

Yiqing Butler-Xu¹, Lori Spoozak², Julia Chapman², Andrea Jewell², Dineo Khabele², Andrew Hoover¹

¹Department of Radiation Oncology, University of Kansas Medical Center, USA

²Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kansas Medical Center, USA

Chemioterapia i radioterapia uzupełniająca metodą „kanapkową” u chorych na raka endometrium: doświadczenia jednego ośrodka

Adjuvant chemotherapy and radiation therapy with the “sandwich” method for endometrial cancer: an institutional analysis

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Butler-Xu Y, Spoozak L, Chapman J et al. Adjuvant chemotherapy and radiation therapy with the “sandwich” method for endometrial cancer: an institutional analysis. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Yiqing Butler-Xu

Department of Radiation Oncology

University of Kansas Medical Center, USA

e-mail: yxu4@kumc.edu

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

STRESZCZENIE

Wstęp. Wybór rodzaju leczenia uzupełniającego chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka jest ciągle przedmiotem dyskusji. W praktyce klinicznej często stosuje się tak zwany schemat „kanapkowy”, polegający na napromienianiu miednicy wiązką zewnętrzną pomiędzy dwoma cyklami chemioterapii z użyciem karboplatyny i paklitakselu (ChT–RT–ChT). Postępowanie to nie zostało jednak ocenione w badaniach klinicznych z randomizacją z udziałem chorych na raka endometrium. Dotychczas opublikowano stosunkowo niewiele danych dotyczących toksyczności, tolerancji i skuteczności tego schematu terapii. W niniejszym badaniu przedstawiono doświadczenia ośrodka autorów w stosowaniu schematu ChT–RT–ChT u chorych na miejscowo zaawansowanego raka endometrium. Szczególną uwagę zwrócono na toksyczność leczenia oraz odsetek chorych, które zakończyły zaplanowaną terapię.

Materiał i metody. Dokonano przeglądu dokumentacji medycznej kolejnych chorych, u których oceniono chirurgicznie stopień zaawansowania klinicznego raka endometrium w ośrodku akademickim III stopnia referencyjności w latach 2010–2017. U wszystkich chorych stosowano schemat ChT–RT–ChT w ramach leczenia adiuwantowego. Odnotowano czas przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego od dnia przeprowadzenia operacji. Dane dotyczące toksyczności uzyskano z dokumentacji medycznej, a stopień nasilenia działań niepożądanych oceniano według *Common Terminology for Adverse Events Criteria* (wersja 3.0).

Wyniki. Do badania włączono 38 chorych na histologicznie potwierdzonego raka endometrium w I–IV stadium zaawansowania klinicznego. Łącznie 84% chorych otrzymało wszystkie 6 zaplanowanych cykli chemioterapii, a 92% chorych ukończyło co najmniej 4 cykle. Skumulowana częstość występowania toksyczności hematologicznych 3.–4. stopnia wyniosła 55%. U 2 (5,1%) chorych pierwszym objawem niepowodzenia leczenia był nawrót miejscowo-regionalny, natomiast u 8 (21%) chorych pierwszy nawrót choroby miał charakter przerzutów odległych. Odsetki 2-letnich przeżyć całkowitych oraz przeżyć wolnych od progresji choroby wyniosły odpowiednio 76% i 77%.

Wnioski. Uzyskane wyniki sugerują, że podawanie skojarzonej chemio-radioterapii adiuwantowej w ramach schematu „kanapkowego” wiąże się z występowaniem akceptowalnej toksyczności oraz zadowalającym odsetkiem chorych, które ukończyły zaplanowane leczenie.

Słowa kluczowe: rak endometrium, leczenie kanapkowe, napromienianie, karboplatyna, paklitaksel

ABSTRACT

Introduction. Choice of adjuvant therapy for high risk endometrial cancers is controversial. The so-called “sandwich” regimen of pelvic external beam radiation administered between cycles of Carboplatin/Paclitaxel (CT-RT-CT) is commonly used in clinical practice but has not been evaluated in randomized endometrial cancer trials. There is relatively little published data regarding toxicity, patient tolerance, and efficacy of this regimen. Here, we report our institutional experience of CT-RT-CT for locally advanced endometrial cancer, focusing on toxicity and rates of compliance with study therapy.

Material and methods. Medical records of consecutive patients treated for surgically staged endometrial cancer at a tertiary care academic medical center between 2010 and 2017 were reviewed. All patients received adjuvant CT-RT-CT. Progression-free and overall survival were recorded from the date of surgery. Toxicity data was obtained from patient medical records and graded according to Common Terminology for Adverse Events Criteria, version 3.0.

Results. Thirty-eight patients with histologically proven stage I-IV endometrial cancer were included. Eighty-four percent of patients were able to complete all 6 planned cycles of chemotherapy and 92% completed at least 4 cycles. Cumulative incidence of grade 3-4 hematologic toxicity was 55%. Locoregional recurrence was the first site of failure in 2 patients (5.1%) while distant failure was the first site of recurrence in 8 patients (21%). Two year overall survival and progression-free survival were 76% and 77% respectively.

Conclusion. Our results suggest that adjuvant chemotherapy and radiation therapy with the “sandwich” regimen is associated with acceptable toxicity and satisfactory rates of completion of planned therapy.

Key words: endometrial cancer, sandwich therapy, radiation, carboplatin, paclitaxel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 2: 64-71

Wprowadzenie

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym w Stanach Zjednoczonych, gdzie rocznie rozpoznaje się go u około 63 230 kobiet, a 11 350 umiera z tego powodu [1]. Standardowe postępowanie obejmuje chirurgiczne określenie stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, z uzupełniającym podaniem chemioterapii i/lub radioterapii u chorych z klinicznymi lub patologicznymi cechami wysokiego ryzyka [2, 3]. U chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka wybór rodzaju leczenia uzupełniającego jest ciągle przedmiotem dyskusji.

W kilku badaniach klinicznych wczesnych faz oraz w publikacjach opisujących serie przypadków pochodzących z pojedynczych ośrodków wykazano skuteczność uzupełniającej radioterapii lub chemioterapii stosowanych jako odrębne metody leczenia. W badaniach z zastosowaniem samej chemioterapii adiuwantowej obserwowano wysokie odsetki nawrotów miejscowych zlokalizowanych w miednicy w porównaniu z badaniami, w których podawano samą radioterapię. Z kolei u chorych poddawanych jedynie napromienianiu uzupełniającemu częstszą formą niepowodzenia leczenia było pojawienie się przerzutów odległych. Obserwacje te potwierdzono w wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją GOG 122, bezpośrednio porównującym chemioterapię z napromienianiem całej jamy brzusznej [4].

W celu optymalnej kontroli miejscowej oraz odległych ognisk choroby w praktyce klinicznej często preferuje się obecnie schematy kojarzące chemioterapię z radioterapią, co znalazło akceptację w opublikowanych

wytycznych leczenia Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO, *American Society for Radiation Oncology*) oraz wspólnego stanowiska Kanadyjskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (*Society of Obstetrics and Gynecologists of Canada*), Kanadyjskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (*Society of Gynecologic Oncology of Canada*) oraz Kanadyjskiego Towarzystwa Kolposkopistów (*Society of Canadian Colposcopists*) [3, 5]. W poszczególnych ośrodkach i systemach opieki zdrowotnej stosuje się jednak bardzo różne schematy leczenia uzupełniającego, oparte głównie na wynikach badań wczesnych faz lub retrospektywnych przeglądach doświadczeń klinicznych [6-8]. Dotychczas opublikowano niewiele danych pochodzących z badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących różne schematy leczenia uzupełniającego.

Wyniki dwóch zakończonych niedawno badań klinicznych z randomizacją (GOG 258 i PORTEC 3) wzbogaciły w istotnym stopniu dotychczasową wiedzę na temat potencjalnych korzyści związanych z różnymi schematami leczenia adiuwantowego [9, 10]. Chore uczestniczące w tych badaniach przydzielono losowo do grupy otrzymującej jednoczasowo chemioterapię z użyciem cisplatin i napromienianie miednicy, a następnie 4 cykle chemioterapii uzupełniającej z użyciem karboplatyny i paklitakselu (C-RT) albo do grupy kontrolnej, otrzymującej tylko 6 cykli chemioterapii z karboplatyną i paklitaksem (ChT) w badaniu GOG 258 lub poddanej jedynie napromienianiu miednicy wiązką ze źródeł zewnętrznych (RT) w badaniu PORTEC 3. Opublikowane wyniki tych badań potwierdziły względne korzy-

ści w zakresie kontroli miejscowej choroby w grupie otrzymującej C-RT w porównaniu z ChT oraz korzyści w zakresie kontroli odległych ognisk choroby w grupie otrzymującej ChT w porównaniu z C-RT. W badaniu PORTEC 3 wykazano dodatkowo korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych otrzymujących C-RT w porównaniu z samą RT [9–11]. Stosowanie C-RT wiązało się jednak z nasileniem toksyczności oraz zmniejszeniem odsetka chorych, które ukończyły zaplanowane 4 cykle chemioterapii adiuwantowej z karboplatiną i paklitakselem. Nadal trwa analiza OS w badaniu GOG 258.

Trzeci schemat, który często stosuje się w praktyce klinicznej, jest określany zwykle jako „kanapkowy” i obejmuje napromienianie miednicy wiązką ze źródła zewnętrznego, prowadzone między 3. a 4. cyklem protokołu polegającego na podaniu łącznie 6 cykli chemioterapii z karboplatiną i paklitakselem [12]. Potencjalne korzyści z naprzemiennego stosowania chemioterapii i radioterapii (ChT–RT–ChT) dotyczą poprawy kontroli miejscowej po napromienianiu miednicy oraz poprawę kontroli odległych zmian po zakończeniu chemioterapii obejmującej 6 cykli karboplatyny z paklitakselem. Schemat ten nie był jednak nigdy poddany analizom w ramach badań klinicznych z randomizacją, a dotychczas opublikowano niewiele danych na temat jego skuteczności i toksyczności. Konieczne jest uzyskanie dodatkowych danych klinicznych na temat tego sposobu leczenia. W niniejszym badaniu przedstawiono doświadczenia pochodzące z ośrodka autorów w stosowaniu schematu ChT–RT–ChT u chorych na raka endometrium, szczególnie w odniesieniu do toksyczności leczenia oraz odsetka chorych, które zakończyły zaplanowaną terapię.

Materiał i metody

Wybór chorych

Po uzyskaniu akceptacji komisji do spraw badań klinicznych w ośrodku autorów (IRB) dokonano retrospektywnego przeglądu, prowadzącego do identyfikacji chorych, u których rozpoznano i leczono raka endometrium wysokiego ryzyka w stadium zaawansowania IA–IVB według klasyfikacji FIGO 2009. Cechy wysokiego ryzyka obejmowały: naciek zrębu szyjki macicy, obecność nacieków błony surowiczej lub przydatków, naciek pochwy lub przymaciczy, zajęcie pęcherza i/lub odbytnicy, zajęcie węzłów chłonnych oraz histologię inną niż rak endometrioidalny. U wszystkich chorych w okresie 2011–2017 roku wykonano histerektomię oraz zastosowano leczenie adiuwantowe według schematu ChT–RT–ChT. Do analizy włączono jedynie chore, które otrzymały 3 cykle karboplatyny z paklitakselem, a następnie napromienianie miednicy i dodatkowe

cykle chemioterapii. Wykluczono chore otrzymujące jednoczasową chemo-radioterapię oraz chemioterapię neoadiuwantową.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna

Charakterystykę demograficzną i kliniczną chorych określono na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej. Odnotowywano następujące parametry: wiek, rasę, palenie tytoniu, wielkość guza (T), zajęcie węzłów chłonnych (N), stadium zaawansowania według klasyfikacji FIGO, technikę zabiegu operacyjnego, schemat zastosowanej chemioterapii, schemat stosowanego napromieniania, toksyczności hematologiczne oraz nawrót choroby. Długość okresu obserwacji obliczono jako czas od dnia wykonania operacji do ostatniej informacji dostępnej w dokumentacji medycznej. Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i OS określano od dnia przeprowadzenia operacji. Nasilenie działań toksycznych określano zgodnie z *Common Terminology for Adverse Events Criteria* (wersja 3.0).

Analiza statystyczna

Zależność pomiędzy charakterystyką chorych a wynikami leczenia określano przy użyciu jedno- i wieloczynnikowych modeli regresji logistycznej. Wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Wyniki

Charakterystyka chorych

Odnaleziono łącznie 38 chorych spełniających kryteria włączenia do analizy. Mediana wieku wyniosła 65 lat, a zakres 38–88 lat (tab. 1). Łącznie 83% chorych było rasy kaukaskiej, a 42% paliło tytoń w przeszłości. Obustronne usunięcie węzłów chłonnych miednicznych przeprowadzono u 90% chorych, a węzłów przyaortalnych u 65% chorych. U większości chorych (74%) nasilenie kliniczne choroby określono na stopień III lub IV (8%).

Chemioterapia

U wszystkich chorych zaplanowano 6 cykli chemioterapii. Wszystkie chore ukończyły 3 cykle przed radioterapią. Łącznie 84% chorych zakończyło wszystkie 6 zaplanowanych cykli, a 92% zakończyło 4 cykle chemioterapii (tab. 2). Łącznie 75% chorych otrzymało pegfilgrastym. Przyczyny wcześniejszego przerwania chemioterapii obejmowały neuropatię u 2 chorych, małopłytkowość — u 1 chorej

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych (n = 38)

Cecha	N (%)
Wiek w czasie wykonywania operacji (mediana, lata)	65 (zakres 38–88)
Rasa	
Kaukaska	31 (82%)
Afroamerykańska	4 (11%)
Inna	3 (8%)
Palenie tytoniu	
Tak	16 (42%)
Nie	22 (58%)
Typ histologiczny	
Endometrioidny	18 (48%)
Jasnokomórkowy	0
Surowiczny	9 (25%)
Mieszany/Nieznaczony/Inny	11 (28%)
Stopień zróżnicowania guza	
1	3 (8%)
2	10 (26%)
3	25 (66%)
Stadium zaawansowania klinicznego wg AJCC	
IA	2 (5%)
IB	0
II	5 (13%)
IIIA	5 (13%)
IIIC1	14 (37%)
IIIC2	9 (24%)
IVA	1 (3%)
IVB	2 (5%)

i progresję choroby — u 1 chorej, 1 chora podjęła decyzję o zakończeniu chemioterapii, a w 1 przypadku przyczyna nie została określona. U 73% chorych nie odnotowano w trakcie leczenia opóźnień w podaniu chemioterapii w związku z toksycznością. U 11 chorych odnotowano opóźnienia w podaniu chemioterapii: u 5 chorych z powodu małopłytkowości, u 1 chorej z powodu pancytopenii, u 3 chorych z powodu neutropenii, u 1 chorej z powodu hospitalizacji z innego powodu, a u 1 chorej z powodu grypy.

Radioterapia

U większości chorych zastosowano napromienianie wiązką zewnętrzną (EBRT, *external beam radiation*) w dawce 45 Gy (zakres 45–55,8 Gy). Wszystkie chore zakończyły zaplanowaną radioterapię wiązką zewnętrzną. Łącznie 68% chorych otrzymało radioterapię z modulowaną intensywnością dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*), natomiast 32% chorych otrzymało

Tabela 2. Charakterystyka leczenia

Cecha	N (%)
Chemioterapia — liczba zakończonych cykli	
3	3 (8%)
4	1 (2,7%)
5	2 (5%)
6	32 (84%)
Dawka napromieniania wiązką zewnętrzną (mediana, Gy)*	45 (zakres 45–55,8)
45 Gy	34 (92%)
50,4 Gy	2 (5%)
55,8 Gy	1 (2,7%)
Technika napromieniania*	
3D	12 (32%)
IMRT	25 (68%)
Napromieniane pole*	
Miednica	24 (65%)
Miednica + węzły przyaortalne	13 (35%)
Brachyterapia	
Tak	24 (65%)
Dawka brachyterapii (mediana, Gy)	18 (zakres 10–18)
Nie	13 (35%)

*Dokumentacja dotycząca radioterapii niedostępna u 1 chorej

trójwymiarową radioterapię konformalną (3D CRT, *3-dimensional conformal radiation therapy*). Wysokodawkową brachyterapię przezpochwową zastosowano u 65% chorych, z medianą dawki 18 Gy w 3 frakcjach.

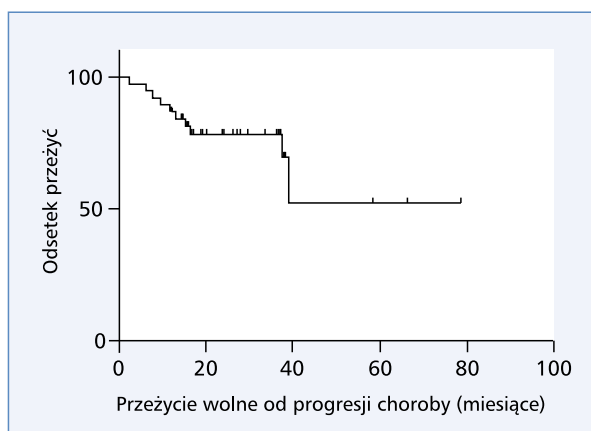
Toksyczność

W trakcie chemioterapii i radioterapii u 21% chorych wystąpiła niedokrwistość 3. stopnia, a u 3% chorych niedokrwistość 4. stopnia (tab. 3). Małopłytkowość 3. i 4. stopnia rozpoznano w obu przypadkach u 8% chorych. U 26% chorych doszło do leukopenii 3. stopnia, a u 13% chorych — 4. stopnia. Neutropenia 3. i 4. stopnia wystąpiła w obu przypadkach u 24% chorych. Całkowita skumulowana częstość występowania toksyczności hematologicznych 3.–4. stopnia wyniosła 55%. Nie odnotowano toksyczności hematologicznych 5. stopnia.

Wyniki leczenia

Mediana okresu obserwacji analizowanej populacji wyniosła 24 miesiące. Odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 76,4%, a 2-letnich przeżyć wolnych od progresji choroby — 76,6% (ryc. 1). Czas do wystąpienia progresji nowotworu wynosił 6–39 miesięcy (mediana 12 miesięcy). Przerzuty odległe były pierwszym objawem niepowodzenia leczenia u 8 chorych (21%), natomiast

nawroty miejscowo-regionalne u 2 chorych (5,1%). Charakterystykę chorych, u których doszło do nawrotu choroby, przedstawiono w tabeli 4. U obu chorych z nawrotem miejscowo-regionalnym pierwsze zmiany wystąpiły w lokalizacji pochwowej.



Rycina 1. Krzywe Kaplan-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby

W analizie jednoczynnikowej wykazano, że jedynym czynnikiem predykcyjnym poprawy przeżycia całkowitego było zakończenie zaplanowanej chemioterapii (HR 4,3; 95% CI 1,03–18,3). Na rycinie 2 przedstawiono krzywe Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego, z uwzględnieniem stratyfikacji w zależności od tego, czy chora zakończyła wszystkie zaplanowane cykle chemioterapii. Z kolei jedynym czynnikiem predykcyjnym poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby był młodszy wiek (HR 1,03; 95% CI 1,0–1,2), obliczony jako zmienna ciągła. Przeżycie wolne od przerzutów odległych było statystycznie istotnie dłuższe u chorych, które ukończyły wszystkie zaplanowane cykle chemioterapii (HR 6,3; 95% CI 1,5–27,5) oraz u chorych, u których nie doszło do opóźnienia lub pominięcia kolejnych cykli chemioterapii (HR 2,4; 95% CI > 1,0–5,7).

Dyskusja

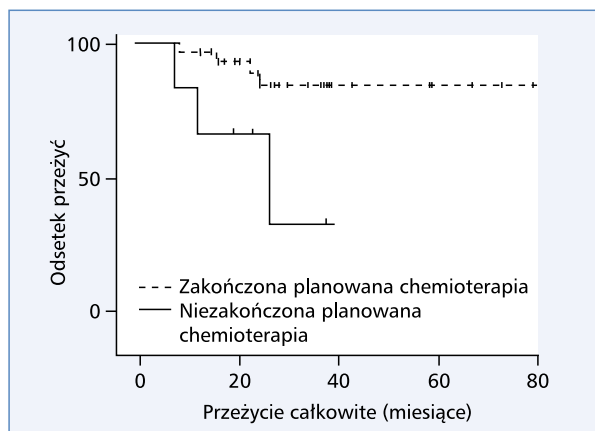
Autorzy niniejszego artykułu przedstawili doświadczenia swojego ośrodka w leczeniu chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka z użyciem terapii uzupełniającej schematem „kanapkowym”,

Tabela 3. Toksyczność hematologiczna w trakcie chemioterapii i radioterapii

Stopień	Niedokrwistość	Małopłytkowość	Leukopenia	Neutropenia
0	1 (3%)	5 (13%)	4 (11%)	9 (24%)
1	7 (18%)	21 (55%)	7 (18%)	7 (18%)
2	21 (55%)	6 (16%)	12 (32%)	4 (11%)
3	8 (21%)	3 (8%)	10 (26%)	9 (24%)
4	1 (3%)	3 (8%)	5 (13%)	9 (24%)

Tabela 4. Charakterystyka chorych, u których doszło do nawrotu choroby

Wiek w czasie wykonywania operacji	Stadium zaawansowania klinicznego	Liczba zakończonych cykli chemioterapii	Dawka napromieniania (Gy)	Dawka brachyterapii (Gy)	Pole tylnopřednie	Czas do nawrotu (miesiące)	Lokalizacja nawrotu
56	IIIC2	6	45	18	Tak	15	Śródpiersie
65	IIIC2	6	45	18	Tak	39	Jama otrzewnej/wątroba
71	IIIC2	3	45	10	Tak	38	Jama otrzewnej
72	IIIC1	6	45	0	Nie	13	Mankiet pochwy
73	IVB	6	45	18	Nie	16	Płuca i miednica
73	IIIC2	6	45	0	Tak	2.5	Płuca
73	IIIC2	4	45	10	Tak	6.2	Jama otrzewnej
75	II	6	Brak danych	Brak danych	Brak danych	7.8	Płuca
79	IVB	6	45	0	Tak	9.6	Mankiet pochwy
81	IIIA	5	45	18	Tak	12	Wątroba



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z uwzględnieniem stratyfikacji w zależności od zakończenia wszystkich zaplanowanych cykli chemioterapii w porównaniu z wcześniejszym zakończeniem chemioterapii ($p = 0,01$)

obejmującym napromienianie miednicy wiązką zewnętrzną, podawane pomiędzy 3. a 4. cyklem, z łącznie 6 zaplanowanych cykli chemioterapii z użyciem karboplatyny i paklitakselu. Uzyskane wyniki wskazują, że schemat ten wiąże się z wysokim odsetkiem chorych, które zakończyły zaplanowane leczenie: łącznie 92% chorych zakończyło co najmniej 4 cykle chemioterapii z karboplatyną i paklitakselem, a 100% chorych zakończyło zaplanowaną radioterapię. Ponadto wykazano niski odsetek nawrotów miejscowo-regionalnych (5%) oraz przerzutów odległych (21%). Młodszy wiek okazał się istotnym czynnikiem predykcyjnym poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby. Obserwacje te są zgodne z dotychczas opublikowanymi danymi, wskazującymi, że starszy wiek jest czynnikiem ryzyka nawrotu choroby i pogorszenia wyników leczenia [13, 14].

Biorąc pod uwagę niewielką ilość dotychczas opublikowanych danych klinicznych dotyczących „kanapkowego” schematu leczenia, uzyskane w przedstawionym badaniu wyniki dostarczają istotnych dodatkowych informacji na temat skuteczności i toksyczności takiego sposobu leczenia w tej populacji chorych i są bardzo zbliżone do wyników niedawno opublikowanych badań klinicznych z randomizacją (GOG 258 i PORTEC 3), w których stosowano skojarzenie chemioterapii i radioterapii w ramach leczenia adiuwantowego. Uzyskane wyniki obejmują podobne wskaźniki dotyczące kontroli miejscowo-regionalnej jak w innych seriach przypadków chorych otrzymujących ten schemat leczenia, z odsetkami nawrotów miejscowo-regionalnych odnotowanymi w przeprowadzonej ostatnio metaanalizie w zakresie 2–15% [12]. Obserwacje autorów niniejszego artykułu są także zgodne z wynikami opublikowanego ostatnio badania klinicznego II fazy z długotrwałą obserwacją, w którym odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych oraz

5-letnich przeżyć wolnych od progresji choroby u chorych na raka endometrium w III i IV stadium zaawansowania klinicznego oraz z rakiem nawrotowym leczonych schematem „kanapkowym” wyniosły odpowiednio 70% i 66% [15]. W analizowanej przez autorów populacji znaczny odsetek (25%) stanowiły chore na raka o histologii surowiczej. W badaniu obejmującym 81 chorych na brodawkowatego raka błony śluzowej macicy typu surowiczego (UPSC, *uterine papillary serous carcinoma*) otrzymujących „kanapkowy” schemat terapii przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite wyniosły odpowiednio 65,5% i 76,5% u chorych z rakiem we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego oraz odpowiednio 25,8% i 35,9% u chorych na raka w zaawansowanych stadiach [16]. Wyniki te są podobne do uzyskanych przez autorów odsetków 2-letniego przeżycia całkowitego i 2-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby, wynoszących odpowiednio 76,4% i 76,6% w całej badanej populacji.

Uzyskane przez autorów wyniki są także korzystniejsze w porównaniu z chorymi poddanymi radioterapii w badaniach PORTEC 3 i GOG 258. W badaniu PORTEC 3 odsetki nawrotów choroby w miednicy i pochwie jako pierwszego objawu niepowodzenia leczenia wyniosły w ciągu 5 lat u chorych otrzymujących C-RT i RT odpowiednio 1,3% i 1,8% [10]. Z kolei w badaniu GOG 258 częstość nawrotów pochwowych u chorych poddanych napromienianiu miednicy w ramieniu otrzymującym C-RT wyniosła 2% w ciągu 5 lat, a nawrotów miejscowo-regionalnych 11% w ciągu 5 lat [9]. U chorych uczestniczących w badaniu GOG 258 stwierdzono wyższe ryzyko związane z rakiem, rozpoznany w III lub wyższym stopniu zaawansowania klinicznego u 97,3% chorych, w porównaniu z chorymi uczestniczącymi w badaniu PORTEC 3, spośród których u 43% rozpoznano raka w II stopniu zaawansowania klinicznego (nie było chorych z rakiem w IV stopniu zaawansowania). Nasilenie choroby w populacji uczestniczącej w przedstawionym badaniu było zbliżone do chorych uczestniczących w badaniu GOG 258, spośród których u 82% rozpoznano raka w III lub wyższym stopniu zaawansowania klinicznego.

Istotne znaczenie mają obserwacje z badań PORTEC 3 i GOG 258 wskazujące na fakt, że głównym objawem niepowodzenia leczenia u chorych na raka endometrium wysokiego ryzyka jest obecność przerzutów odległych. Należy także podkreślić, że 5-letnie odsetki niepowodzenia leczenia pod postacią przerzutów odległych były mniejsze u chorych otrzymujących samą ChT niż u chorych otrzymujących C-RT w badaniu GOG 258 (27% vs. 21%). Przyczyny częstszego występowania przerzutów odległych u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu nie zostały określone i mogą obejmować następujące możliwości: 1) podanie w ramach zaplanowanego leczenia 4 cykli chemioradioterapii (CRT)

z użyciem karboplatyny i paklitakselu jest mniej skuteczne niż 6 cykle w zakresie eradykacji subklinicznych zmian przerzutowych; 2) opóźnione rozpoczęcie systemowej terapii z karboplatyną i paklitakselu w związku z napromienianiem miednicy w ramieniu otrzymującym CRT było przyczyną zmniejszenia skuteczności leczenia lub, 3) nasilenie toksyczności u chorych otrzymujących cisplatynę w skojarzeniu z radioterapią prowadziło do zmniejszenia rezerwy szpikowej i związanego z tym zmniejszenia odsetka chorych otrzymujących zaplanowane leczenie uzupełniające z karboplatyną i paklitakselu. Na tę ostatnią możliwość wskazuje fakt, że co najmniej 4 cykle chemioterapii z karboplatyną i paklitakselu zakończyło około 75% chorych w ramieniu otrzymującym CRT w badaniach GOG 258 i PORTEC 3 i 92% chorych otrzymujących chemioterapię w ramieniu z ChT w badaniu GOG 258. Dla porównania, w przedstawionym badaniu 93% chorych zakończyło 4 lub więcej cykli z karboplatyną i paklitakselu, a 84% chorych zakończyło wszystkie 6 zaplanowanych cykli. Skumulowana częstość występowania toksyczności hematologicznych 3.–5. stopnia wyniosła 55% w badaniu przeprowadzonym przez autorów artykułu, co ponownie wypada korzystniej w porównaniu z 52% w ramieniu otrzymującym ChT w badaniu GOG 258. Autorzy wykazali także, że brak ukończenia zaplanowanej chemioterapii oraz opóźnienia w jej podaniu istotnie koreluje ze zmniejszeniem odsetka przeżyć wolnych od przerzutów odległych. Podobnie w opublikowanym niedawno raporcie dotyczącym chorych na zaawansowanego raka endometrium, których dane zgromadzono w bazie SEER-Medicare, wykazano, że większa liczba ukończonych cykli chemioterapii koreluje z wydłużeniem przeżycia całkowitego [17]. Obserwacje te sugerują, że schemat ChT–RT–ChT może pozwolić na optymalną kontrolę miejscowych i odległych ognisk choroby poprzez umożliwienie zwiększenia odsetka chorych poddanych radioterapii, u których zakończono zaplanowane cykle chemioterapii w porównaniu z innymi często stosowanymi schematami leczenia uzupełniającego.

Podsumowując, przedstawione dane oraz dane z innych badań, w których stosowano „kanapkowy” schemat leczenia uzupełniającego, wykazały korzyści w zakresie efektów leczenia przeciwnowotworowego, obejmujące niskie odsetki nawrotów miejscowo-regionalnych i odległych. Uzyskane wyniki w badaniu przeprowadzonym przez autorów artykułu wskazują także akceptowalną toksyczność badanego schematu oraz wysoki odsetek chorych, u których możliwe było podanie zaplanowanej chemioterapii. Ma to szczególne znaczenie z uwagi na fakt, że zakończenie zaplanowanej chemioterapii było czynnikiem predykcyjnym poprawy przeżycia całkowitego, a wystąpienie przerzutów odległych jest najczęstszą postacią niepowodzenia leczenia u chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka. Stosunkowo mała

liczebność analizowanej przez autorów artykułu grupy nie pozwala na wysunięcie ostatecznych wniosków, jednak uzyskane wyniki uzasadniają uwzględnienie leczenia „kanapkowego” w dalszych badaniach klinicznych, oceniających skojarzone schematy terapii u chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka.

Podsumowanie

Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniej opublikowanymi, sugerując, że zastosowanie terapii adiuwantowej w sekwencji chemioterapia-radioterapia-chemioterapia u chorych na raka endometrium z grupy wysokiego ryzyka wiąże się z występowaniem akceptowalnej toksyczności i nie ogranicza możliwości ukończenia przez chore zaplanowanej chemioterapii. Porównanie skuteczności tego schematu terapii z innymi często stosowanymi wymaga przeprowadzenia prospektywnych badań klinicznych z randomizacją.

Konflikt interesów

Brak.

Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 7–30.
2. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(2): 170–199, doi: [10.6004/jncn.2018.0006](https://doi.org/10.6004/jncn.2018.0006), indexed in Pubmed: [29439178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439178/).
3. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2908–2913, doi: [10.1200/JCO.2015.62.5459](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5459), indexed in Pubmed: [26150442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150442/).
4. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1): 36–44, doi: [10.1200/JCO.2004.00.7617](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7617), indexed in Pubmed: [16330675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330675/).
5. Kupets R, Le T. SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee, Special Contributors. The role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(4): 375–376, doi: [10.1016/S1701-2163\(15\)30968-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30968-3), indexed in Pubmed: [23660048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660048/).
6. Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 114(3): 442–447, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.005), indexed in Pubmed: [19560193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560193/).
7. Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(1): 155–159, doi: [10.1016/j.ygyno.2006.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.02.007), indexed in Pubmed: [16545437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545437/).
8. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer — results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010; 46(13): 2422–2431, doi: [10.1016/j.ejca.2010.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.002), indexed in Pubmed: [20619634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619634/).
9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2317–2326, doi: [10.1056/NEJMoa1813181](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813181), indexed in Pubmed: [31189035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189035/).

10. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. 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; 19(3): 295–309, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30079-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30079-2), indexed in Pubmed: [29449189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189/).
11. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1273–1285, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X), indexed in Pubmed: [31345626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345626/).
12. Bie Y, Zhang Z, Wang X. Adjuvant chemo-radiotherapy in the "sandwich" method for high risk endometrial cancer — a review of literature. *BMC Womens Health.* 2015; 15: 50, doi: [10.1186/s12905-015-0207-0](https://doi.org/10.1186/s12905-015-0207-0), indexed in Pubmed: [26104468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104468/).
13. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, et al. Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the FRANCOGYN study group. *Br J Cancer.* 2016; 115(11): 1296–1303, doi: [10.1038/bjc.2016.337](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.337), indexed in Pubmed: [27824810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27824810/).
14. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34(5): 776–783, doi: [10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x), indexed in Pubmed: [18958927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18958927/).
15. Glasgow M, Vogel RI, Burgart J, et al. Long term follow-up of a phase II trial of multimodal therapy given in a "sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2016; 3: 6, doi: [10.1186/s40661-016-0027-4](https://doi.org/10.1186/s40661-016-0027-4), indexed in Pubmed: [27408749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27408749/).
16. Einstein MH, Frimer M, Kuo DYS, et al. Phase II trial of adjuvant pelvic radiation "sandwiched" between combination paclitaxel and carboplatin in women with uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012; 124(1): 21–25, doi: [10.1016/j.ygyno.2011.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.007), indexed in Pubmed: [22035806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035806/).
17. Boothe D, Orton A, Kim J, et al. Does early chemotherapy improve survival in advanced endometrial cancer? *Am J Clin Oncol.* 2019; 42(11): 813–817, doi: [10.1097/COC.0000000000000616](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000616), indexed in Pubmed: [31592805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592805/).