

Radiotherapy as sole treatment of endometrial cancer. Analysis of treatment outcome

Analiza wyników samodzielnej radioterapii chorych na raka *endometrium*
Анализ результатов самостоятельной радиотерапии больных
страдающих раком эндометрия

¹ Podkarpackie Centrum Onkologii. Kierownik: lek. med. Andrzej Kruczek

² Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Urbański

Correspondence to: Paweł Blecharz, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: 0 501 223 772, e-mail: pawel.blecharz@interia.pl

Source of financing: Department own sources

Summary

Radiotherapy was used as a stand-alone therapeutic modality in 155 patients with endometrial cancer, treated at the Cracow Branch of the Center of Oncology since 1988 thru 1999. In these patients surgical excision was impossible due to far-advanced cancer (clinical stages III and IV) (n=50), severe comorbidity and poor performance status (n=105). In this patient population, 50 persons in clinical stage I received intracavitary brachytherapy, while the remaining 105 patients in clinical stages II, III and IVA received external beam irradiation followed by intracavitary brachytherapy. In the entire group (n=155), cumulative symptom-free 5 year survival rate was 51% (n=79). In relation to tumour grade, 5 year symptom-free survival rate was 70.3% in patients with well differentiated tumour, 43.5% in those with intermediate-grade tumour and only 20% in persons with poorly differentiated cancer. In patients with stage I endometrial cancer, symptom-free 5 year survival rate was 82% (n=41/50); in clinical stage II – 54.5% (30/55), in clinical stages III and IVA – 16% (8/50). Multivariate Cox analysis revealed that independent prognostic factors were clinical stage and tumour grade. Cure rates were 82%, 54.4% and 16% in clinical stages I, II and III/IVA, respectively. Symptom-free 5-year survival rates were 70.3%, 43.5% and 20% in well-differentiated, intermediate- and poorly-differentiated tumours, respectively. Severe late complications of radiotherapy (3rd and 4th degree) developed in 3.5% of patients.

Key words: endometrial cancer, endometrium, irradiation, radiotherapy, brachytherapy

Streszczenie

W latach 1988-1999 w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (COOK) leczono pierwotnie napromienianiem 155 chorych na raka *endometrium* (RE), u których niemożliwe było wykonanie zabiegu operacyjnego z powodu zbyt dużego zaawansowania raka (stopnie III i IV) (50 chorych), ciężkich chorób towarzyszących i złego stanu sprawności (105 chorych). U 50 chorych na RE w I stopniu zaawansowania zastosowano wyłącznie brachyterapię dojamową, u pozostałych 105 (stopnie II, III i IVA) brachyterapię dojamową skojarzono z uprzednią teleradioterapią. Spośród 155 chorych badanej grupy 79 pacjentek (51%) przeżyło 5 lat bez objawów nowotworu. Pięć lat bez objawów nowotworu przeżyło 70,3% chorych na wysoko zróżnicowanego, 43,5% na średnio zróżnicowanego i 20% na nisko zróżnicowanego raka. Spośród 50 chorych na raka w I stopniu zaawansowania 5 lat bez objawów choroby przeżyło 41 (82%) pacjentów, spośród 55 chorych na raka w II stopniu zaawansowania – 30 (54,5%), a spośród 50 chorych na raka w stopniach III i IVA – tylko 8 (16%). W wieloczechowej analizie Coksa niezależnymi czynnikami prognostycznymi były zaawansowanie kliniczne i stopień zróżnicowania raka. Wyleczono 82% chorych na RE w I stopniu zaawansowania, 54,5% w II stopniu i tylko 16% w stopniach III i IVA. Pięć lat bez objawów nowotworu przeżyło odpowiednio 70,3%, 43,5% i 20% chorych na wysoko, średnio i nisko zróżnicowanego raka. Odległe, ciężkie powikłania (stopnie 3. i 4.) radioterapii wystąpiły jedynie u 3,5% chorych.

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, *endometrium*, napromienianie, teleterapia, brachyterapia

Содержание

В 1988-1999 гг. в Краковском Отделении Центра Онкологии лечились первоначально при использовании облучения 155 больных страдающих раком эндометрия, у которых не было возможности проведения операции в связи: с чрезвычайно большим развитием новообразования (третья и четвертая степень) (50 больных), тяжелыми сопутствующими заболеваниями и плохим физическим состоянием (105 пациентов). У 50 больных с раком эндометрия в первой степени развития применялась исключительно брахитерапия в полости, а у остальных 105 (вторая, третья и четвертая А степень) брахитерапия в полости сочеталась с ранее проведенной телерадиотерапией. Из общего количества 155 больных исследуемой группы пять лет без симптомов появления новообразований прожило 79 пациенток, что составило 51%. Пять лет без симптомов появления новообразований прожило 70,3% больных страдающих высоко дифференцированным, 43,5 % средне дифференцированным и 20% слабо дифференцированным раком. Среди 50 пациенток страдающих раком в первой степени развития пять лет без симптомов заболевания прожило 41 пациенток (82%), среди 55 больных страдающих раком во второй степени развития 30 (54,5%), а среди 50 больных страдающих раком в третьей и четвертой А степени только 8 (16%). В анализе Кокса, который предусматривает несколько характерных признаков, независимыми прогностическими факторами являлись клиническое развитие и степень дифференциации рака. Вылечилось 82% пациенток страдающих раком эндометрия в первой степени развития, 54,5% во второй и только 16% в третьей и четвертой А степени. Пять лет без симптомов новообразований прожило соответственно 70,3%, 43,5% и 20% больных страдающих высокой, средней и низкой дифференциацией рака. Отдельные, тяжелые осложнения (третья и четвертая степень) радиотерапии были отмечены только у 3,5% больных.

Ключевые слова: рак стержня матки, эндометрий, облучение, телетерапия, брахитерапия

INTRODUCTION

According to literature data, 15-20% of patients with endometrial cancer do not qualify for surgical treatment due to poor general condition (10-15%) or far-advanced neoplastic disease (5-10%)^(1,2). In this group of patients, the treatment of choice is radiotherapy⁽¹⁻⁵⁾. Unfortunately, in spite of over 70 years of use of radiotherapy in patients with inoperable endometrial cancer, several aspects thereof are a matter of debate^(2,4,6). Firstly, the issue of effectiveness of radiotherapy as stand-alone treatment modality is disputable. Some authors claim that its outcome is significantly worse than that of surgery alone or surgery combined with postoperative radiotherapy^(4,7). Nevertheless, there is a large body of data indicating that in analogous clinical stages of endometrial cancer these differences are insignificant^(3,8). Secondly, the issue of combining external beam irradiation with brachytherapy is also a matter of much debate. Most authors believe, that independent on clinical stage, in patients with inoperable endometrial cancer referred for irradiation, both techniques of radiotherapy should be implemented^(5,8,9). On the other hand, some authors relate the choice of irradiation modality with 1971 FIGO clinical stage of tumour, whereby patients in clinical stages I and II undergo brachytherapy, while those in clinical stages III and IV have it combined with external beam irradiation^(2,4,10). A widely discussed issue is also tolerance and complications of radiotherapy in this particular group of patients, burdened either by a far-advanced neoplastic process, or, even more frequently, by severe comorbid-

WSTĘP

Według danych piśmiennictwa 15-20% chorych na raka *endometrium* (RE) nie kwalifikuje się do leczenia operacyjnego z powodu złego stanu ogólnego (10-15%) bądź też zbyt dużego zaawansowania procesu nowotworowego (5-10%)^(1,2). Metodą leczenia z wyboru w tej grupie chorych jest napromienianie⁽¹⁻⁵⁾. Niestety, mimo że historia stosowania radioterapii u chorych na nieoperacyjnego RE liczy sobie ponad 70 lat, nadal wiele jej aspektów jest przedmiotem kontrowersji^(2,4,6). Po pierwsze dyskusję budzi sama skuteczność samodzielnie stosowanej radioterapii. Część autorów podkreśla, że jej wyniki są znamienne gorsze niż wyniki leczenia chirurgicznego lub chirurgicznego skojarzonego z pooperacyjnym napromienianiem^(4,7); z drugiej strony nie brakuje w piśmiennictwie danych wskazujących, iż w odpowiadających sobie stopniach zaawansowania RTM różnice te są niewielkie^(3,8). Po drugiej liczne kontrowersje budzi problem kojarzenia telei brachyterapii. Większość autorów uważa, że bez względu na zaawansowanie procesu nowotworowego u chorych na nieoperacyjnego RE leczonych napromienianiem winny być stosowane obie te metody radioterapii^(5,8,9); z kolei część autorów uzależnia wybór metody radioterapii od stopnia klinicznego zaawansowania raka wg FIGO z 1971 roku: u chorych na RE w I i II stopniu zaawansowania ograniczają się do brachyterapii, a w III i IV kojarzą ją z teleradioterapią^(2,4,10). Szeroko diskutowanym problemem jest również tolerancja i powikłania radioterapii w szczególnej grupie chorych obciążonych zaawansowanym procesem nowotworo-

ity precluding surgical treatment^(2,4,7-9,11,12). An important issue, also subjected to much debate, is currently the problem of prognostic factors: to which extent these are similar – or dissimilar – to those present in patients undergoing primary surgical treatment. In particular this applies to patients with low-grade endometrial cancer, who will not undergo surgical treatment due to severe comorbidity^(1-4,8-10,13,14).

AIM OF PAPER

The aim of this paper is to assess the effectiveness of radiotherapy as the sole treatment of patients with inoperable endometrial cancer, to analyze prognostic factors and to determine tolerance to and complications of radiotherapy in this group of patients.

MATERIAL AND METHOD

Since 1988 thru 1999 at the Cracow Branch of the Center of Oncology, overall 155 patients with endometrial cancer received radiotherapy as the sole treatment. This constituted 17.2% of all patients with this tumour type treated at our facility within this time span. All these patients were disqualified from surgical treatment. In 105 cases (67.7%), disqualification resulted from general medical causes and in 50 (32.2%) – from excessive local spread of the tumour. The patients' age range was 50-81 years, mean: 66 years. In this group, 98.8% an endometrioid cancer has been diagnosed. Grade of tumour differentiation was high in 74 patients (47.7%), intermediate in 46 (29.7%) and poor in 35 (22.6%). No statistically significant differences were noticed in what relates to demographic characteristics, microscopic and clinical features between the subgroup inoperable for general medical reasons and the subgroup inoperable because of an excessive local tumour spread. Table 1 presents distribution of clinical stage in the study population according to FIGO 1971 gradation system⁽¹⁵⁾.

wym bądź też, znacznie częściej, poważnymi schorzeniami towarzyszącymi, uniemożliwiającymi leczenie operacyjne^(2,4,7-9,11,12). Ważnym polem dyskusji jest obecnie problem czynników prognostycznych: w jakim stopniu są one podobne do tych u chorych leczonych pierwotnie chirurgicznie, a w jakim odmienne. W szczególności dotyczy to chorych na niezaawansowanego RE, nieoperacyjnych z powodu poważnych schorzeń towarzyszących^(1-4,8-10,13,14).

CEL PRACY

Celem prezentowanej pracy jest ocena skuteczności samodzielnie stosowanej radioterapii chorych na nieoperacyjnego RE, analiza czynników prognostycznych w tej grupie chorych oraz ocena tolerancji i powikłań radioterapii.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1988-1999 w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii (COOK) leczono pierwotnie napromienianiem 155 chorych na RE, co stanowiło 17,2% wszystkich chorych na ten nowotwór, leczonych w tym czasie w COOK. U wszystkich tych chorych wykonanie operacji było niemożliwe – u 105 (67,7%) chorych przyczyny miały charakter ogólnomedyczny, u 50 (32,3%) chorych miejscowe zaawansowanie procesu nowotworowego było zbyt duże. Najmłodsza chora badanej grupy liczyła 50 lat, najstarsza – 81 lat; średni wiek chorych wynosił 66 lat. U 98,8% chorych stwierdzono raka endometrioidalnego. U 74 (47,7%) chorych RE charakteryzował się wysokim, u 46 (29,7%) średnim i u 35 (22,6%) niskim stopniem zróżnicowania. W zakresie wymienionych powyżej cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupą chorych nieoperacyjnych z powodów ogólnomedycznych a grupą chorych nieoperacyjnych z powodu zbyt dużego zaawansowania raka. Tabela 1 przedstawia zaawansowanie procesu nowotworowego w badanej grupie chorych wg podziału FIGO z 1971 roku⁽¹⁵⁾.

Clinical stage Zaawansowanie procesu nowotworowego	Cases inoperable due to general medical reasons <i>Chore nieoperacyjne z powodów ogólnomedycznych</i>		Cases inoperable due to extent of neoplasm <i>Chore nieoperacyjne z powodu zaawansowania raka</i>		Total <i>Razem</i>	
	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%
IA	30	28.6	–	–	30	19.4
IB	20	19.0	–	–	20	12.9
II	55	52.4	–	–	55	35.4
III	–	–	20	40.0	20	12.9
IV	–	–	30	60.0	30	19.4
	105	100.0	50	100.0	155	100.0

Table 1. Clinical stage of neoplasm

Tabela 1. Zaawansowanie procesu nowotworowego

In all patients included in this study, the primary therapeutic modality was irradiation. Detailed description of radiotherapy used is presented in table 2.

External beam radiotherapy was performed using a cobalt-based gamma camera or linear accelerator emitting 10 MeV X-rays. Total dose over the pelvic area was 50.4 Gy. 5 patients presenting in FIGO stage III, with massive invasion of pelvic bones, additionally received a local boost of 8-10 Gy to bone foci. Until 1990, intracavitary brachytherapy was administered using radium probes. Since 1991 caesium probes are applied using the afterloading technique. Mean dose at the point A was 2×25 Gy.

Late complications of radiotherapy developed in 27 patients (17.4%). The most frequent but mild complication in this group of patients was radiation-induced colitis, leading to persistent diarrhea and anal bleeding. These were reported in 17 patients. 5 patients developed chronic cystitis. All these conditions were treated conservatively, resulting in complete resolution of symptoms or significant relief thereof within several months. In 5 cases severe radiation-induced large bowel lesions developed (3 cases of large bowel stenosis and 2 cases of recto-vaginal fistula, which required surgical treatment). Symptom-free 5-year survival was adopted as criterion of effectiveness of treatment, counting since the date of start of radiotherapy. All patients were followed for at least 5 years, unless they died sooner; the mean follow-up time was 8 years. Significance of differences encountered in the study material was assessed by the log-rank test, acc. to Peto et al.⁽¹⁶⁾ The threshold of statistical significance was set at $p \leq 0.05$. The impact of selected factors on the patients' survival was assessed using the Cox proportional hazards model⁽¹⁷⁾.

U wszystkich 155 chorych badanej grupy pierwotną metodą leczenia było napromienianie. Zastosowane metody radioterapii przedstawia tabela 2.

Teleradioterapię przeprowadzano w warunkach telegamaterapii kobaltem lub promieniowaniem X o energii 10 MeV uzyskiwanym z przyspieszaczy liniowych. Dawka promieniowania na teren miednicy mniejszej wynosiła 50,4 Gy. U 5 chorych w III stopniu zaawansowania z masynym naciekiem do kości miednicy podwyższano dawkę całkowitą promieniowania (*boost*) na zmniejszony teren, podając dodatkowo 8-10 Gy. W brachyterapii dojamowej do 1990 roku stosowano sondy radowe, zaś od 1991 roku stosowano sondy cezowe (metoda *afterloading*). Średnia dawka w punktach A wynosiła 2×25 Gy. Późne powikłania radioterapii stwierdzono u 27 chorych (17,4%). Najczęstszym późnym lekkim powikłaniem w badanej grupie chorych były zmiany popromienne w jelicie grubym i odbytnicy objawiające się uporczywą biegunką i krwawieniami – wystąpiły one u 17 chorych. U 5 chorych stwierdzono przewlekłe zapalenie pęcherza. Wszystkie te powikłania leczono zachowawczo i po kilkunastu miesiącach ustąpiły całkowicie lub uległy wyraźnej poprawie. U 5 chorych wystąpiły ciężkie powikłania popromienne jelita grubego i odbytnicy (3 zwężenia jelita grubego wymagające leczenia operacyjnego i 2 przetoki pochwowo-odbytnicze).

Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu, licząc od daty rozpoczęcia radioterapii. Wszystkie chore obserwowano co najmniej 5 lat, o ile wcześniej nie nastąpił zgon; średni czas obserwacji wynosił 8 lat. Dla oceny istotności stwierdzonych w materiale różnic posłużono się testem log-rank wg Peto i wsp.⁽¹⁶⁾ Za poziom znamienności statystycznej przyjęto $p \leq 0,05$. Dla oceny wpływu

Radiotherapy technique <i>Metoda radioterapii</i>	Patients inoperable due to general medical reasons <i>Chore nieoperacyjne z powodów ogólnomedycznych</i>		Patients inoperable due to extent of tumour <i>Chore nieoperacyjne z powodu zaawansowania raka</i>		Total <i>Razem</i>	
	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%
Intracavitary brachytherapy <i>Brachyterapia dojamowa</i>	50	47.6	–	–	50	32.3
Brachytherapy + external beam irradiation <i>Brachyterapia dojamowa + teleradioterapia</i>	55	52.4	50	100.0	105	67.7
	105	100.0	50	100.0	155	100.0

Table 2. Radiotherapy techniques implemented (n=155)

Tabela 2. Metody radioterapii 155 chorych badanej grupy

RESULTS

Of the 155 patients included in the study, 5-year symptom-free survival was obtained in 79 (51%). Neither age, duration of symptoms, fertility and microscopic appearance of tumour had no statistically significant impact on treatment outcome.

Cox univariate and multivariate analysis revealed, that such an influence exerted histological grade and 1971 FIGO clinical stage. This is shown in table 3.

Overall, 5-year symptom-free survival was obtained in 70.3% of patients with well-differentiated tumour, in 43.5% of those with intermediate grade tumour and in 20% of those with poorly differentiated cancer. In the group of patients in FIGO stage I, symptom-free 5-year survival rate was 82% (41/50), in those with FIGO stage II – 54.5% (30/55) and in FIGO stage III/IVA – 16% (8/50). These differences are statistically significant (log-rank test, $p < 0.05$).

None of the patients with intermediate or poor tumour grade and disqualified because of general medical reasons and because of local extent of tumour, could be cured. In both groups of patients, tumour grade was an independent prognostic factor.

DISCUSSION

Selection of radiotherapy mode in this patient population depended on clinical stage of tumour, assessed according to 1971 FIGO guidelines. 50 patients in FIGO stage I underwent intracavitary brachytherapy only; in all others (FIGO stage II, III and IVA) intracavitary brachytherapy was preceded by external beam irradiation

wybranych czynników na przeżycia chorych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coksa⁽¹⁷⁾.

WYNIKI

Spośród 155 chorych badanej grupy 79 chorych (51,0%) przeżyło 5 lat bez objawów nowotworu. Wiek, czas trwania objawów chorobowych, płodność i postać mikroskopowa raka nie miały statystycznie znamiennego wpływu na wyniki leczenia.

Wpływ ten miały natomiast, zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczechowej metodą Coksa, stopień zróżnicowania raka oraz zaawansowanie procesu nowotworowego wg FIGO (1971 r.). Zostało to przedstawione w tabeli 3. Pięć lat bez objawów nowotworu przeżyło 70,3% chorych na wysoko zróżnicowanego, 43,5% na średnio zróżnicowanego i 20% na nisko zróżnicowanego raka. Spośród 50 chorych na raka w I stopniu zaawansowania 5 lat bez objawów choroby przeżyło 41 (82%) chorych, spośród 55 chorych na raka w II stopniu zaawansowania – 30 (54,5%), a spośród 50 chorych na raka w stopniach III i IVA – tylko 8 (16%). Różnice te są statystycznie (log-rank test, $p < 0,05$).

Nie udało się wyleczyć żadnej spośród 28 chorych na raka o średnim i niskim stopniu zróżnicowania. Było to niemożliwe z powodów ogólnomedycznych i zaawansowania choroby nowotworowej. W obu grupach chorych stopień zróżnicowania raka był czynnikiem prognostycznym.

OMÓWIENIE

Wybór metody radioterapii w badanej grupie chorych uzależniony był od zaawansowania procesu nowotwo-

Clinical stage and histological grade of tumour <i>Stopień zróżnicowania i zaawansowanie raka</i>	Number of patients treated <i>Liczba chorych leczonych</i>	Symptom-free 5-year survival <i>Bezobjawowe przeżycia 5-letnie</i>	
		Number of patients <i>Liczba chorych</i>	%
Histological grade: <i>Stopień zróżnicowania raka:</i>			
G1	74	52	70.3
G2	46	20	43.5
G3	35	7	20.0
Clinical stage (FIGO 1971): <i>Zaawansowanie raka (FIGO 1971):</i>			
IA	30	25	83.3
IB	20	16	80.0
II	55	30	54.5
III	20	5	25.0
IVA	30	3	10.0
Total <i>Razem</i>	155	79	51.0

Table 3. Treatment outcomes in the group of 155 patients with endometrial cancer undergoing radical irradiation
Tabela 3. Wyniki leczenia w grupie 155 chorych na RE radykalnie napromienianych

tion. In Polish literature, similar protocol was adopted by several authors^(2,4,18,19). Some authors combine telerradiotherapy and intracavitary brachytherapy in all patients where the sole therapeutic modality instituted is irradiation; modifying total dose delivered depending on local extent of the tumour^(2,8,9). However, some use intracavitary brachytherapy only^(6,7,20).

In this patient population, only low dose brachytherapy (LDR) was used, while there are an increasing number of reports on using high dose radiotherapy (HDR)^(6,18,20). In this group of 155 patients with endometrial cancer disqualified from surgical excision and treated with radiotherapy only, symptom-free 5-year survival rate was 51%. This is concordant with literature data, whereby survival rates in this group vary from 34% to 64%^(6-8,12).

Radiotherapy turned out to be an effective therapeutic option in patients with circumscribed endometrial cancer (FIGO stages I and II) disqualified from surgical treatment due to general medical reasons; 5-year survival rates were 82% and 54.5%, respectively. This supports literature data, where 5-year survival rates in FIGO stage I are estimated at 55% – 92% and in FIGO stage II – at 30-65%^(3,4,6,8,12-14,18,21,22). However, effectiveness of radiotherapy as stand-alone treatment modality was moderate in FIGO stage III and nil in FIGO stage IVA in patients disqualified from surgical treatment because of far-advanced neoplastic disease. Only a few patients survived 5 years without tumour progression. Literature data support this observation^(1,4,8-10,12,21-23).

Multivariate analysis of prognostic factors demonstrated, that in this patient population significant influence on 5-year symptom-free survival had clinical stage and histological grade. The former correlation is fully confirmed in the literature^(1,3,4,8-10,12-14,21,22). Prognostic value of degree of histologic differentiation is also generally accepted^(4,8,10,14,15,21). Cohen et al. report cure rates of 72-94% in patients with well-differentiated cancer, 59-92% in those with intermediate differentiation grade and 31-78% in persons with poorly differentiated tumour⁽²⁴⁾. Grigsby et al. in a group of FIGO stage I endometrial cancer obtained 5-year symptom-free survival rates of 94%, 92% and 78% in well-, intermediate- and poorly differentiated tumours, respectively⁽¹⁴⁾, while cumulative 5-year survival rates in their entire patient population in FIGO stages I-IV were 70.3%, 43.5% and 20.0%, respectively.

Other unfavorable prognostic factors are suggested by literature data concerning patients with inoperable endometrial cancer treated by radiotherapy: age over 60, obesity, low hemoglobin level, clear cell or serous cancer types^(2,4,5,7). In our patient population, these factors had no prognostic value.

Late complications of radiotherapy were noticed in 27 patients (17.4% of the study group), thereof in 22 cases (14.2%) they were mild (Chassagne et al. grades I and II) and in 5 (3.5%) – severe (Chassagne et al. grades III and IV)⁽²⁵⁾. In general terms, the rate of late compli-

rowego wg FIGO (1971 r.). U 50 chorych na raka w I stopniu zaawansowania klinicznego przeprowadzono wyłącznie brachyterapię dojamową; u wszystkich pozostałych chorych w II, III i IVA stopniu zaawansowania raka brachyterapię dojamową poprzedzono telerradioterapią. W piśmiennictwie podobne rozwiązanie przyjmuje wielu autorów^(2,4,18,19). Część autorów kojarzy tele- i brachyterapię dojamową u wszystkich chorych leczonych wyłącznie napromienianiem, różnicując jedynie wysokość dawek w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego^(2,8,9); są jednak i tacy, którzy stosują wyłącznie brachyterapię dojamową^(6,7,20).

W badanej grupie stosowano wyłącznie brachyterapię niską mocą dawki (LDR); obecnie coraz więcej jest doniesień o napromienianiu wysoką mocą dawki (HDR)^(6,18,20). W badanej grupie 155 chorych na RE leczonych wyłącznie napromienianiem, u których leczenie operacyjne było niemożliwe, uzyskano 51% bezobjawowych przeżyć 5-letnich. Uzyskany odsetek wyleczeń jest zgodny z danymi piśmiennictwa, według których 5-letnie przeżycia w tej grupie chorych wahają się od 34% do 64%^(6-8,12).

Radioterapia okazała się skuteczną metodą leczenia chorych na niezaawansowanego RE (I°, II°), u których leczenie operacyjne było niemożliwe z powodów ogólnomedycznych; w badanej grupie uzyskano odpowiednio 82% i 54,5% bezobjawowych przeżyć 5-letnich. Odpowiada to danym piśmiennictwa, gdzie w I stopniu zaawansowania podaje się od 55 do 92%, a w II – od 30% do 65%^(3,4,6,8,12-14,18,21,22). Skuteczność samodzielnej radioterapii była natomiast niewielka (stopień III) lub prawie żadna (stopień IVA) w grupie chorych, u których przeprowadzenie leczenia operacyjnego było niemożliwe z powodu zbyt dużego zaawansowania nowotworu; 5 lat bez objawów raka przeżyły pojedyncze chore. Dane piśmiennictwa potwierdzają tę obserwację^(1,4,8-10,12,21-23). Przeprowadzona wielocechowa analiza czynników prognostycznych wykazała, że znamienne statystycznie wpływ na 5-letnie przeżycia bezobjawowe w badanej grupie chorych miały zaawansowanie procesu nowotworowego oraz stopień zróżnicowania raka. Pierwsza z tych zależności nie budzi oczywiście w piśmiennictwie żadnych wątpliwości^(1,3,4,8-10,12-14,21,22). Powszechnie przyjęte jest też rokownicze znaczenie stopnia zróżnicowania raka^(4,8,10,14,15,21). Cohen i wsp. podają, że w grupie chorych na niezaawansowanego RE, leczonych wyłącznie napromienianiem, wyleczenie uzyskać można u 72-94% chorych na wysoko zróżnicowanego raka, 59-92% na średnio zróżnicowanego i 31-78% na nisko zróżnicowanego raka⁽²⁴⁾. Grigsby i wsp. w grupie chorych na RE w I stopniu zaawansowania, u których leczenie operacyjne nie było możliwe, uzyskali odpowiednio 94%, 92% i 78% 5-letnich przeżyć bezobjawowych u chorych na raka o wysokim, średnim i niskim stopniu zróżnicowania⁽¹⁴⁾; w całej (stopnie I-IVA) badanej grupie chorych uzyskano odpowiednio 70,3%, 43,5% i 20,0% bezobjawowych przeżyć 5-letnich.

cations of radiotherapy in patients with inoperable endometrial cancer ranges from 2% to 23%^(4,6,9,11,12,22). In our material, the corresponding figure was 17.4%. In the material of Churn and Jones, I and II grade complications occurred in 25% of patients⁽⁹⁾, in that of Fusco et al.⁽¹⁸⁾ – in 16.6% and in our material – in 14.2%. Incidence of severe complications (grades III and IV) varies from a few to a dozen or so percent, usually not exceeding 10%^(4,6,9,12,13,23,24), although higher figures are also reported, e.g. 15% in a paper by Grigshy et al.⁽¹⁴⁾ and 17.3% in a paper by Taghian et al.⁽²²⁾ In our material, severe complications (grades III and IV) developed in 3.5% of the patients. To sum up this issue, French authors affiliated at the “Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer” and at the “Centers Regional de Lutte Contre le Cancer” in their paper on standards, options and recommendations in endometrial cancer, state that considering poor general condition and performance of these patients and/or clinical stage of their tumour precluding primary surgical treatment, the rate of grade III and IV complications of stand-alone radiotherapy not exceeding 10% is acceptable⁽²⁾.

CONCLUSIONS

1. Radiotherapy as the sole treatment modality is an effective option in patients with non-advanced endometrial cancer, disqualified from surgical treatment due to general medical reasons. In our material, 5-year symptom-free survival rates in FIGO stages I and II were 82% and 54.5%, respectively.
2. Stand-alone radiotherapy results in a cure of only isolated cases of FIGO stages III and IV endometrial cancer disqualified from surgical treatment. In this patient population, radiotherapy should be viewed as palliative therapeutic modality.
3. Independent prognostic factors in the group of patients with endometrial cancer disqualified from surgical treatment and undergoing radiotherapy alone are clinical stage and histological grade.
4. Late severe complications (grades III and IV) of stand-alone radiotherapy in patients with inoperable endometrial cancer occur in less than 10% of the patients; in our material they were reported in 3.5% only.

BIBLIOGRAPHY:

PIŚMIENNICTWO:

1. Einhorn J.: Radiotherapy for cancer. A critical review of the literature. *Acta Oncol.* 1997; 35 (supl.): 81-85.
2. Thomas L., Bataillard A., Brémond A. i wsp.: Standards, Options et Recommandations pour la radiothérapie des patientes atteintes de cancer de l'endomètre. *Cancer Radiother.* 2001; 5: 163-192.

W piśmiennictwie sugerowane są jeszcze inne, niekorzystne czynniki prognostyczne w grupie chorych na nieoperacyjnego RE, leczonych napromienianiem: wiek powyżej 60 lat, znaczna nadwaga, niski poziom hemoglobiny, postać mikroskopowa raka jasnokomórkowego lub surowiczego^(2,4,5,7); w badanej grupie chorych prognostycznego znaczenia tych czynników nie stwierdzono.

Późne powikłania radioterapii stwierdzono u 27 chorych badanej grupy (17,4%); z tego u 22 chorych (14,2%) były to powikłania lekkie (stopnie 1. i 2.), a u 5 (3,5%) – ciężkie (stopnie 3. i 4.) wg klasyfikacji Chassagna i wsp.⁽²⁵⁾ Ogólnie mówiąc, odsetek późnych powikłań radioterapii chorych na nieoperacyjnego RE waha się w piśmiennictwie od 2% do 23%^(4,6,9,11,12,22); w badanej grupie wynosił 17,4%. W materiale Churna i Jonesa powikłania w stopniu 1. i 2. wystąpiły u 25% chorych⁽⁹⁾, w materiale Fusco i wsp.⁽¹⁸⁾ – u 16,6%, a w materiale własnym – u 14,2% chorych. Częstość powikłań ciężkich (stopnie 3. i 4.) waha się w piśmiennictwie od kilku do kilkunastu procent, zazwyczaj nie przekraczając 10%^(4,6,9,12,13,23,24); choć zdarzają się i wyższe, np. Grigshy i wsp.⁽¹⁴⁾ podają 15%, a Taghian i wsp. nawet 17,3%⁽²²⁾. W materiale własnym powikłania w stopniach 3. i 4. stwierdzono u 3,5% chorych. W podsumowaniu tego zagadnienia autorzy francuscy z FN CLCC (La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) i C-RLCC (Les Centres Régional de Lutte Contre le Cancer) w opracowaniu poświęconym RE (*Standards, options et recommandations*) stwierdzają, iż biorąc pod uwagę zły stan sprawności chorych i/lub zaawansowanie raka uniemożliwiające zastosowanie leczenia operacyjnego, odsetek powikłań w stopniach 3. i 4. samodzielnie stosowanej radioterapii, istotnie nieprzekraczający 10%, jest akceptowalny⁽²⁾.

WNIOSKI

1. Samodzielnie stosowana radioterapia jest skuteczną metodą leczenia chorych na niezaawansowanego RE, u których leczenie operacyjne okazało się niemożliwe z powodów ogólnomedycznych. W materiale własnym uzyskano odpowiednio 82% i 54,5% bezobjawowych przeżyć 5-letnich u chorych na RE w stopniach I i II zaawansowania klinicznego.
2. Samodzielnie stosowana radioterapia pozwala wyliczyć jedynie pojedyncze chore na RE, u których leczenie operacyjne było niemożliwe z powodu zbyt dużego zaawansowania procesu nowotworowego (stopnie III i IVA). W tej grupie chorych ma ona głównie znaczenie paliatywne.
3. W grupie chorych na RE, u których leczenie operacyjne okazało się niemożliwe i z tego powodu leczonych samodzielnie napromienianiem, niezależnymi czynnikami prognostycznymi są: stopień zaawansowania klinicznego oraz stopień zróżnicowania raka.

3. Fishman D.A., Roberts K.B., Chambers J.T. i wsp.: Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1996; 61: 189-196.
 4. Kupelian P.A., Eifel P.J., Tornos C. i wsp.: Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 27: 817-824.
 5. Nag S., Erickson B., Parikh S. i wsp.: The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 779-790.
 6. Kucera H., Knocke T.M., Kucera E., Pötter R.: Treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy alone in medically inoperable stage I patients. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998; 77: 1008-1012.
 7. Kucera H., Weghaupt K.: Treatment of inoperable endometrial carcinoma with intracavitary high-dose-rate iridium irradiation. *Strahlenther. Onkol.* 1988; 164: 508-514.
 8. Rouanet P., Dubois J.B., Gely S., Pourquier H.: Exclusive radiation therapy in endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26: 223-228.
 9. Churn M., Jones B.: Primary radiotherapy for carcinoma of the endometrium using external beam radiotherapy and single line source brachytherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1999; 11: 255-262.
 10. Lehoczy O., Bösze P., Ungár L., Töttösy B.: Stage I endometrial carcinoma: treatment of nonoperable patients with intracavitary radiation therapy alone. *Gynecol. Oncol.* 1991; 4: 211-216.
 11. Chao C.K., Grigsby P.W., Perez C.A. i wsp.: Brachytherapy-related complications for medically inoperable stage I endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 3: 37-42.
 12. Varia M., Rosenman J., Halle J. i wsp.: Primary radiation therapy for medically inoperable patients with endometrial carcinoma – stages I-II. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13: 11-15.
 13. Chao C.K.S., Grigsby P.W., Perez C.A. i wsp.: Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 34: 27-32.
 14. Grigsby P.W., Kuske R.R., Perez C.A. i wsp.: Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13: 483-488.
 15. Burke T.W., Eifel P.J., Muggia F.M.: *Cancer of the uterine body.* W: De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.):
-
4. Odległe ciężkie (stopnie 3. i 4.) powikłania samodzielnie stosowanej radioterapii chorych na nieoperacyjnego RE występują u mniej niż 10% chorych; w badanej grupie stwierdzono je jedynie u 3,5% chorych.
-
16. Peto R., Pike H.G., Armitage P. i wsp.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patients. II. Analysis and examples. *Br. J. Cancer* 1977; 35: 1-39.
 17. Cox D.R.: Regression models and life-tables (with discussion). *J. R. Stat. Soc. B* 1972; 34: 187-220.
 18. Fusco V., Troiano M., Corsa P. i wsp.: Radiotherapy alone in endometrial neoplasms. The authors' own experience. *Radiol. Med.* 1998; 95: 640-646.
 19. Peiffert D., Hoffstetter S., Charra-Brunaud C.: Curietherapie des cancers de l'endomètre. *Cancer Radiother.* 2003; 7: 121-131.
 20. Nguyen T., Petereit D.: High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 196-202.
 21. Rose P.G., Baker S., Kern M. i wsp.: Primary radiation therapy for endometrial carcinoma: a case-controlled study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 2: 585-590.
 22. Taghian A., Pernot M., Hoffstetter S. i wsp.: Radiation therapy alone for medically inoperable patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 1: 1135-1140.
 23. Wang M.L., Hussey D.H., Vigliotti A.P. i wsp.: Inoperable adenocarcinoma of endometrium: radiation therapy. *Radiology* 1987; 165: 561-565.
 24. Cohen C.J., Thomas G.M., Hagopian G.S.: *Endometrial cancer.* W: Bast R.C. Jr, Kufe D.W., Pollock R.E. i wsp.: *Cancer Medicine.* B.C. Decker Inc. Hamilton, London 2000: 1667-1682.
 25. Chassagne D., Sismondi P., Horiot J.C. i wsp.: A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother. Oncol.* 1993; 26: 195-202.