



ГИЛДИЯ НА ЛЪЧЕТЕРАПЕВТИТЕ В БЪЛГАРИЯ

Национални стандарти за лъчелечение при рак на маточното тяло

Приети с консенсус на Годишния събор на ГЛБ, Слънчев бряг, 2017

Разработили и оформили:
Н. Великова, Т. Хаджиева

ЛЪЧЕЛЕЧЕБНИ СТАНДАРТИ - ОСНОВНА ФИЛОСОФИЯ И ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ НА ИЗГРАЖДАНЕ

Дефиниция: Систематично разработвани правила за добра медицинска практика при вземане на решение за лъчелечение на пациенти

Те получават законова сила след приемане от ГЛБ чрез общо съгласие (консенсус)

1. Задачи на лъчелечебните стандарти

- Да ограничат отклоненията от правилата в лъчелечебната практика
- Да ограничат възможността за отрицателно влияние на ресурсните възможности на дадено лечебно заведение върху лечението на болни
- Да осигурят възможности за въвеждане на нови лечебни стратегии

2. Източници за изграждане на медицинските стандарти

Стандартите изграждат т.н. медицина, основана на доказателства

Не винаги за всички случаи има получени доказателства с висока степен на достоверност (рандомизирани проучвания с висока статистическа значимост, мета-анализ) .

Стандартите открояват разликата между доказателствената медицина и мнения, становища, популярни в практиката, които противоречат на по-късно получените доказателства.

Стандартите се приемат в определено време, поради което носят ограниченията на времето и трябва периодично да бъдат актуализирани

Стандартите са хармонизирани с европейските правила, но отразяват българските културни и социални разлики

Стандартите са създадени да улесняват и подпомагат професионалистите в грижите им за здравето на пациента.

Създадените от медицински специалисти стандарти не трябва да се използват за законови санкции извън лекарското съсловие.

Стандартите предлагат, вместо да изискват, поради това, те не бива да бъдат прекалено строги и да ограничават свободата на вземане на решение.

Едновременно с това трябва да се предвиждат правно-медицински възможности за санкциониране на личност, която практикува извън приетите стандарти.

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на маточното тяло (РМТ) е най-често срещаното гинекологично онкологично заболяване в България. По данни на Националния раков регистър за 2013г. тази локализация се нарежда на второ място по честота и представлява 8.6% от всички злокачествени заболявания при жените. През 2013г. са регистрирани 1293 нови случаи и фактичката заболеваемост е 34.7 на 100 000 жени. България се нарежда почти наравно с Европа по отношение на 5 год. релативна преживяемост 75,7% с разлика само от -1,9 от средната за Европа. Фактичката смъртност е 8 на 100 000 жени или 4.2% и представлява 8-та най-честа причина за смърт от злокачествени заболявания при жените. През 2013г. от рак на маточното тяло са починали 300 жени. Проследено във времето от 1981г. до сега се наблюдава тенденция за нарастване на заболеваемостта и смъртността почти два пъти. Това поставя редица въпроси свързани с

правилното стадиране, ранното откриване, точната оценка на рисковите фактори, прецизирането на терапевтичното поведение и адекватния контрол и проследяване на болните.

Повече от 90% от случаите на рак на маточното тяло се диагностицират при жени над 50-годишна възраст, при средна възраст на диагноза – 63 години. Въпреки това, около 4% от жените с ендометриален карцином са по-млади от 40 години. По-голямата част от случаите са диагностицирани рано (80% в I стадий), с 5-годишна преживяемост над 95%. Прогнозата е много по-лоша, при локално авансирало или метастатично заболяване (68% и 17%,).

В България за 2013г от новозаболените 1293 болни 68.8% са в I клиничен стадий. Във II стадий са 11.1%. Болните в III и IV стадий представляват 10.5% от новозаболените и 9.6% са с непосочен стадий. Голям процент от всички диагностицирани болни подлежат на лъчелечение в хода на комплексния терапевтичен подход.

Българският стандарт описва основните алгоритми за лъчелечение. Той е изграден върху опита, натрупан през последните десетилетия от българските лъчетерапевти, съобразен след обстоен литературен анализ с международните познания.

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ

Исторически ракът на маточното тяло се класифицира в два основни клиникопатологични и молекулярни типа: Тип I които обикновено са ендометроидни аденокарциноми (80% -90%), естроген зависими, възникват на фона на хиперпластичен ендометриум, диагностицират се по-рано и имат благоприятна прогноза; Тип II представен от неендометроидни подтипове като серозен, светлоклетъчен и недиференцирани карциноми, както и карциносарком / злокачествен смесен Мюлеров тумор (10% -20%), възниква на фона на атрофичен ендометриум и не е свързан с естрогенната стимулация. Маточните саркоми обхващат по-малко от 1% от злокачествените

гинекологични заболявания и от 2% до 5% от всички злокачествени заболявания на матката. Те се разглеждат отделно поради различният им ход на протичане, отговор към лечение и прогноза.

Въпреки че в повечето случаи ендометриалният карцином е диагностициран в ранен стадий, различните характеристики на болните, както и хистопатологичните различия на тумора оказват влияние както върху прогнозата за пациента, така и върху терапевтичния подход.

За прецизиране на лечебното поведение и подобряване на постигнатите резултати при болни с рак на маточното тяло е необходимо точно определяне на стадия, оценка на клинично - патологичните прогностични фактори и класифициране на болните по рискови групи.

Рисковите групи са разработени на базата на клинично – патологичните прогностични фактори, за да се идентифицират пациентите с по – висок риск за рецидив на заболяването, които биха имали полза от адювантно лечение.

За да има клинична стойност, определянето на рисковите групи трябва да има прогностична стойност и оценени с високо ниво на доказателственост последствията от адювантна терапия.

Клинично – патологичните прогностични фактори включват:

- Възраст (над и под 60 год.)
- Стадий по FIGO
- Дълбочина на инвазия в миометриума (над и под 1/2)
- Степен на туморна диференциация G
- Хистологичен вид (ендометроидни и не ендометроидни хистологични видове) и
- Лмфоваскуларна инвазия (LVSI).

Установената неблагоприятната прогностична роля на LVSI и G3 в групата с умерен риск (Стадий IA, G3 или IB, G1-2) в използваното до скоро разделение на рисковите групи води до

въвеждането в настоящата класификация на групата умерено - висок риск (Табл.1, Приложение 1).

Основен лечебен метод при рака на маточното тяло е хирургичният, като обемът на оперативната интервенция е лапарохистеректомия с двустранна аднексетомия. Ролята на лимфната дисекция при ендометриалния карцином е все още не ясна и съществуват противоречиви данни относно индикациите и обема в които да бъде извършена както и терапевтичната и стойност за лечението. Анализът на резултатите от най – голямото проучване ASTEC показва, че лимфната дисекция при нискорисковите болни не подобрява общата преживяемост, както и свободната от заболяване преживяемост, докато при болни в по-високите рискови групи има известен принос макар и не категоричен. Поради липсата на принос към преживяемостта и свързаните с нея възможни усложнения като лимфедем, лимфоцеле, по-голяма кръвозагуба, увеличаване времетраенето на операцията, при болни с нисък и умерен риск не се препоръчва, а в групите с умерено – висок и висок риск е селективен подход при G3, дълбока миометрална инвазия, цервикална инвазия и неендометроидни хистологии. Лимфната дисекция може да бъде препоръчана като стадираща процедура с цел индивидуализиране на адювантното лечение.

Лъчелечението (ЛЛ) има водеща роля в комплексния подход при рака на маточното тяло. Основно приложение има следоперативното ЛЛ, което намалява риска от локорегионални рецидиви. Перкутанното лъчелечение цели хомогенно облъчване на регионалните лимфни вериги при максимално щадене на критичните орагни – ректум, което намалява риска от тазови рецидиви при болни в умерено – висок и висок риск. Интравагиналната брахитерапия е свързана с по-малко усложнения и сигнификантно по-ниска гастроинтестинална токсичност в сравнение с перкутанното лъчелечение и е надежден и ефективен метод на избор за самостоятелно адювантно лечение при групата болни с умерен риск, както и в комбинация с перкутанно ЛЛ при високо рискови болни. Тя води до реализиране на висока доза във влагалищния чукан, което намалява риска от влагалищни рецидиви. Перкутанното ЛЛ и интравагиналната брахитерапия

повлияват локорегионалните рецидиви, но нямат съществен ефект върху далечните метастази и общата преживяемост. Последните проучвания разглеждат приложението на едновременно лъче – химиолечение и адювантна химиотерапия при болните в групата с висок риск и при наличие на метатстайчни тазови лимфни възли. Очакват се крайните резултати, но първоначалните анализи както и опитът с приложението на химиотерапия при рака на маточната шийка са обещаващи. Интракавитарната брахитерапия в последните години намира все по – малко приложение, но остава метод на избор за лечение на начални карциноми, които не могат да бъдат оперирани поради противопоказания – възраст, не възможност за обща анестезия или отказ на пациента от оперативно лечение. Допринася за реализиране на достатъчно висока доза в първичния тумор, а в комбинация с перкутанното ЛЛ се постига хомогенно облъчване на таза и регионалните лимфни вериги, при напреднали неоперабилни карциноми. При липса на условия и невъзможност за поставяне на апликатора за интракавитарна брахитерапия – значително кървене, не възможност за сондиране и дилатация на маточната шийка се препоръчва дефинитивно перкутанно ЛЛ, при иноперабилни болни.

В световната практика стадирането на РМТ се извършва по две системи: TNM (AJCC¹) на СЗО и FIGO² на Международната федерация по акушерство и гинекология (Табл.2, Табл.3 Приложение 1)

Стандартите препоръчват използването на актуализираната през 2009 FIGO класификация.

Необходими изследвания:

- Анамнеза и статус.
- Гинекологичен преглед, вагинална и трансректална ехография.

- Сепарирано пробно абразио или биопсия с оглед хистологична верификация.
- Лабораторен минимум: ПКК, СУЕ, креатинин, урея, общ билирубин, кръвна захар, АСАТ, АЛАТ, АФ. Изследване на урина.
- Серумни туморни маркери – СА 125, НЕ4.
- Рентгенография на бял дроб, при суспектна находка КТ на гръден кош.
- КТ с контраст на корем и малък таз.
- МРТ на малък таз с оглед оценка локалното разпространение на заболяването, наличието и дълбочината на инвазия в миометриума.
- ПЕТ/КТ при суспектни данни за метастази от предходните изследвания.

ЛЕЧЕБНИ АЛГОРИТМИ

Иползват се следните лечебни алгоритми:

- Хирургично лечение – лапарохистеректомия с двустранна аднексектомия +/- тазова лимфна дисекция.
- Следоперативно перкутанно лъчелечение.
- Следоперативна интравагинална брахитерапия
- Следоперативно съчетано ЛЛ (перкутанно + интравагинална брахитерапия)
- Дефинитивно ЛЛ (перкутанно и/или интракавитарна брахитерапия)
- Лъче – химиолечение
- Химиотерапия
- Палиативно ЛЛ

При операбилни болни:

Терапевтичното поведение е оперативно лечение, следвано от адювантно лъчелечение или наблюдение, съобразно прогностичните фактори и рисковите групи. Включва самостоятелно перкутанно лъчелечение или интравагинална брахитерапия или съчетано лъчелечение (перкутанно + брахитерапия).

При неоперабилни болни:

Лъчелечението е основен лечебен метод. Провеждат се следните основни схеми в зависимост от разпространението на тумора и състоянието на пациентката.

Самостоятелна интракавитарна брахитерапия - при ранни карциноми, без или с начална инвазия в миометриума, което позволява адекватно разпределение на дозата и постигане на локален контрол.

Съчетано перкутанно лъчелечение за областта на лимфните вериги, матката и параметриумите + интракавитарна брахитерапия за свръхдозирание в областта на маточната кухина.

При липса на условия за провеждане на интракавитарна брахитерапия (не може да се приложи обща анестезия, матката е изпълнена с туморни маси, размерите на матката не позволяват адекватно разпределение на дозата, имат обилно кървене, което не позволява интракавитарната апликация) самостоятелното дефинитивно перкутанно лъчелечение остава метод на избор, макар и с по - лоши лечебни резултати от съчетото ЛЛ.

В тези случаи може да се обсъди включването на химиотерапия, като радиосенсибилизатор съобразно състоянието на болната и туморните характеристики.

Лъчелечебна стратегия при карцином на маточното тяло - група с нисък риск
Стадий I, Ендометриден аденокарцином, G1-2, <50% миометрална инвазия, LVSI (-)
(Приложение 1, Табл.1)

При болните в тази рискова група рискът от локален рецидив е под 5%. Множество рандомизирани проучвания (MRC ASTEC, PORTEC Study Group, GOG, мета-анализът на Kong) доказват липсата на полза от провеждането на слеоперативно ЛЛ или брахитерапия при тези болни.

Болните определени в група с нисък риск не подлежат на следоперативно лъчелечение. Препоръчва се наблюдение.

При неоперабилни пациентки поради възраст, общо състояние или контраиндикации за обща анестезия стандарт е дефинитивно лъчелечение (перкутанно или интракавитарна брахитерапия).

Лъчелечебна стратегия при карцином на маточното тяло - група с умерен риск
Стадий I, Ендометроиден аденокарцином, G1-2, $\geq 50\%$ миометрална инвазия, LVSI (-)
(Приложение 1, Табл.1)

Три големи рандомизирани проучвания и мета – анализът на Kong показват, че следоперативното перкутанното ЛЛ за областта на малкия таз сигнификантно намалява риска от локорегионални рецидиви (PORTEC – 1 от 14% в до 4%), но не повлиява общата преживяемост.

За разлика от PORTEC – 1 в GOG99 стадирането с лимфна дисекция е задължително и показва, че дори при N0, перкутанното ЛЛ все още редуцира риска от рецидив, като това се дължи предимно на предотваряването на локални (влагалищен) рецидиви.

Това, както и данните от PORTEC – 1, че около 80% от рецидивите са локализирани във влагалищните сводове дава основание за провеждането на PORTEC – 2, което сравнява интравагиналната брахитерапия с перкутанното ЛЛ. Данните показват, че брахитерапията осигурява отличен локален контрол и е свързана с по-малко усложнения и сигнификантно по - ниска гастроинтестинална токсичност в сравнение с перкутанното лъчелечение.

При болните определени в група с умерен риск интравагиналната брахитерапия е метод на избор за адювантното лечение.

Болни под 60 годишна възраст могат да бъдат оставени на наблюдение.

При неоперабилни пациентки поради възраст, общо състояние или контраиндикации за обща анестезия стандарт е дефинитивно лъчелечение (перкутанно и/или интракавитарна брахитерапия).

Лъчелечебна стратегия при карцином на маточното тяло - група с умерено – висок риск
Стадий I Ендометроиден аденокарцином, G3 , <50% миометрална инвазия независимо от
LVSI статуса

Стадий I Ендометроиден аденокарцином, G1-2, LVSI (+) независимо от дълбочината на
миометрална инвазия

(Приложение 1, Табл.1)

В тази рискова група може да бъде извършена лимфна дисекция като стадираща процедура, което да улесни избора на адювантното лечение.

При извършена тазова лимфна дисекция и негативни лимфни възли се препоръчва интравагинална брахитерапия.

При болни под 60 годишна възраст може да се обсъди активно наблюдение.

При липса на тазова лимфна дисекция и LVSI (+) се препоръчва перкутанно ЛЛ.

При липса на тазова лимфна дисекция и LVSI (-) интавагиналната брахитерапия е метод на избор.

При неоперабилни пациентки поради възраст, общо състояние или контраиндикации за обща анестезия стандарт е дефинитивно лъчелечение (перкутанно и/или интракавитарна брахитерапия).

Лъчелечебна стратегия при карцином на маточното тяло - група с висок риск
Стадий I Ендометроиден аденокарцином, G3, ≥50% миометрална независимо от LVSI статуса

Стадий II

Стадий III без остатъчен T_y

Неендометроидни хистологии (серозен, светлоклетъчен недиференцирани карциноми, карциносарком)
 (Приложение 1, Табл.1)

Болните в тази група се характеризират с висок риск от тазови рецидиви и далечни метастази.

Стандартно лечение с цел намаляване на риска от тазови рецидиви е перкутанно лъчелечение.

При болните II стадии, поради засягането на цервикалната строма, перкутанното ЛЛ може да бъде съчетано с интравагинална брахитерапия за намаляване на риска от влагалищни рецидиви.

Добавянето на интравагинална брахитерапия след перкутанно ЛЛ е задължителна при близка или позитивна влагалищна резекционна линия.

При болните в стадии III C2 стандартният обем за ЛЛ може да бъде увеличен до нивото на реналните съдове (extended field).

Широко обсъждана е ролята на химиотерапията в този стадий особено при неблагоприятните хистологии или лимфни метастази, както последователно така и едновременно лъче - химиолечение. Проучването PORTEC – 3 сравнява самостоятелното перкутанно ЛЛ 48,6 Gy \pm 2x5 Gy брахитерапия с лъче - химилечение 48,6 Gy + две вливания на Цисплатина 50мг/м² на 1 и 21 ден, последвано от 4к. адювантна химиотерапия с Карбоплатина и Паклитаксел. Предварителните резултати са обещаващи, въпреки докладваната по- висока токсичност на ASCO 2015г., но все още окончателните данни не са публикувани. Опитът обаче при лечението на карцинома на маточната шийка, показва подобряване на лечебните резултати при добавяне на седмична Цисплатина в хода на лъчелечението.

При болните в III стадий, неендометроидни хистологии или метастатични лимфни възли се препоръчва включването на Цисплатина 50мг/м² веднъж седмично или 1 и 21 ден и последваща адювантна химиотерапия.

**Лъчелечебна стратегия при карцином на маточното тяло -
авансирал или метастатичен стадий**
Стадий III с остатъчен T_u и IVA
Стадий IVB
(Приложение 1, Табл.1)

Лечението е предимно палиативно, свързано с максимална възможна циторедукция, повлияване на симптоми – болка, кървене. Съществена е ролята на химиотерапията в тези стадий. При локално авансирал стадий, добро общо състояние може да се опита дефинитивно ЛЛ или лъче – химилечение при липса на контраиндикации.

Лъчелечебна стратегия за облъчване на парааортални лимфни възли (ПАЛВ – PALN)

Профилактичното облъчване на ПАЛВ при болни с нисък риск за метастази и N0 не се препоръчва. Стандарт е наблюдение с КТ или ПЕТ/КТ.

При високорискови болни и pN1 – профилактично ЛЛ на ПАЛВ.

При наличие на метастатични лимфни възли доказани с образни методи се препоръчва ЛЛ на ПАЛВ със свръхдозирание в засегнатите области.

Лъчелечебна стратегия при саркоми на маточното тяло

При вземането на решение за терапевтичното поведение е изключително важно адекватното стадиране с КТ, ПЕТ/КТ или МРТ, оценяващо туморното разпространение, както и подробното хистологично описание. При случаите, ограничени в матката оперативното лечение с постоперативно ЛХЛ е стандартен метод на избор, като извършването на лимфна дисекция е противоречиво, поради склонността за хематогенни метастази предимно в белите дробове и сравнително рядкото ангажиране на тазовите лимфни възли.

При нискостепенни ендометриални стромални саркоми след радикална оперативна намеса наблюдението е опция особено при стадий I.

При стадийте от II до IVA се препоръчва следоперативно ЛЛ. Следоперативното ЛЛ намалява риска от локален рецидив, но с незначително повлияване на преживяемостта.

При IVB стадии е приложимо само палиативно ЛЛ.

При високостепенни ендометриални стромални саркоми, лейомиосаркоми и недиференцирани саркоми на маточното тяло ролята на следоперативното ЛЛ е противоречива, тъй като повечето данни са от ретроспективни проучвания, които докладват подобряване на локалния контрол, без повлияване на общатата преживяемост

Единственото, фаза III рандомизирано проучване показва, че следоперативното ЛЛ при I и II стадии не подобрява общата преживяемост в сравнение с наблюдение.

Следоперативното ЛЛ не се препоръчва рутинно при високостепенни маточни саркоми. Обсъжда се индивидуално лечебно поведение съобразно оперативната находка и хистологичния резултат.

При невъзможност за оперативно отстраняване при локално авансирани тумори или медицински показания не позволяващи операция стандарт е дефинитивно лъчелечение (перкутанно и/или интракавитарна брахитерапия).

Лъчелечебна стратегия при рецидиви

Локален рецидив в таза след радикална хистеректомия или метастази в парааортални лимфни вериги могат да бъдат облъчени по радикална програма, ако няма предхождащо лъчелечение.

Локални рецидиви в таза или парааортални лимфни вериги след проведено лъчелечение, могат да бъдат оперирани или обсъдени за повторно ЛЛ или стереотатично лъчелечение след задълбочена оценка на доза – обем хистограмите и дозите реализирани в критичните органи от предходното проведено лечение.

УСЛОЖНЕНИЯ ОТ ЛЪЧЕЛЕНИЕ

1. Честотата им корелира с реализираната в критичните органи доза – цистити, проктити.
2. Основни късни проблеми след перкутанна радиотерапия са гастроинтестиналните усложнения
3. Основни късни усложнения след съчетано ЛЛ са везиковагинални фистули, увреждания на ректума и вагинална стеноза.

КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ЛЪЧЕЛЕНИЕ

За радикално ЛЛ:

Абсолютни противопоказания: хеморагичен улцерозен колит, тежки сраствания след коремни операции, тежки соматични, психични и инфекциозни заболявания, уремия.

Относителни: тежък колит, фистули, прясна фрактура на тазови кости, хеморагичен цистит.

За палиативно ЛЛ:

Абсолютни противопоказания: коматозни състояния, тежки инфекциозни заболявания

КАЧЕСТВО НА ПРИЛОЖЕНОТО ЛЪЧЕНИЕ - АПАРАТУРА

Общи принципи:

Радикалното перкутанно лъчелечение трябва да се провежда само с високоенергийно лъчение, триизмерно планиране, подходяща имобилизация и при възможност IMRT или VMAT техника за максимално щадене на здравите тъкани и органи (пикочен мехур и ректум) целящо намаляване на риска от късни усложнения.

Интравагиналната и интракавитарна брахитерапия в България се осъществяват с апарати с висока мощност на дозата (HDR) и дистанционно посленатоварване, което е свързано с минимално лъчево натоварване за персонала. Извършването на интракавитарна брахитерапия с ниска мощност на дозата (^{137}Cs) вече няма приложение в България.

ЛЪЧЕЛЕЧЕБНИ ТЕХНИКИ

В зависимост от клиничните мишенни обеми (КМО) за ЛЛ са подходящи различни техники с изпълването на 4 (box техника) и повече от 4 конформални полета или сегментиране на лъчевите снопове (IMRT, VMAT техники).

Лъчелечението преминава през няколко, регламентирани от практиката етапа:

1. Клинико - биологично планиране
2. Анатомио - топографско планиране
3. Дозиметрично планиране
4. Изпълнение на облъчването
5. Контрол на лъчелечебния план
6. Наблюдение на болните за ранни лъчеви реакции
7. Приключване на лъчелечението
8. Проследяване на болните

Клинико – биологичното планиране представлява вземане на решение относно индикациите за лъчелечение. То е изложено в основния текст на стандарта.

Детайлите, свързани с дейности от 2 - 8 са изложени в Приложение 2

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Табл.1 Обновени рискови групи с цел прецизиране на адювантното лечение

<i>Рискова група</i>	<i>Описание</i>	<i>Ниво на доказателственост</i>
Нисък риск	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий I Ендометриоиден аденокарцином + G1- 	1

	2 + <50% миометрална инвазия + LVSI (-)	
Умерен риск	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий I Ендометроиден аденокарцином + G1-2 + ≥50% миометрална инвазия + LVSI (-) 	I
Умерено - висок риск	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий I Ендометроиден аденокарцином + G3 + <50% миометрална инвазия, независимо от LVSI статуса • Стадий I Ендометроиден аденокарцином + G1-2 + LVSI (+) независимо от дълбочината на миометрална инвазия 	I II
Висок риск	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий I Ендометроиден аденокарцином + G3 + ≥50% миометрална независимо от LVSI статуса • Стадий II • Стадий III без остатъчен T_y • Неендометроидни хистологии (серозен, светлоклетъчен недиференцирани карциноми, карциносарком) 	I I I
Напреднал	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий III с остатъчен T_y и IVA 	I
Метастатичен	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий IVB 	I

Табл.1: Използвана е FIGO 2009 стадираща система; LVSI – лимфоваскуларна инвазия; молекулярни фактори и туморният размер са разгледани, но не са включени; статусът на лимфните възли може да се има предвид при определяне на терапевтичното поведение.

Стандартите препоръчват използването на актуализираната през 2009 FIGO класификация.

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) класификацията е най-често използваната стадираща система при рака на маточното тяло. С годините FIGO системата е претърпяла редица изменения. Оригиналната стадираща система от 1970г. е използвала само информацията от гинекологичния преглед и проведеното абразио, тъй като по това време много от пациентите не са лекувани оперативно поради обезитас и редица медицински проблеми. След като редица проучвания демонстрират около 15 % до 20% несъответствие между клиничния стадий и реалното разпространение на болестта, през 1988г. FIGO модифицира своята стадираща система наблягайки на пълната хирургична и патологоанатомична оценка на данните (дълбочина на инвазия в миометриума, размера и локализацията на процеса при извънматочно разпространение и др.).

През 2009г.е публикувана последната ревизия на FIGO системата за класификация, която е разделена на две части: за епителни тумори и за саркоми. Промените целят по-прецизното стадиране на болните, избягване на сходни данни за обща преживяемост при различни стадии и актуално описание на туморното разпространение.

Табл.2 Стадиране на карциномите на маточното тяло по TNM 7-мо издание и класификацията на FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) - 2009г.

TNM	FIGO	Дефинция
Tx		Първичният тумор не може да бъде оценен
T1	I	Тумор ограничен в тялото на матката
T1a	IA	Инвазия < 50% от миометриума
T1в	IB	Инвазия >50% от миометриума
T2	II	Тумор обхващащ стромата на маточната шийка, но не излиза извън матката.
T3	III	Локално и/или регионално разпространение на тумора
T3а	IIIA	Тумор инфилтриращ серозата и/или аднексите (директна инфилтрация или метастаза)
T3в	IIIB	Тумор инфилтриращ влагалището и/или параметриите
-	IIIC	Метастази в тазови и/или парааортални л.в
T4	IV	Тумор инфилтриращ мукозата на пикочния мехур и/или лигавицата на червата и/или дава далечни метастази
	IVA	Инфилтрация на пикочен мехур и/или чревна мукоза (наличието на булозен едем не е достатъчно, за да се приеме тумора като T4)
Nx	-	Регионалните л.в не могат да бъдат оценени
N0	-	Без лимфни метастази

N1	IIIC1	Метастази в тазови л.в
N2	IIIC2	Метастази в парааортални л.в
M0		Няма далечни метастази
M1	IVB	Далечни метастази – интраабдоминални метастази, ингвинални л.в, черен дроб, бял дроб, кости и т.н. (не включва парааортални л.в, вагина и яйчници)

Табл.2: Обновената от 2009г. стадираща система вече не включва стадий 0 – Tis. Стадиите I и II са опростени и рационализирани. Стадий I се разделя на IA - миометрална инвазия < 50% и IB - миометрална инвазия ≥ 50%. Ендоцервикалната glandуларна инвазия определяна преди като IIA вече се приема за I стадий, тъй като няма съществено прогностично значение. В резултат на това в обновената от 2009г. FIGO класификация стадий II включва само тумори с цервикална стромна инвазия. Позитивната перитонеална цитология се докладва отделно без да променя стадия. Стадий IIIC се разделя на C1 - тазови лимфни метастази и C2 - парааортални лимфни метастази, тъй като позитивните парааортални лимфни възли се асоциират с по-лоша прогноза.

Табл.3 Стадиране на саркомите на маточното тяло по TNM 7-мо издание и класификацията на FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) - 2009г.

TNM	FIGO	Дефинция
Tx		Първичният тумор не може да бъде оценен
T0		Няма данни за тумор

T1	I	Тумор ограничен в матката
T1a	IA	Тумор с размер до 5 см.
T1в	IB	Тумор с размер над 5см.
T2	II	Тумор разпространяващ се извън матката ограничен в таза
T2a	IIA	Тумор обхващащ аднексите
T2в	IIB	Тумор ангажиращ други тазови тъкани
T3	III	Тумор ангажиращ тъкани в коремната кухина
T3a	IIIA	Една област
T3в	IIIB	Повече от една област
T4	IVA	Тумор инфилтриращ ректума или пикочния мехур
Nx		Регионалните л.в не могат да бъдат оценени
N0		Без лимфни метастази
N1	IIIC	Метастази в регионални л.в
M0		Няма далечни метастази
M1	IVB	Далечни метастази (без аднекси, тазови и абдоминални тъкани)

Табл.3: Карциносаркомите се стадират по класификацията за ендометриални карциноми.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАК НА МАТОЧНОТО ТЯЛО

Използват се следните лъчелечебни алгоритми:

1. Следоперативно перкутанно ЛЛ
2. Следоперативно съчетано ЛЛ (перкутанно + интравагинална брахитерапия)
3. Следоперативно лъче – химиолечение
4. Предоперативно ЛЛ
5. Дефинитивно ЛЛ (при иноперабилни болни):
 - Дефинитивно перкутанно ЛЛ (при неподходящи за брахитерапия пациенти)
 - Дефинитивно съчетано ЛЛ (перкутанно + интракавитарна брахитерапия)
6. Палиативно ЛЛ

II. АНАТОМО-ТОПОГРАФСКО ПЛАНИРАНЕ НА ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

- Положение на пациента и възпроизводимост
- Средства за фиксиране и ежедневно възпроизвеждане на определено положение на тялото

Положението и имобилизацията на пациента обикновено е по гръб с ръце нагоре или върху гърдите. Болният се скенира с имобилизация за колената и долните крайници. Предварителна подготовка с перорален контраст Urografin е от полза за визуализация на червата. При възможност се препоръчва използването на i.v контраст при сканиране за по – прецизно отдиференциране на илиачните съдове. Скенирането включва 5см краниално и 5см каудално от областта подлежаща на лъчелечение. Дебелината на транзверзалните срезове варира от 2,5 до 5 мм.

Пространствено определяне на клиничните мишенни обеми (КМО) се извършва с КТ, МРТ или ПЕТ/КТ.

Пространствено определяне на критични органи се извършва със същите образни методи

Съставяне на анатомо-топографски план

Всички мишенни обеми и критични органи са дефинирани според препоръките на ICRU - доклади 50, 62 и 83.

Очертават се следните критични органи: пикочен мехур, ректум, тънки черва, бедрени кости, костен мозък.

Дефинират се следните клинични мишенни обеми:

ЛЪЧЕЛЕЧЕБНИ ОБЕМИ

Следоперативно перкутанно ЛЛ

КМО-1 – общи, външни, вътрешни илиачни и обтураторни лимфни възли (общи илиачни лимфни възли - от нивото на L5/S1 до бифуркацията на a.iliaca communis; външни илиачни лимфни възли - от нивото на бифуркацията на a.iliaca communis до l.interacetabulrais; вътрешни илиачни лимфни възли - от бифуркацията на a.iliaca communis, по хода на a.iliaca interna, до правагиналните меки тъкани)

КМО-2 – пресакрални лимфни възли до нивото на S2-S3 при цервикална инвазия

КМО-3 – параметрален регион и влагалищен чукан (параметрален регион включващ меките тъкани до медиалния ръб на вътрешния обтураторен мускул; влагалищен чукан с 3см.от влагалището до долния ръб на foramen obturatorium)

КМО-4 – (extended field) – при болните в III стадии с данни за метастази в общи илиачни или парааортални л.в горната граница на полето може да се увеличи до нивото на реналните съдове.

Горна граница	<ul style="list-style-type: none"> • L5-S1 - ранни клинични стадии • L4-L5 - напреднали клинични стадии • L1 – extended field
Латерална граница	<ul style="list-style-type: none"> • тазовите кости
Долна граница	<ul style="list-style-type: none"> • долния ръб на foramen

	obturatorium
Задна граница	<ul style="list-style-type: none"> • вентралната половина на S2 - S3
Предна граница	<ul style="list-style-type: none"> • дорзалната повърхност на симфизата на пубисната кост

ПМО – включва **КМО-1, 2, 3 и 4** с осигурителна зона от 0.5 см до 1см. във всички посоки, съобразно възможностите и опита на лъчетерапевтичните центрове. Осигурителна зона от 0.5 см се преопръчва при ежедневна верификация на изпълнението със СВСТ (IGRT), 0.7см. при седмични проверки и 1см. за центрове разполагащи с по – стара апаратура без възможност за образно проследяване на изпълнението на плана.

Дефинитивно перкутанно ЛЛ

ГТО – първичен Ту (клиничен преглед и МРТ)

КМО-Т – цялата матка, шийката, яйчници, параметриуми и горната ½ на влагалището.

КМО-N – **КМО-1, КМО-2, КМО-3**

ПМО – включва **КМО-Т и КМО-N** с осигурителна зона от 0.5см, 0.7см до 1см във всички посоки според възможностите на лъчетерапевтичния център за образно проследяване на изпълнението на плана.

Горна граница	<ul style="list-style-type: none"> • L5-S1 - ранни клинични стадии • L4-L5 - напреднали клинични стадии • 1см. над фундуса на матката
---------------	--

Латерална граница	<ul style="list-style-type: none"> • тазовите кости
Долна граница	<ul style="list-style-type: none"> • долния ръб на foramen obturatorium
Задна граница	<ul style="list-style-type: none"> • вентралната половина на S2 - S3
Предна граница	<ul style="list-style-type: none"> • дорзалната повърхност на симфизата на пубисната кост

ЛЛ на парааортални лимфни възли (ПАЛВ – PALN)

КМО-5 (ПАЛВ – PALN) – горна граница Th12/L1 като долната граница е съобразена с горния край на полетата за малкия таз.

ПМО – включва **КМО-5** с осигурителна зона от 0.5см, 0.7см до 1см във всички посоки според възможностите на лъчетерапевтичния център за образно проследяване на изпълнението на плана.

Горна граница	Th12 - L1
Долна граница	дозиметрично обоснована стиковка с КМО-1
Странични граници	определени от КТ образ на парааортални лимфни вериги

Задна граница	вентралната повърхност на тялото на прешлените
Предна граница	лимфните вериги и съдове

Палиативно ЛЛ

Стандартите препоръчват ограничени КМО съобразно симптоматиката – болка, кървене.

Критични органи – пикочен мехур, ректум, тънки черва, бедрени кости, костен мозък, бъбреци, лимфедем и др.

ДОЗИ И ФРАКЦИОНИРАНЕ

Следоперативно перкутанно ЛЛ

КМО-1, КМО-2, КМО-3, КМО-4 – ДОД 1.8 – 2Gy до ООД 45 – 50 Gy.

Дефинитивно перкутанно ЛЛ

КМО-Т, КМО-N – ДОД 1.8 – 2 Gy до ООД 60 Gy. При възможност свръхдозирание в първичния тумор (**ГТО**) с осигурителна зона от 0.5 – 1см. до ООД 70 Gy.

ЛЛ на парааортални лимфни възли (ПАЛВ – PALN)

КМО-5 – ДОД 1.8 – 2 Gy до ООД 45 – 46 Gy при профилактично ЛЛ . При наличие на метастатични лимфни възли може да се свръхдозира до 60 Gy в засегнатите области.

Палиативно ЛЛ

Най – често използваните схеми са 5x4 Gy, 10x3 Gy и 1x8 Gy.

При олигометастатични пациенти и контролирано заболяване се препоръчва прилагането на радиохирургия с аблативни дози при липса на противопоказания.

Допустими дози в критичните органи

Пикочен мехур – $V_{45} < 35\%$

Ректум – $V_{45} < 40\%$, $V_{30} < 60\%$

Тънки черва – ALARA, избягване на горещи точки

Бедрени кости – $V_{30} < 15\%$

Костен мозък – $V_{10} < 90\%$, $V_{20} < 75\%$

Бъбреци – Mean dose $< 18\text{Gy}$, $V_{12} < 55\%$, $V_{20} < 32\%$

ЛЪЧЕВИ ТЕХНИКИ

В зависимост от наличната лъчетерапевтична апаратура и целта на лъчелечението се прилагат разнообразие от лъчеви техники, оценени индивидуално за всеки пациент.

III. ДОЗИМЕТРИЧНО ПЛАНИРАНЕ

Постигане на благоприятно разпределение на дозата чрез подбор на най-удачна съвкупност от вид на източника, вид и енергия на лъчението, брой на лъчеви снопове и геометрични условия на облъчването за всеки един от тях. Препоръчва се осъществяването му с компютърна система за планиране на лъчелечението. При дозиметрично планиране дозата в ПМО и критичните органи трябва да съответства на предписаната лечебна доза.

IV. ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ОБЛЪЧВАНЕТО

- Възпроизвеждане положението на пациентката, определено при клинико-биологичното планиране с помощта на отбелязаните върху кожата спомагателни равнини и технически средства.
- Точно изпълнение на геометричните условия за облъчване: размер на входни полета, ъгъл спрямо основните равнини на апарата, съвпадане на входната точка на централния лъч с входната точка, обозначена върху кожата на пациентката, аплицирана доза за всяко поле.

V. КОНТРОЛ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕБНИЯ ПЛАН

- Осъществява се с рентгенови снимки на симулатора и/или скопични изображения на лъчевите полета на рентгенов симулатор.
- Оценка на портални образи от устройство за портално изобтазяване – KV/KV, KV/MV, СВСТ.

VI. НАБЛЮДЕНИЕ НА БОЛНИТЕ. ПО ВРЕМЕ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО

- Ежедневен контрол на общо състояние и обща поносимост към лъчелечението.

- Контрол върху оплаквания, свързани с радиобиологичните реакции на тумора и критичните органи и тъкани - пикочен мехур и ректум.
- Преглед от гинеколог при нужда.
- Проследяване реакциите на кожата и лигавиците в облъчваната област.
- Контрол на кръвната картина, микробиологичен контрол при нужда и включване на обща и/или локална медикаментозна терапия.

VII. ПРИКЛЮЧВАНЕ НА ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО; ОЦЕНКА НА ЛЪЧЕБНИТЕ РЕЗУЛТАТИ

VIII. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БОЛНИТЕ

- Преглед от гинеколог включващ вагинална ехография един месец след приключване на лечението, след което на всеки 3 - 6 месеца до 2-та година, а след това на 6 месеца или веднъж годишно до 5-та година.
- Изследване на СА 125
- КТ с контраст на гръден кош, корем и малък таз на 6 месеца до 2-та година, а след това веднъж годишно до 5-та година
- ПЕТ/КТ веднъж годишно, при високо рисковите болни или съмнение за далечни метастази.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ РАК НА МАТОЧНОТО ТЯЛО

Използват се следните лъчелечебни алгоритми:

1. Следоперативна интравагинална брахитерапия – самостоятелна или в комбинация с перкутанно ЛЛ
2. Дефинитивна интракавитарна брахитерапия – самостоятелна или в комбинация с перкутанно ЛЛ

Оптимални изисквания:

1. Апаратура за брахитерапия с дистанционно посленатоварване.
2. Планираща система със софтуер за дозиметрично планиране
3. Рентгенов симулатор или КТ симулатор за контролиране на ЛЛ план
4. In vivo дозиметрия

ТЕХНИКА ЗА ОБЛЪЧВАНЕ:

Интравагинална брахитерапия:

- Извършва се гинекологичен преглед 4 до 6 седмици след операцията с оглед оценка зарастването на влагалищния чукан и избор на подходящ апликатор.
- Необходимо условие е влагалищния чукан да е заздравял напълно, тъй като има риск от некроза.

- Избира се подходящ размер апликатор съобразно широчината на влагалището и комфорта на пациентка. Цели се изпълване на влагалищните стени и плътно пасване на апликатора без наличие на въздух.
- В зависимост от традициите на центъра след въвеждане на апликатора се прави КТ (3D) или две спрегнати рентгенографии фас и профил (2D).
- При използването на рентгенографии се поставя уретрален катетър и ректална сонда.
- Дозата се предписва на 5мм дълбочина във влагалищната лигавица, като обемът обхваща горната 1/3 до 1/2 от влагалището.
- Най – често използваните схеми при самостоятелна интравагинална брахитерапия са 6x5 Gy (MD Anderson предписана на повърхността на апликатора) или 3x7 Gy (PORTEC 2 предписана на 5 мм дълбочина) веднъж седмично. Цели се повлияване на субклинично разпространение на болестта. Широко обсъждана в последните години е стойността на α/β при ендометриалния карцином. Дълго време α/β е бил смятан за 10, но биологично ракът на маточното тяло е аденокарцином и в наши дни се приема за 4.5. Използвайки тази стойност EQD2 изчислено за схемата 3x7Gy е 37.2 Gy и имайки предвид, че дозата се предписва на 5мм. дълбочина, на повърхността на влагалищната лигавица дозата е 150% или EQD2 – 55.8 Gy.
- Следвайки препоръките на GEC – ESTRO и ABS при самостоятелна интавагинална брахитерапия препоръчваме да се използва схемата 3x7Gy веднъж седмично, предписана на 5мм. дълбочина във влагалищната лигавица.
- При комбинация с перкутанно ЛЛ се цели реализиране на доза с EQD2 около 70 Gy на 5мм. дълбочина във влагалищната лигавица. EQD2 при схемата 2x6 Gy на 5мм. дълбочина е 19.5 Gy и 25.4 Gy на повърхността на апликатора.
- Следвайки препоръките на GEC – ESTRO и ABS при комбинация с перкутанно ЛЛ (45 – 50 Gy) препоръчваме да се използва схемата 2x6Gy веднъж седмично, предписана на 5мм. дълбочина във влагалищната лигавица.

Възможни късни усложнения при интракавитарната брахитерапия:

- Сухота на влагалището
- Влагалищна стеноза
- Фистула (изключително рядко при недобре заздравял влагалищен чукан)

Интракавитарна брахитерапия:

- Необходимо условие е цервикален канал да достатъчно дълъг и проходим – възможност за сондиране над 4 см.
- Достатъчно дълбоко и широко влагалище, позволяващо въвеждането и подходящото разположение на апликаторната система.
- Да няма значително кървене от тумора.
- Външните размери на матката на нивото на маточните рогове да не надвишават 60 мм.(от УЗД или КТ)
- МРТ на малък таз с оглед адекватна оценка на разпространението на тумора и дълбочината му на инвазия.

Интракавитарната апликация се извършва в следните етапи:

- Вечерта преди апликацията се извършва основно почистване на чревния тракт посредством очистителна клизма, лаксатив и прием на вода или прилагане на X-Prep с вода. Тоалет на външните гениталии.
- Преди апликацията се прави премедикация със спазмолитик и аналгетик.
- Използва се кратка венозна или парацервикална анестезия.

- Поставя се катетър в пикочния мехур, балончето на който е изпълнено с контрастна материя.
- Въвеждат се валви във влагалището.
- Изтегля се маточната шийка с помощта на двузъбец
- Сондира се маточната кухина и се измерва дълбочината ѝ.
- Дилатира се цервикалният канал до дилататор по Хегар № 4.
- В маточната кухина се въвежда апликатор (Martinez-Y applicator, Heyman packing, Simon capsules, Fletcher applicator) в зависимост от размерите на маточната кухина. Важно е адекватно дозно покритие на фундуса.
- В ректума се поставя пластмасова сонда, в която са въведени предварително рентгеноконтрастни сачми.
- В интраутеринните сонди се въвеждат нерадиоактивни макети на радиоактивните източници.
- Правят се две спрегнати под 90 градуса рентгенографии / обикновено фас и профил/. Върху вече готовите рентгенови снимки се маркират медиалната сагитална равнина, ацетабулумите, В тах маркирана върху най-близко разположената точка от контрастирания балон в пикочния мехур, т.е. тригонума на пикочния мехур и R тах точката на предполагаемо най-високата доза в ректума.
- При налична апаратура след поставяне на апликатора, вместо рентгенографии може да се направи КТ или МРТ с цел възможност за прецизно 3D планиране.
- Изгорвя се дозиметричен план.
- Пациентката се пренася в залата на апарата за дистанционно посленатоварване и се извършва облъчването, което е кратко в рамките на 15 -20 мин.
- Съществуват множество схеми на фракциониране на дозата при самостоятелна интракавитарна брахитерапия. Цели се повлияване на макроскопското разпространение на болестта и реализиране на доза с EQD2 около 80 Gy в първичния тумор, който може да

бъде оценен само с МРТ. Повечето институции, които не ползват МРТ предписват дозата за цялата кухина на матката. Дозите варират между 30, 42 и 50 Gy реализирани в 5 до 6 фракции седмично.

- Следвайки препоръките на GEC – ESTRO и ABS при самостоятелна интракавитарна брахитерапия препоръчваме да се използва схемата 6x7Gy веднъж седмично (EQD2 – 74.3 Gy, α/β – 4.5).
- При комбинация с перкутанно ЛЛ дозите и схемите на фракционирание също са разнообразни.
- Следвайки препоръките на GEC – ESTRO и ABS при комбинация с перкутанно ЛЛ (45 – 50 Gy) препоръчваме да се използва схемата 3x7Gy веднъж седмично (EQD2 – 37.2 Gy, α/β – 4.5).

Възможни усложнения при интракавитарната брахитерапия:

- Перфорация на матката при сондирането и дилатацията.
- Перитонит в резултат на перфорацията
- Везико-уретрална фистула
- Ректо-вагинална фистула
- Фебрилитет
- Тромбоза, емболия