masce unieruchamiającej głowę w przypadku planowania radioterapii całego mózgowia. Takie zaplanowanie radioterapii zapewniało pełną odtwarzalność procedury przy podawaniu każdej frakcji promieniowania jonizującego każdego dnia prowadzonej terapii.

Ocenie poddano wiek chorych, długość okresu od rozpoznania nowotworu pierwotnego do wznowy wymagającej paliatywnej radioterapii, lokalizację narządową, zaawansowanie i typ histologiczny nowotworu pierwotnego, wskazania i sposoby frakcjonowania dawek w paliatywnej radioterapii. Otrzymane wyniki opracowano statystycznie przy użyciu programu CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA). Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

Średni wiek chorych przy kwalifikacji do radioterapii paliatywnej wynosił $61,8 \pm 17,6$ roku. Dłu-

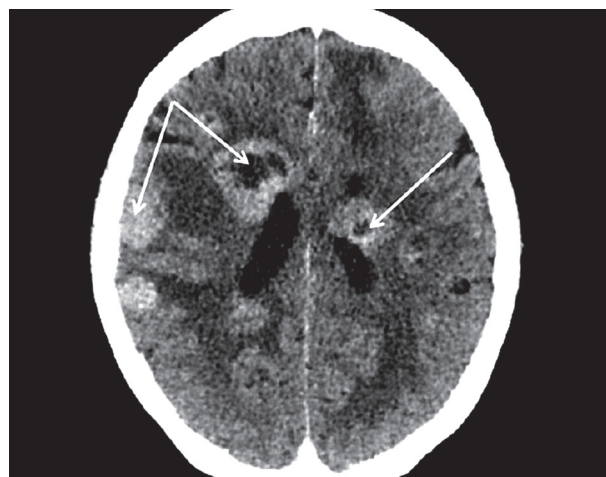


Rycina 1. Lokalizacja przerzutów nowotworów ginekologicznych u badanych chorych

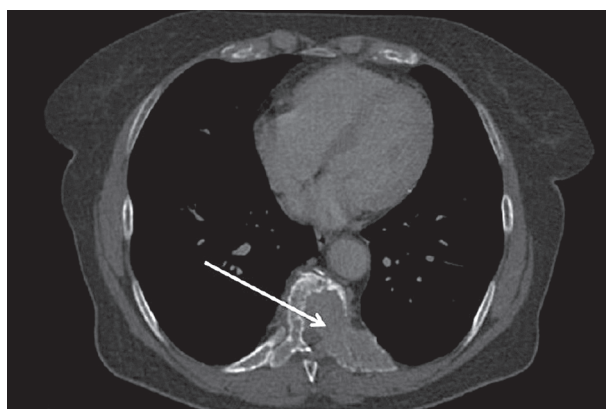
gość okresu od zakończenia leczenia nowotworu pierwotnego do rozpoczęcia radioterapii paliatywnej wynosiła u 25 chorych (78,1%) poniżej 3 lat, u 5 chorych (15,6%) 3–5 lat, a w 2 przypadkach (6,3%) powyżej 5 lat.

W badanej grupie było 15 chorych ze wznową raka jajnika (46,9%), 9 chorych na raka szyjki macicy (28,1%), 7 chorych na raka trzonu macicy (21,9%) i 1 chora na raka sromu (3,1%). Raki szyjki macicy miały we wszystkich przypadkach utkanie płaskonabłonkowe, a raki trzonu macicy były gruczolakorakami endometrioidalnymi. Pierwotne nowotwory jajnika u 13 chorych były gruczolakorakami, a w 2 przypadkach rakami litymi ($p < 0,001$). Nowotwór sromu był rakiem płaskonabłonkowym. Pierwotne nowotwory rozpoznawano w stopniu I, II i III wg *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) odpowiednio w 5 (15,6%), 9 (28,1%) i 18 (56,3%) przypadkach. U 14 chorych (43,8%) wznowa była jednoogniskowa, a w pozostałych 18 przypadkach (56,2%) wieloogniskowa (NS). Charakterystykę wznów nowotworowych w badanej grupie zaprezentowano na rycinie 1. Na rycinach 2. i 3. przedstawiono obraz przerzutów do OUN i kości w badaniu tomografii komputerowej.

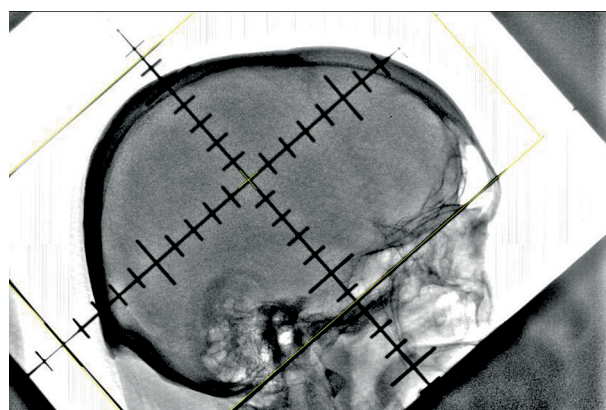
Po wykonaniu procedury lokalizacji na symulatorze (ryc. 4., 5.) chore poddano paliatywnej radioterapii. U 29 chorych (90,6%) napromieniono jedną okolice: u 14 chorych mózgowie (u 13 chorych podano 5 frakcji po 4 Gy, u jednej pacjentki 4 frakcje po 4 Gy), u 7 chorych kręgosłup piersiowy lub lędźwiowy (w 6 przypadkach podano 5 frakcji po 4 Gy, u jednej chorej zastosowano 10 frakcji po 3 Gy), u 3 chorych napromieniano kości długie (1 frakcja w dawce 8 Gy, 5 frakcji po 4 Gy i 4 frakcje po 4 Gy), u 4 chorych miednicę (u trzech pacjentek zdeponowano 10 frakcji po 3 Gy, w przypadku jednej chorej 4 frakcje po 4 Gy) i u 1 chorej srom (5 frakcji po 4 Gy). W 3 przypadkach (9,4%) napromieniono kolejno dwie okolice: kręgosłup (5 frakcji po 4 Gy) i kość długą (1 frakcja 8 Gy), kręgosłup (1 frakcja 8 Gy) i kość długą (5 frakcji po 4 Gy) oraz miednicę (10 frakcji po 3 Gy) i mózgowie (5 frakcji po 4 Gy). W trakcie radioterapii w zależności



Rycina 2. Przerzuty raka jajnika do mózgowia w tomografii komputerowej



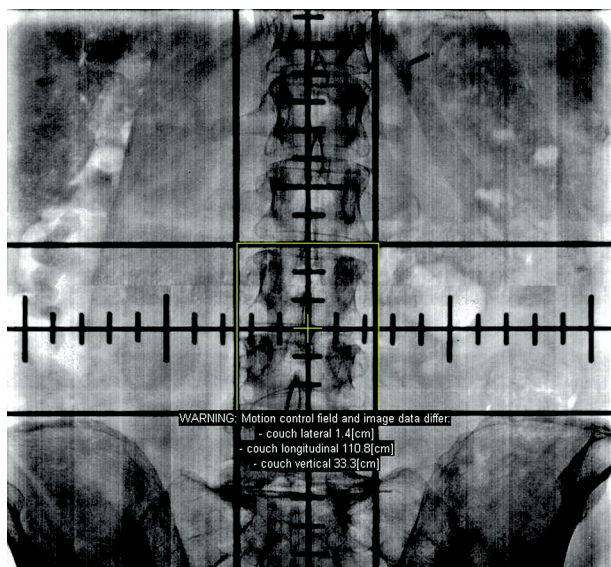
Rycina 3. Destrukcja kręgów piersiowych przez przerzut raka szyjki macicy



Rycina 4. Planowanie radioterapii paliatywnej na obszar mózgowia

od wskazań chore otrzymywały objawowe leczenie farmakologiczne, w tym analgetyczne.

W 29 przypadkach podano całą zaplanowaną dawkę promieniowania, a u 3 chorych, ze względu na pogorszenie ich stanu ogólnego, nie podano ostatniej frakcji radioterapii. Były to chore, u których



Rycina 5. Planowanie radioterapii paliatywnej na obszar kręgosłupa lędźwiowego

napromieniano odpowiednio: mózgowie, miednicę i kość długą. Wszystkie chore po zakończonym leczeniu szpitalnym zostały wypisane z oddziału w stanie optymalnej poprawy.

OMÓWIENIE

Przerzuty nowotworowe do OUN oraz do kości są podstawowymi wskazaniami do paliatywnej radioterapii u chorych z nowotworami narządów płciowych, co pokazało przeprowadzone badanie. Częstość ich rozpoznawania wzrasta, głównie dzięki poprawie czułości stosowanych technik diagnostycznych [1]. W badanej grupie przerzuty do OUN były wskazaniem do wdrożenia paliatywnej radioterapii u 15 chorych (46,9%), natomiast przerzuty do kości u 17 chorych (53,1%). Tylko u jednej objętej badaniem chorej napromieniano inną lokalizację wznowy. U znacznego odsetka chorych przerzutom do OUN i/lub kości towarzyszą synchroniczne ogniska nowotworu w innych lokalizacjach [3, 4, 6]. Autorzy potwierdzili tę zależność w swoim materiale (56,2%).

W diagnostyce przerzutów do OUN rozpoznanie ustala się na podstawie badań obrazowych. Choć u badanych chorych była to tomografia komputerowa, większą trafnością w różnicowaniu zmian w OUN cechuje się tomografia rezonansu magnetycznego [4, 5]. W leczeniu chorych z nieoperacyjnymi przerzutami do OUN najczęściej stosowaną metodą jest napromienianie mózgowia w połączeniu z glikokortykosteroidami, co znalazło potwierdzenie w przeprowadzonej analizie [12, 13]. W większości przypadków leczenie ma wtedy charakter złożeń paliatywny, dużo rzadziej radykalny. Podobnie jak u opisywanych chorych najczęściej stosuje się

5 frakcji teleradioterapii z dawką frakcyjną 4 Gy, rzadziej 10 frakcji po 3 Gy na obszar całego mózgowia (whole brain radiotherapy – WBRT) [12, 13].

Wprowadzona do kliniki w ostatnich latach radiochirurgia stereotaktyczna (RS) poprzez zastosowanie dużej dawki promieniowania, precyzyjne działanie miejscowe i powodowanie martwicy guza nowotworowego przy jednoczesnym minimalnym działaniu na otaczającą guz zdrową tkankę mózgową może w części przypadków izolowanych wewnątrzczaszkowych ognisk przerzutowych stanowić alternatywę dla klasycznej radioterapii i chirurgii [13, 14]. Zastosowanie RS, szczególnie poprzedzone napromienianiem całego mózgowia, może znacząco wydłużyć średni czas przeżycia chorych [15]. W piśmiennictwie spotyka się wiele opracowań poświęconych ocenie długości przeżycia chorych z przerzutami nowotworowymi do OUN. Średni czas przeżycia w tej grupie chorych zawiera się najczęściej w przedziale 3–5 miesięcy [1, 5].

Przerzuty nowotworów ginekologicznych do kości, obserwowane u 17 chorych (53,1%) objętych badaniem, najczęściej rozwijają się po upływie 2–36 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego i w większości przypadków umiejscawiają się w trzonach kręgow, rzadziej w żebrach, obojczykach, kościach czaszki i kościach udowych [3, 6, 9]. W diagnostyce przerzutów do kości podstawowe znaczenie mają badania obrazowe. W większości przypadków diagnostykę rozpoczyna się od klasycznego zdjęcia rentgenowskiego. W celu ustalenia rozpoznania najczęściej konieczne jest uzupełnienie diagnostyki o scyntygrafię kośćca, a przy trudnościach diagnostycznych również o badanie PET-CT (*positron emission tomography–computed tomography*) z fluorkiem ¹⁸F [3, 6, 16].

W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości wykorzystuje się wiele metod, w tym zabiegi chirurgiczne, radioterapię, bisfosfoniany, a w chorobie rozsianej także chemioterapię. Leczenie operacyjne prowadzi się w przypadku złamań i zlokalizowanych, pojedynczych zmian u chorych w dobrym stanie ogólnym. U badanych kobiet stosowano teleradioterapię, która stanowi metodę z wyboru w wypadku obecności objawów klinicznych, takich jak ból, zagrażające lub dokonane złamania patologiczne i przy ucisku guza na rdzeń kręgowy [13, 17, 18]. W badanej grupie stosowano różne sposoby frakcjonowania teleradioterapii, ponieważ dotychczas zakończone badania kliniczne nie wykazały istotnych różnic pomiędzy kolejnymi schematami wielofrakcyjnymi, takimi jak 10 frakcji po 3 Gy czy 5 frakcji po 4 Gy i pojedynczą frakcją w dawce 8 Gy [13, 19]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że całkowity efekt przeciwbólowy radioterapii jest obserwowany u 30–50% chorych, natomiast częściowa redukcja bólu jest osiągnięta w 80–90% przypadków. Promieniowanie

jonizujące działa synergistyczne z bisfosfonianami, które zmniejszają aktywność i liczbę osteoklastów, przyczyniając się do redukcji bólu i zmniejszenia ryzyka hiperkalcemii [13]. Paliatywna radioterapia przerzutów kostnych jest z reguły dobrze tolerowana przez chore [20]. W badanej grupie kobiet z nowotworami narządów płciowych nie obserwowano istotnych powikłań podczas stosowanego leczenia.

WNIOSKI

U chorych w dobrym stanie ogólnym z nieoperacyjnymi wznowami nowotworów narządów płciowych w OUN i układzie kostnym należy rozważyć wskazania do paliatywnej radioterapii.

Występowanie synchronicznych zmian przerzutowych nowotworów ginekologicznych w więcej niż jednej lokalizacji nie jest równoznaczne z koniecznością odstąpienia od paliatywnej radioterapii.

Przy właściwej kwalifikacji do leczenia tolerancja paliatywnej radioterapii jest w większości tych przypadków dobra i pozwala na zrealizowanie planu leczenia.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Walter AC, Gunderson CC, Vesely SK i wsp. Central nervous system metastasis in gynecologic cancer: Symptom management, prognosis and palliative management strategies. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 472-477.
- Zalewski K, Rzepka J, Mądry R i wsp. Analiza czynników ryzyka nawrotu po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekol Pol* 2009; 80: 687-693.
- Gottwald L, Dukowicz A, Piekarski J i wsp. Bone metastases from gynaecological epithelial cancers. An analysis of twenty six cases. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 81-86.
- Gottwald L, Dukowicz A, Szych M i wsp. Central nervous system metastases in epithelial ovarian cancer. Analysis of fifteen cases. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 585-589.
- Nasu K, Satoh T, Nishio S i wsp. Clinicopathologic features of brain metastases from gynecologic malignancies: a retrospective study of 139 cases (KCOG-G1001s trial). *Gynecol Oncol* 2013; 128: 198-203.
- Abdul-Karim FW, Kida M, Wentz WB i wsp. Bone metastasis from gynecologic carcinomas: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 108-114.
- Gottwald L, Piekarski J, Kubiak R i wsp. Isolated metastases in lumbar vertebrae – an extremely rare presentation of relapsed cancer of the vagina. A case report and review of the literature. *Eur J Oncol* 2012; 17: 149-152.
- Fischer F, Kuhl M, Feek U i wsp. Bone metastases in vulvar cancer: a rare metastatic pattern. *Int J Gynaecol Cancer* 2005; 15: 1173-1176.
- Sehouli J, Olschewski J, Schotters V i wsp. Prognostic role of early versus late onset of bone metastasis in patients with carcinoma of the ovary, peritoneum and fallopian tube. *Ann Oncol* 2013; 24: 3024-3028.
- Expósito J, Jaén J, Alonso E. Use of palliative radiotherapy in brain and bone metastases (VARA II study). *Radiat Oncol* 2012; 7: 131.
- Leppert W, Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory w opiece paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2012; 3: 122-136.
- Teckie S, Makker V, Tabar V i wsp. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013; 8: 36.
- Fijuth J. Napromienianie. W: Przerzuty nowotworowe w kościach. Krzakowski M (red.). PRIMOPRO, Warszawa 2014; 66-84.
- Celejewska A, Tukiendorf A, Miszczyk L i wsp. Stereotactic radiotherapy in epithelial ovarian cancer brain metastases patients. *J Ovarian Res* 2014; 7: 79.
- Rades D, Huttenlocher S, Hornung D i wsp. Do patients with very few brain metastases from breast cancer benefit from whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? *Radiat Oncol* 2014; 9: 267.
- Dursun P, Gültekin M, Basaran M i wsp. Clinical picture. Bilateral bone metastasis in endometrial adenocarcinoma. *Lancet Oncol* 2003; 4: 547.
- Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A. Continuous controversy about radiation oncologists choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiat Oncol* 2013; 8: 85.
- Skliarenko J, Barnes E. Palliative pelvic radiotherapy for gynecologic cancer. *J Radiat Oncol* 2012; 1: 239-244.
- Eldredge HB, Denittis A, Duhadaway JB i wsp. Concurrent whole brain radiotherapy and short-course chloroquine in patients with brain metastases: a pilot trial. *J Radiat Oncol* 2013; 2: 315-321.
- Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY i wsp. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2002; 54: 810-817.