

Recidīvu biežums pacientēm ar endometrija vēzi I stadijā pēc ķirurģiskas un kombinētas terapijas

Ieva Atmine, Ronalds Mačuks^{1,2}, Simona Doniņa^{2,3}

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Dzemdniecības un ginekoloģijas katedra, Latvija

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrs

³ Rīgas Stradiņa universitāte, A. Kīrhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts, Latvija

Kopsavilkums

Endometrija vēža IA, IB un IC stadijas gadījumā šobrīd Latvijā lielākoties tiek lietota kombinēta terapija, t. i., ķirurģiska un adjuvanta staru terapija. No veiktajā pētījumā iekļautajām 116 endometrija vēža slimniecēm kombinētu terapiju saņēma 87 (75%) patientes, bet monoterapiju – 25% pacienšu. No monoterapiju saņēmušajām pacientēm histerektomija veikta 19 (65,5%), staru terapija – 10 (34,5%) pacientēm. Citos ginekoloģijas centros Eiropā un pasaulē patientes ar endometrija vēzi slimības pirmajā stadijā saņem tikai ķirurģisku terapiju.

Pētījumā iekļauto pacienšu vidējais vecums bija 65,3 (\pm 10,1) gadi. Visbiežāk morfoloģiski tika konstatēta endometroīda adenokarcinoma (76,1%) ar vidēju diferenciāciju (55,4%) slimības IB stadijā (79,3%).

Endometrija vēža recidīvs bija astoņām (6,9%) pacientēm. Vidējais laiks līdz recidīva diagnostiskai cēšanai bija 12 mēneši. No visiem recidīviem kombinētas terapijas grupā bija septiņi un viens recidīvs patientei, kura saņēmusi primāru staru terapiju. No mirušajām 25 pacientēm sešas (24%) mirušas recidīva dēļ. Kombinētās terapijas grupā recidīva dēļ mirušas piecas (83,3%) patientes, bet monoterapijas grupā – viena (16,7%) patiente, kura saņēmusi primāru staru terapiju ($p = 0,521$). Piecām no astoņām pacientēm recidīvs bija attālas lokalizācijas.

Veiktajā pētījumā piecu gadu dzīvildze bija 100% ($n = 19$) pacienšu, kurām veikta tikai histerektomija, un 92% pacienšu, kuras saņēmušas kombinētu terapiju ($p = 0,938$).

Ņemot vērā iegūto informāciju, I stadijas endometrija vēža ārstēšanā adjuvanta staru terapija nav nepieciešama zema un vidēja recidīva riska grupai. Ja ir korekti noteikta stadija, ieteicama tikai ķirurģiska terapija un regulāra novērošana, lai agrīni konstatētu lokālu recidīvu, kas ir veiksmīgi ārstējams ar staru terapiju vai ķirurģiski.

Atslēgvārdi: endometrija vēzis, terapija, recidīvs.

Ievads

Attīstītajās valstīs endometrija vēzis ir viens no biežāk sastopamajiem ļaundabīgajiem ginekoloģiskajiem audzējiem. Latvijā pēdējos desmit gados pieaug saslimstība ar endometrija vēzi [1; 3].

Endometrija vēža IA, IB un IC stadijas gadījumā Latvijā šobrīd lielākoties tiek veikta kombinēta terapija, t. i., ķirurģiska un adjuvanta staru terapija. Citos ginekoloģijas centros Eiropā un pasaulē pacientes ar endometrija vēzi slimības pirmajā stadijā saņem tikai ķirurģisku terapiju, jo kombinēta terapija, viņuprāt, neuzlabo kopējo dzīvildzi, bet tikai palielina komplikāciju biežumu, turklāt ķirurģiskas terapijas gadījumā saglabājas iespēja staru terapijai audzēja recidīva gadījumā, kas nav iespējama iepriekšējas apstarošanas gadījumā.

Daudzu Eiropas un pasaules onkoloģijas ginekoloģisko centru taktika endometrija vēža ārstēšanā ir balstīta uz *PORTEC (Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma)* pētījumu, kurā tika pierādīts, ka kombinēta ķirurģiska un staru terapija samazina tikai lokālu recidīvu biežumu, bet neietekmē attālu recidīvu biežumu, kā rezultātā kopējā pacientu dzīvildze ir vienāda ar pacientēm, kuras ir ārstētas, izmantojot tikai ķirurģisku terapiju [8; 12; 15; 16].

Pētījuma autori uzskata, ka, izanalizējot Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra ginekoloģijas nodaļas terapijas rezultātus, tiks iegūti līdzīgi dati un turpmāk vajadzētu mainīt pacienšu ārstēšanas taktiku endometrija vēža agrīno stadiju gadījumā.

Darba mērķis

Izanalizēt endometrija vēža recidīvu biežumu IA, IB un IC stadijas gadījumā pacientēm ar ķirurģisku un ar kombinētu (ķirurģisku un staru) terapiju.

Materiāls un metodes

Tika veikts retrospektīvs pētījums Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Latvijas Onkoloģijas centrs" ginekoloģijas nodaļā. Pētījumā tika analizēts endometrija vēža recidīvu biežums pacientēm, kurām laika posmā no 2007. gada 1. janvāra līdz 2010. gada 1. decembrim veikta kombinēta ķirurģiska terapija ar staru terapiju (n = 87 jeb 25%), kā arī tikai ķirurģiska terapija (25%).

Pētījuma ietvaros analizētas 116 pacienšu medicīniskās kartes, kā arī veiktas telefonintervijas ar pacientēm vai viņu radniekiem, lai iegūtu datus par tālāko slimības norisi. Dati tika apkopoti speciāli izstrādātā anketā. Darbam saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja. Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot profesionālo statistiskās datu apstrādes programmu *IBM SPSS 20.0*.

Rezultāti

No pētījumā iekļautajām 116 endometrija vēža slimnīcēm, kuru vidējais vecums bija 65,3 (\pm 10,1) gadi, visbiežāk morfoloģiski tika konstatēta endometroīda adenokarcinoma ar vidēju diferenciaciju slimības IB stadijā, kura pieder pie vidēja endometrija vēža recidīva riska grupas (sk. 1. tab.).

Lielākajā daļā gadījumu (49,1%) endometrija vēzis tika diagnosticēts sievietēm ar sūdzībām par asiņošanu no dzimumceļiem ilgāk par trīs mēnešiem, pacientēm ar sāpēm un diskomforta izjutu – 9,5% gadījumu un asimptomātiski bija tikai 6% sieviešu.

Starp iespējamām endometrija vēža riska faktoriem prevalē nedzemdējušas sievietes (10,4%) un palielināts ķermeņa masas indekss – mediāna bija 33,63 (starpkvartīļu izkliede 29,74–38,45) kg/m².

Menopauzes vecuma mediāna bija 52,5 (starpkvartīļu izkliede 49–55) gadi. No visām pacientēm 53 pacientēm tā sākās pēc 52 gadu vecuma. Agrīna menarhe novērota tikai astoņām pacientēm, no kurām septiņām tā sākusies 11 gadu vecumā un vienai astoņu gadu vecumā.

No visām 116 ārstētajām pacientēm tikai histerektomija veikta 19 pacientēm.

Paraaortāla limfadenektomija, kas būtu nepieciešama visām pacientēm ar augsta recidīva riska faktoriem, netika veikta nevienai augsta recidīva riska pacientei.

Iegurņa limfadenektomija veikta tikai daļai augsta recidīva riska pacienšu (sk. 2. tab.).

Recidīvs bija 8 (6,9%) pacientēm. Tā rašanās mediāna bija 12 (starpkvartiļu izkliede 4–23) mēneši. Pacientēm, kurām tika veikta tikai histerektomija, netika novērots neviens recidīvs. No visiem recidīviem kombinētas terapijas grupā bija septiņi recidīvi un viens recidīvs pacientei, kura saņēmusi primāru staru terapiju. No mirušajām 25 pacientēm sešas (24%) mirušas recidīva dēļ. Kombinētās terapijas grupā recidīva dēļ mirušas piecas (83,3%) patientes, bet monoterapijas grupā – viena (16,7%) paciente, kura saņēmusi primāru staru terapiju ($p = 0,521$). Piecām no astoņām pacientēm recidīvs bija attāls.

Piecu gadu dzīvildze bija 100% pacienšu, kurām veikta tikai histerektomija (19 patientes), un 92% pacienšu, kuras saņēmušas kombinētu terapiju. Tātad kopējā dzīvildze neatšķiras pacientēm, kuras saņēmušas tikai ķirurģisku terapiju, un pacientēm ar kombinētu terapiju.

1. tabula. Pacienšu (N = 116) sadalījums pēc endometrija vēža morfoloģiskās struktūras, diferenciācijas un stadijas

Patient (N = 116) distribution according to the morphological structure, differentiation and stage

Audzēja raksturojums	Gadījumu skaits, n (%)
Audzēja morfoloģiskais tips:	
Endometroīda adenokarcinoma	92 (79,3)
Gaiššūnu adenokarcinoma	7 (6,0)
Tubulāri papillāra adenokarcinoma	17 (14,7)
Audzēju diferenciācija:	
Augstu diferencēti	44 (37,9)
Vidēji diferencēti	61 (52,6)
Zemu diferencēti	11 (9,5)
Audzēja stadija:	
IA	19 (16,4)
IB	92 (79,3)
IC	5 (4,3)

2. tabula. Patientes, kurām veikta iegurņa limfadenektomija

Patients who have undergone pelvic lymphadenectomy

Audzēja stadija	Pacienšu skaits, n	Audzēja morfoloģiskais tips	Audzēja diferenciācija
IB	4	Gaiššūnu	Vidēja
IB	2	Seroza adenokarcinoma	Zema
IB	2	Endometroīda	Augsta
IB	1	Gaiššūnu	Zema
IC	1	Gaiššūnu	Zema
IA	1	Gaiššūnu	Vidēja
IB	1	Seroza adenokarcinoma	Vidēja
IC	1	Endometroīda	Vidēja

Diskusija

Endometrija vēža IA, IB un IC stadijas gadījumā šobrīd Latvijā lielākoties tiek veikta kombinēta terapija, t. i., ķirurģiska un adjuvanta staru terapija. No veiktajā pētījumā iekļautajām 116 endometrija vēža slimniecēm kombinētu terapiju saņēma 87 (75%) patientes, tikai ķirurģisku terapiju – 19 (16%) un tikai staru terapiju – 10 (9%) patientes. Citos ginekoloģijas centros Eiropā un pasaulē patientes ar endometrija vēzi slimības pirmajā stadijā saņem tikai ķirurģisku terapiju [8; 11].

Piemēram, Dānijā veiktā pētījumā, iesaistot pacientes ar zema recidīva riska endometrija vēzi, piecu gadu dzīvildze tika novērota 96% gadījumā. Arī norvēģi pētījumā, kurš tika publicēts jau 1980. gadā, ziņoja, ka, izmantojot adjuvantu staru terapiju pirmajā stadijā, kopējā dzīvildze netika uzlabota, lai arī tika samazināts lokālu recidīvu biežums [2; 5].

Veiktajā pētījumā piecu gadu dzīvildze bija 100% (n = 19) pacienšu, kurām veikta tikai hyster-ektomija, un 92% pacienšu, kuras saņēmušas kombinētu terapiju, kas ir izskaidrojams ar to, ka pacientes, kuras saņēma kombinētu terapiju, jau sākotnēji ir augsta recidīva riska grupā, tāpēc šīm pacientēm ir sagaidāmi sliktāki dzīvildzes rādītāji.

Lai arī iegurņa un paraaortālo limfmezglu stāvoklis ir iekļauts stadiju klasifikācijā un limfadenektomija ir nepieciešama precīzai stadijas noteikšanai, tās terapeitiskais ieguvums ir pretrunīgs. Vienā gadījumu-kontroles pētījumā ir ziņots, ka limfadenektomijai ir terapeitiska nozīme, savukārt kādā citā pētījumā ziņots par labu prognozi pacientēm arī pozitīvu limfmezglu gadījumā. *ASTECA (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer)* pētījumā, kura laikā sievietes tika randomizētas ar endometrija vēzi I stadijā, vienai grupai tika veikta iegurņa limfadenektomija, bet otrai – netika, un iegurņa limfadenektomijas terapeitiskais efekts netika pierādīts [9; 14; 17].

Dažām pētījumā iekļautajām, lielākoties augsta riska pacientēm veikta iegurņa limfadenektomija – 13 (11,1%) pacientēm un deomentizācija – 25 (21,6%) pacientēm. Paraaortāla limfadenektomija ir absolūti nepieciešama visām pacientēm ar augsta recidīva riska faktoriem. No pētījumā iekļautajām augsta riska pacientēm tā tomēr nevienai netika veikta, jo bieži šīs pacientes ir adipozas un ir tehniski grūti veikt šādas manipulācijas. Savukārt ārzemju klīnikās tiek veiktas limfadenektomijas pat ļoti adipozām sievietēm, turklāt laparoskopiski.

Laparoskopiski asistētu vaginālu histerektomiju pacientēm ar augsti diferencētu endometrija adenokarcinomu var veikt pieredzējuši ginekoloģijas onkologi, jo, konstatējot slimību ārpus dzemdes ķermeņa, var būt nepieciešama operāciju turpināt konvencionālā veidā. Pētījumā, kurš veikts 2000. gadā, piedalījās 42 sievietes ar aptaukošanos, kurām bija I stadijas endometrija vēzis. Viņām tika veikta laparoskopiska operācija, bet tikai trīs (7,5%) gadījumos tā tika turpināta konvencionālā veidā. Pētījumā ar 198 pacientēm, kurām tika veikta konvencionāla operācija, un 193 pacientēm, kurām tika veikta laparoskopiska operācija, netika novērotas nekādas atšķirības recidīva attīstības riskā, kā arī kopējā dzīvildzē. Taču laparoskopiskas operācijas gadījumā samazinās asins zudums operācijas laikā, pēcoperācijas perioda ilgums un komplikāciju risks [6; 10; 13].

Aptuveni vienai ceturtajai daļai pacienšu, kurām ārstēts agrīnas stadijas endometrija vēzis, attīstās recidīvs. Vairāk nekā puse šo recidīvu attīstās divu gadu laikā. Pētījumā iekļautajām pacientēm recidīva rašanās mediāna bija 12 (starpkvartīļu izkliede 4–23) mēneši [4].

Recidīva izplatība lielā mērā atkarīga no iepriekš lietotās terapijas, t. i., tikai ķirurģiska vai kombinēta terapija. Pacientēm ar endometrija vēzi I stadijā, kuras ārstētas tikai ar ķirurģisku terapiju, lokāls recidīvs ir biežāk sastopams nekā tām, kuras saņēmušas pēcoperācijas staru terapiju, taču tās saņemšana palielina attāla recidīva risku. No pētījumā iekļautajām pacientēm endometrija vēža recidīvs bija astoņām (6,9%) pacientēm [4; 7].

Ņemot vērā iegūto informāciju, I stadijas zema un vidēja recidīva riska audzēju gadījumā adjuvanta staru terapija nav nepieciešama, taču pacientēm ar augstu recidīva risku būtu rekomendējama ķirurģiska terapija ar paraaortālu limfadenektomiju, kombinējot to ar dobuma staru terapiju, un regulāra novērošana, lai agrīni konstatētu lokālu recidīvu, kas ir veiksmīgi ārstējams ar staru terapiju vai ķirurģiski.

Secinājumi

1. Latvijā šobrīd bieži tiek lietota ķirurģiska un adjuvanta staru terapija pacientēm ar zemu un vidēju endometrija vēža recidīva risku.
2. Pacientēm, kuras saņēmušas kombinētu terapiju, kopējās dzīvildzes pagarinājums netika novērots.
3. Recidīvi ir novērojami galvenokārt pacientēm ar augsta recidīva riska faktoriem.

4. Augsta attālu recidīvu sastopamība ir izskaidrojama ar nepilnībām stadijas noteikšanā un sekojošo adjuvanto staru terapiju.
5. Atsevišķa ķirurģiska terapija nodrošina augstu terapeitisko efektivitāti zema un vidēja endometrija vēža recidīva riska grupās pacientēm.



Incidence of Relapse in Patients with Stage I Endometrial Cancer after Surgical and Combined Therapy

Abstract

In Latvia, currently, stage IA, IB and IC endometrial cancer is mostly treated with combination therapy, e.g., surgery and adjuvant radiotherapy. From 116 women with endometrial cancer included in the study, 87 (75%) received combination therapy and 29 (25%) monotherapy. Of all the patients receiving monotherapy, hysterectomy was performed on 19 (16%) and radiotherapy on 10 (34.5%). In other gynaecological centres in Europe and the world, patients with stage I endometrial cancer receive only surgical treatment.

The median age of all women was 65.3 (\pm 10.1) years. Most patients were diagnosed with stage IB (79.3%) moderately differentiated (55.4%) endometrioid adenocarcinoma (76.1%).

Women who have never been pregnant (10.4%) and women with increased BMI, the median of 33.63 kg/m², are more prevalent to risks of endometrial cancer. The median age of menopause was 52.5 years.

The recurrence of endometrial cancer was identified in eight (6.9%) patients. The median of recurrence was 12 years. Of all relapses, seven were in the group of patients who received combination therapy and one relapse in the group of patients who received primary radiation therapy. Six (24%) of the 25 patients who died, passed away due to relapse. In the group of patients who received combination therapy, five (83.3%) patients died, but in the group of monotherapy, one patient who received primary radiation therapy died ($p = 0.521$). Five of the eight patients had a distant relapse.

Estimated five-year survival rate was 100% of patients who were treated just by hysterectomy and 92% of patients who received combination therapy ($p = 0.938$).

Considering the information obtained there is no need for the use of adjuvant radiotherapy for the stage I endometrial cancer in the group of low and intermediate relapse risk. It is recommended to use only surgical treatment and provide a regular follow-up with the aim of early detection of a local recurrence, which can be successfully treated with radiation therapy or operation.

Keywords: endometrial cancer, therapy, relapse.

Literatūra

1. Berek J. S. Berek and Novak's gynecology. – 14th ed. – Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer business, 2007. – Pp. 1343–1379.
2. Creutzberg C. L., Nout R. A. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends // *Curr Oncol Rep*, 2011; 13 (6): 472–478.
3. Eltabbakh G. H., Shamonki M. I., Moody J. M., Garafano L. L. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? // *Gynecol Oncol*, 2000; 78 (3): 329–335.
4. Hacker N. F., Moore J. G., Gambone J. C. Essentials of obstetrics and gynecology. – 4th ed. – Saunders, 2004. – Pp. 478–481.
5. Jolly S., Vargas C., Kumer T., et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer // *Gynecol Oncol*, 2005; 97: 887–892.
6. Kitchener H., Swart A. M., Qian Q., et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study // *Lancet*, 2009; 373: 125–136.
7. Klīniskās vadlīnijas onkoloģijas ginekoloģisko saslimšanu diagnostikai, stadijas noteikšanai, ārstēšanai un novērošanai // <http://www.vmnvd.gov.lv/uploads/files/4fd98a1ba3853.pdf> (sk. 12.02.2014.).

8. Lin F., Zhang Q. J., Zheng F. Y., et al. Laparoscopically assisted versus open surgery for endometrial cancer – a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Gynecol Cancer*, 2008; 18 (6): 1315–1325.
9. Mohan D. S., Samuels M. A., Selim M. A., et al. Longterm outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma // *Gynecol Oncol*, 1998; 70 (2): 165–171.
10. Nout R. A., van de Poll-Franse L. V., Lybeert M. L., et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) // *Trial J Clin Oncol*, 2011; 13: 1692–1700.
11. Palomba S., Falbo A., Mocciaro R., et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) // *Gynecol Oncol*, 2009; 112 (2): 415–421.
12. Renehan A. G., Tyson M., Egger M., et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // *Lancet* 2008; 371: 569–578.
13. Scholten A. N., Van Putten W. L. J., Beerman H., et al. Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 63: 834–838.
14. Solhjem M. C., Petersen I. A., Haddock M. G. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical Stage I endometrial cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 62: 1379–1384.
15. Slimību profilakses un kontroles centrs // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (sk. 22.01.2014.).
16. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 2010; 375 (9721): 1165–1172.
17. Vīberga I. Ginekoloģija. – Rīga, Medicīnas apgāds, 2013. – 356.-362. lpp.