

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Sekcija internistične onkologije SZD
Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo
SZD
Onkološki inštitut Ljubljana

2. Šola o ginekološkem raku

Rak materničnega telesa

Ljubljana, 11. november 2016

Zbornik

2. Šola o ginekološkem raku - rak materničnega telesa

Zbornik, Ljubljana, november 2016

Uredniki: Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Asist. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

Izdajatelj: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Sekcija internistične onkologije SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD.

Lektorica: Sanja Hrvačanin

Oblikovanje: dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. ing.

Tisk: Tiskarna Fota-Cop, **Št. izvodov:** 120

Vodje tečaja: Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Asist. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

Strokovni odbor: Sonja Bebar, dr. med., Prim. Olga Cerar, dr. med., Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Asist. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Astrid Djurišič, dr. med., Dr. Barbara Gazić, dr. med., Andreja Gornjec, dr. med., Katja Jakopič, dr. med., Prof. dr. Borut Kobal, dr. med., Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Asist. dr. Maja Mušič, dr. med., Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Asist. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Manja Šešek, dr. med., Asist. dr. Erik Škof, dr. med., Aleš Vakselj, dr. med., Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.14-006(082)

ŠOLA o ginekološkem raku (2 ; 2016 ; Ljubljana)

Rak materničnega telesa : zbornik / 2. šola o ginekološkem raku, Ljubljana, 11. november 2016 ; [organizator] Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD ... [et al.] ; uredniki Sebastjan Merlo, Špela Smrkolj, Barbara Šegedin]. - Ljubljana : Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD : Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2016

ISBN 978-961-93998-2-8 (Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo)

ISBN 978-961-6956-50-5 (SZD)

1. Gl. stv. nasl. 2. Merlo, Sebastjan 3. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za radioterapijo in onkologijo
287121664

Vsebina

Sodelujoči	5
Uvodnik <i>Sebastjan Merlo</i>	8
Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega telesa <i>Sonja Bebar</i>	9
Epidemiologija raka materničnega telesa <i>Vesna Zadnik, Urška Ivanuš</i>	15
Ultrazvočna preiskava pri odkrivanju in zdravljenju raka na maternični sluznici <i>Katja Jakopič, Špela Smrkolj, Borut Kobal, Špela Bricl, Maja Krajec</i>	20
Slikovna diagnostika raka materničnega telesa <i>Maja Mušič</i>	26
Dedni rak materničnega telesa in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na onkološkem inštitutu <i>Mateja Krajc, Ana Blatnik</i>	28
Histološka klasifikacija tumorjev materničnega telesa <i>Barbara Gazić</i>	37
Kirurško zdravljenje nizko in srednje rizičnega raka materničnega telesa - endometrija <i>Borut Kobal, Branko Cvjetičanin</i>	45
Operativno zdravljenje raka materničnega telesa – visoko tveganje <i>Sebastjan Merlo, Gregor Vivod</i>	52
Vloga dopolnilnega obsevanja pri zdravljenju raka materničnega telesa <i>Barbara Šegedin</i>	56
Radikalno obsevanje pri raku materničnega telesa <i>Helena Barbara Zobec Logar</i>	61

Rak materničnega telesa - Adjuvantno sistemsko zdravljenje <i>Erik Škof</i>	68
Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni <i>Olga Cerar, Ksenija Strojnik</i>	72
Sarkomi maternice <i>Andraž Perhavec, Astrid Djurišič, Sebastjan Merlo</i>	76
Biopsija varovalnih bezgavk pri raku materničnega telesa <i>Aleš Vakselj</i>	80
Ohranitev plodne sposobnosti pri atipični hiperplaziji in raku materničnega telesa <i>Andreja Gornjec</i>	83
Obnovimo svoje znanje	88
Zabeležke	94
Rešitve nalog	98

Sodelujoči

Sonja Bebar, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Blatnik, dr.med., specialistka javnega zdravja, specialistka klinične genetike

Onkološki inštitut Ljubljana

Špela Bricl, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Prim. Olga Cerar, dr. med., specialistka interne medicine

Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., specialist ginekologije in porodništva

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Astrid Djurišič, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Barbara Gazić, dr. med., specialistka patologije

Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Gornjec, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

Onkološki inštitut Ljubljana

Urška Ivanuš, dr. med., specialistka javnega zdravja

Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Jakopič, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Prof. dr. Borut Kobal, dr. med., specialist ginekologije in porodništva

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., specialistka javnega zdravja (genetski epidemiolog)

Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Krajec, dr. med., specializantka ginekologije in porodništva

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., specialist ginekologije in porodništva

Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Maja Mušič, dr. med., specialistka radiologije

Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med., specialist splošne kirurgije

Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Dr. Ksenija Strojnik, dr. med., specialistka internistične onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Barbara Šegedin, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Erik Škof, dr. med., specialist interne medicine

Onkološki inštitut Ljubljana

Aleš Vakselj, dr. med., specialist ginekologije in porodništva

Onkološki inštitut Ljubljana

Gregor Vivod, dr. med., specializant ginekologije in porodništva

Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja
Onkološki inštitut Ljubljana

**Asist. mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., specialistka
radioterapije in onkologije**
Onkološki inštitut Ljubljana

Uvodnik

Spoštovane kolegice in kolegi,

Ideja za 2. Šolo o ginekološkem raku s temo Rak materničnega telesa se je porodila v želji po predstavitvi načinov zdravljenja in diskusiji o petem najpogostejšem raku pri ženskah. Hkrati je to tudi priložnost, da oplemenitimo svoje znanje in se pogovorimo o strokovnih spoznanjih ter osebnih izkušnjah na tem področju. Prepričan sem, da bo srečanje strokovnjakov, ki se ukvarjamo z omenjeno boleznijo pripomoglo tudi k boljšemu in hitrejšemu medsebojnemu sodelovanju.

V Sloveniji diagnosticiramo in zdravimo letno skoraj 320 bolnic z rakom materničnega telesa. Začetek zdravljenja običajno predstavlja kirurški poseg. Glede na histološki izvid se odločamo o nadaljnjih postopkih zdravljenja. Le-ti lahko zajemajo radioterapevtske in/lali sistemsko zdravljenje. Zdravljenje je tako lahko dolgotrajno in ima velik vpliv na kakovost življenja bolnic.

Preživetje bolnic z rakom materničnega telesa je preko 80 % za vse histološke tipe v vseh starostnih skupinah in celo 95 % v primeru, ko je rak omejen na maternično sluznico, kar kaže na visoko uspešnost zdravljenja.

S pripravo Smernic za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa pa bomo naredili korak k zavedanju potrebe po poenotenju pristopov ter umestitvi sodobnih načel zdravljenja v slovenskem prostoru.

S tematskimi sklopi šole smo poizkusili zajeti vsa področja, za katera menimo, da so pomembna za varno in zanesljivo delovanje vseh zdravstvenih delavcev, vključenih v proces obravnave bolnic z rakom materničnega telesa.

Sebastjan Merlo

Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega telesa

Sonja Bebar

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak, pri svojem delu se z njim sreča vsak ginekolog. Leta 2012 je za to boleznijo v Sloveniji zbolelo 336 bolnic, leta 2011 301 bolnica in leta 2010 326 bolnic. Najpogosteje zbolevalo ženske po 50. letu starosti, približno 15 % jih zboli pred 50. letom, le 5 % pa pred 40. letom. Dobro poznavanje epidemiologije, patofiziologije in možnosti zdravljenja omogoča ginekologom prepoznavanje žensk, ki so bolj ogrožene, in odkrivanje bolezni v zgodnjem stadiju.

Zahvaljujoč simptomatiki večino bolnic odkrijemo v zgodnjih stadijih, kar omogoča učinkovito zdravljenje v skladu s smernicami in dobro preživetje. Večji izziv predstavlja skupina bolnic z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, kamor jih uvršča višja starost, pridružene bolezni, višji gradus tumorja, histološko agresivnejši raki in višji stadij bolezni.

Z zgodovinskega vidika delimo bolnice z rakom materničnega telesa glede na histološke in biološke značilnosti tumorja v dve skupini: tip 1 in tip 2. Večina bolnic spada v tip 1, takih je približno 80 %. Te imajo endometrioidni adenokarcinom, ki v polovici primerov zraste iz kompleksne atipične hiperplazije. Zanje je značilna prekomerna telesna teža, nerojevanje, sterilnost, inzulinska rezistenca in hiperestrogenizem. Dolgotrajna izpostavljenost estrogenom za 2- do 20-krat povečuje tveganje za nastanek raka materničnega telesa, enako velja za estrogene secernirajoče granulocelične tumorje jajčnikov. Tumorji te skupine imajo pogosteje izraženo mutacijo na PTEN tumor supresorskem genu in imajo pogosteje pozitivne estrogenske in progesteronske receptorje.

V skupini tumorjev tipa 2 srečamo svetlocelične, skvamozne in nediferencirane rake, karcinosarkome in endometrijske stromalne sarkome. So redkejši, agresivnejši in imajo slabšo prognozo. Pogosto so združeni z mutacijo p53 tumor-supresorskega gena. Bolnice te skupine so običajno starejše(1).

Zadnja leta se je uveljavil nov sistem razvrščanja bolnic z rakom materničnega telesa na skupino z nizkim, srednjim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Temelji na kirurških in kliničnopatoloških prognostičnih faktorjih. Nakazuje prognozo bolezni in določa indikacije za nadaljnje zdravljenje. Dobro opredeljeni kliničnopatološki prognostični faktorji so: FIGO stadij bolezni, starost, globina miometrijske invazije, stopnja diferenciacije tumorja, histološki tip tumorja in limfovaskularna invazija(2).

Rak materničnega telesa je običajno primaren, v redkih primerih pa gre za metastatsko bolezen iz raka dojke, jajčnikov, pljuč, želodca, črevesa ali melanoma.

Dedno pogojenih je manj kot 5 % rakov materničnega telesa. Tveganje za nastanek tega raka je višje pri ženskah z Lynchevim sindromom II ali sindromom hereditarnega nepolipoznega raka debelega črevesa (HNPCC). Pogostejše zbolijo za rakom debelega črevesa, rakom endometrija in ovarija. Možnost, da v življenju zbolijo za rakom materničnega telesa, je kar 50 % (1).

Zdravljenje bolnic s hormonsko odvisnim rakom dojke s tamoksifonom poveča tveganje za nastanek patoloških sprememb endometrija za 2- do 5-krat, vključujoč endometrijski karcinom.

Epidemija debelosti, ki je v zadnjih desetletjih zajela razviti svet je glavni krivec za povečano incidenco raka materničnega telesa. Pri ženskah s prekomerno telesno težo (BMI 25–29,9 kg/m²) in z debelostjo (BMI nad 30 kg/m²) se tveganje za nastanek te bolezni poveča na 1,3 in 3,3 v primerjavi z ženskami z normalno telesno težo(3). Podatek potrjuje metaanaliza, ki je zajela več kot 40 študij, v katere je bilo vključenih 32 milijonov žensk. Vzrok je povečana količina endogenega estrogena, ki nastaja v prekomerni količini telesnega maščevja(4).

Rutinskega presejanja ženske populacije za raka materničnega telesa z ultrazvokom (UZ) in z biopsijami endometrija ne izvajamo, ker je prevalenca predrakavih sprememb, kot je atipična hiperplazija endometrija, nizka(1).

Najpogostejši simptom bolezni je nenormalna krvavitev iz maternice ali krvavkast izcedek iz nožnice, tudi piometra. Pri napredni obliki bolezni se pojavijo težave, podobne tistim, ki jih srečamo pri napredni obliki raka jajčnikov, to so bolečine v trebušni votlini, bolečine v medenici, ascites, težave s prebavnim in urinarnim traktom.

Standardna diagnostika zajema vaginalni ultrazvok (TVUZ), ambulantno endometrijsko biopsijo, dilatacijo in kiretažo maternice z ali brez histeroskopije.

Najpogostejši ambulantni poseg za odvzem vzorca sluznice maternice je z aspiracijskim katetrom, stopnja detekcije je 99,6 % in 98 % za endometrijski karcinom ter endometrijsko hiperplazijo. Histeroskopska biopsija ostaja standard zlasti v diagnostiki endometrijskega karcinoma in je v primerjavi s slepim odvzemom vzorcev pri dilataciji in kiretaži maternične sluznice superiorna (5).

Dodatnih diagnostičnih preiskav ne delamo, ker stadij bolezni postavimo kirurško. Pri sumu na metastatsko bolezen pa pride v poštev dodatna diagnostika in sicer računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MRI) ali pozitronska emisijska tomografija (PET/CT). Te preiskave služijo za oceno vraščanja raka v miometriji, vrat maternice in zasevanja v bezgavke(6).

Primarna metoda zdravljenja je kirurgija, s pomočjo katere pridobimo pomembne podatke, ki nam služijo kot prognostični faktorji. To so globina miometrijske invazije, prisotnost lokalne ali oddaljene metastatske bolezni, histološki tip tumorja in njegova diferenciacija, starost bolnice, velikost tumorja in prisotnost limfovaskularne invazije. Glede na število prisotnih prognostičnih dejavnikov oblikujemo več skupin, ki napovedujejo možnost ponovitve bolezni. To so skupine z nizkim, s srednjim, visokim srednjim ter visokim tveganjem. Pri uvrščanju bolnic v te skupine upoštevamo ESMO smernice.

Večino endometrijskih karcinomov (75 %) odkrijemo v zgodnjih stadijih (FIGO stadij I in II), 5-letno preživetje je 74–91 %. Za FIGO stadij III je 5-letno preživetje 57–66 % in za FIGO stadij IV le 20–26 %. Pri bolnicah brez metastaz v bezgavkah je 5-letno preživetje 90 %, pri metastatskih pelvičnih bezgavkah 60–70 %, pri metastatskih paraaortnih bezgavkah pa 30–40 %(7).

Glavni cilj določitve stadija bolezni je razvrstiti bolnice v skupine z enakimi ali podobnimi značilnostmi, kar nam omogoča izbiro primerne terapije in primerjavo rezultatov zdravljenja. Zadnja revizija FIGO in TNM klasifikacije je bila narejena leta 2009(8).

Pri večini bolnic z zgodnjim stadijem bolezni (FIGO stadij I) zadostuje kirurška odstranitev maternice in jajčnikov. Ta se lahko izvede na klasičen način z laparotomijo, laparoskopsko ali celo z robotsko asistiranim kirurškim

posegom. Laparoskopska metoda ima prednosti pred konvencionalnim posegom zaradi manjšega števila dni hospitalizacije, hitrejšega okrevanja in manjšega števila komplikacij(9).

Prednosti laparoskopske kirurgije pred klasičnim laparotomijskim pristopom so potrdili s skupinsko raziskavo Gynecologic Oncology Group Study (GOG) LAP2, v katero je bilo vključenih več kot 2000 bolnic z endometrijskim karcinomom. V skupini laparoskopsko operiranih bolnic je bilo manj pooperativnih zapletov (14 % proti 21 %), čas hospitalizacije je bil dva dni krajši, zato pa je bil daljši čas trajanja posega (204 proti 130 minut). Število zapletov med posegi je bilo v obeh skupinah bolnic enako.

Laparoskopski pristop je kontraindiciran pri velikem bolezensko spremenjenem uterusu, ki zahteva razkosanje preparata. S tem lahko razširimo tumor po trebušni votlini, kar ima za posledico več ponovitev bolezni in poslabšanje preživetje bolnic(9).

Pomembno je še vprašanje nastanka »port site« zasevkov po laparoskopskih posegih. Tveganje za nastanek teh zasevkov je minimalno in znaša manj kot 1 %, nekoliko večje je pri lokalno razširjenem raku(10).

Vprašanje obsega limfadenektomije že dolgo časa buri duhove. Pri začetni bolezni in dobro diferenciranih tumorjih limfadenektomija ni potrebna, pomembna je pri bolnicah z visokim tveganjem za zasevke v bezgavkah. Ti dejavniki tveganja so slabo diferenciran karcinom, več kot 50 % miometrijska invazija, limfovaskularna invazija in karcinomi, ki so histološko serozni, svetlocelični, nediferencirani, malocelični ali anaplastični. Med dejavnike tveganja uvrščamo še stromalno invazijo in višje stadije bolezni (FIGO III in IV). Nekateri zagovarjajo le odstranitev povečanih sumljivih bezgavk, drugi obsežno pelvično in paraaortno limfadenektomijo(10).

Benedetti Panici je s sodelavci objavil raziskavo o limfadenektomiji pri bolnicah z endometrijskim karcinomom FIGO stadij I. Ugotovili so, da je v skupini z limfadenektomijo celokupno preživetje 90 % in DFS 80 %, v skupini brez limfadenektomije pa 86 % in 82 %. Podobne rezultate je pokazala raziskava ASTEC, v katero je bilo vključenih približno 1400 bolnic z endometrijskim karcinomom omejenim na maternico(11).

Razprave o smiselnosti kompletne paraaortne limfadenektomije še potekajo, priporoča se pri bolnicah z napredno obliko bolezni in pri tistih, ki se uvrstijo v skupino z visokim tveganjem. Čeprav še niso dokončno opredelili zanesljivega vpliva pelvične in paraaortne limfadenektomije na celokupno prežive-

tje in čas do prve ponovitve bolezni, nam tako kirurško zdravljenje omogoča natančnejšo določitev stadija bolezni in izbiro tistih bolnic s pozitivnimi bezgavkami, ki jim dodatno zdravljenje izboljša preživetje.

Zadnja leta veliko raziskujejo pomen varovalne bezgavke pri endometrijskem karcinomu. Barvilo ali koloidni tehnecij najpogosteje vbrizgajo v vrat maternice in nato poiščejo obarvane ali aktivne bezgavke ter jih odstranijo. Prednost te metode je, da lahko najdemo metastatske bezgavke z majhnimi zasevki(12).

Khoury Collado je s sodelavci pregledal podatke o 266 bolnicah z endometrijskim karcinomom, pri katerih so bile odstranjene varovalne bezgavke. Pozitivne so bile pri 223 bolnicah (84 %). Svetujejo upoštevanje stanja varovalne bezgavke pri določanju obsega limfadenektomije(13).

Pri razširjeni bolezni in slabo diferenciranih karcinomih je potrebno dodatno zdravljenje. Glede na razvrstitev v skupine z različnim tveganjem za ponovitev bolezni se določi nadaljnje zdravljenje z obsevanjem, bodisi z brahiradioterapijo, teleradioterapijo ali s kombinacijo obeh.

V primeru lokalno napredovale ali metastatske bolezni ali histološko agresivnejših vrstah raka (serozni, svetlocelični karcinom) pride v poštev tudi zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in radioterapije.

Trenutno pri zdravljenju endometrijskega karcinoma ne uporabljamo tarčnih zdravil.

Do ponovitve bolezni pride v več kot polovici primerov v prvih dveh letih in v skoraj treh četrtinah primerov v prvih treh letih po zaključenem primernem zdravljenju. Bolezen se lahko ponovi lokalno v medenici oziroma nožnici. Najpogostejša mesta oddaljenih zasevkov so v pljučih, abdomnu, paraaortnih ali supraklavikularnih bezgavkah, pa tudi v jetrih, kosteh, možganih ali ingvinalnih bezgavkah. Za zdravljenje se odločamo individualno, glede na mesto in obseg ponovitve bolezni, način primarnega zdravljenja, čas od zaključenega primarnega zdravljenja, patohistološke značilnosti raka in ne nazadnje, glede na stanje zmogljivosti bolnice. Zdravljenje je lahko kirurško, obsevalno, sistemska, hormonska ali kombinacija naštetih metod zdravljenja (10).

Potrebno je še omeniti možnost genetskega svetovanja pri bolnicah, ki zbolijo za rakom endometrija pred 50. letom starosti (Lynchev sindrom, HNPCC), in pri bolnicah s familiarno obremenitvijo z rakom endometrija ali debelega črevesa.

Literatura

1. MacNab W. Endometrial cancer. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*; 2016: 193 – 9.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F e tal. ESMO – ESGO – ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2016; 27: 16 – 41.
3. Cass I. Endometrial cancer 2005 – 2015. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1006 – 26.
4. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health* 2015; 10: 1016.
5. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding, *J Obstet Gynecol Res* 2011; 37: 1423 – 6.
6. Savelli I, Ceccarini M, Ludovisi M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 560 – 66.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5 – 29.
8. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 103 – 4.
9. Abu-Zaid A, Al-Badawi IA. Past, Present and Future Perspectives on the Management of Endometrial Cancer – A Comprehensive Review. *Contemporara Gynecologic Practise* ; Chapter 8: 157 – 171.
10. Burke WM, Orr J, Leitao M e tal. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic Oncology* 2014; 134: 385 -92.
11. Benedetti-Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systemic Pelvic Lymphadenectomy vs. No lymphadenectomy in early stage endometrial cancer: randomised clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707 – 16.
12. Vidal F, Rafii A. Lymph Node Assessment in Endometrial Cancer: Towards Personalized Medicine. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 892465.
13. Khoura-Collado F, Murray MP, Hensley ML e tal. Sentinel Lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional Lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (2): 251 – 4.

Epidemiologija raka materničnega telesa

Vesna Zadnik, Urška Ivanuš

Uvod

Bolnice z rakom endometrija in miometrija se v vseh zdravstvenih statistikah razvrščajo in analizirajo kot enotna skupina – rak materničnega telesa, označena kot C54 po 10. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB10). V to skupino niso vključene bolnice z leiomiosarkomi, pri katerih ob diagnozi obolel del maternice ni bil natančno opredeljen, saj so te uvrščene v skupino C55 po MKB10. Več kot 95 % bolnic iz skupine C54 ima rak endometrija. V tem prispevku, kot tudi v vseh mednarodnih primerjavah, so bolnice z rakom materničnega telesa prikazane kot enotna skupina, brez bolnic z loka- cijsko neopredeljenimi leiomiosarkomi. V epidemioloških prikazih, ki breme raka materničnega telesa in vpliv dejavnikov tveganja podajajo kvalitativno, pa se skupino bolnic z rakom materničnega telesa tipično zoži le na bolnice z rakom endometrija ali celo le na endometrioidne adenokarcinome, ki predstavljajo približno tri četrtine vseh rakov materničnega telesa.

Podatke o incidenci, prevalenci in preživetju bolnikov z rakom v naši državi že od leta 1950 zbira in analizira Register raka Republike Slovenije na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Epidemiološki kazalniki so pomembno izhodišče za ocenjevanje obremenjenosti države z rakom, za načrtovanje in ocenjevanje onkološke primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebni za obvladovanje rakavih bolezni (osebje, medicinska oprema, posteljne zmogljivosti), ter za klinične in epidemiološke raziskave. Umestitev slovenskih podatkov o bremenu raka v širši okvir omogoča redno vklapljanje registrskih podatkov v mednarodne podatkovne zbirke. Za iskanje vzporednic z Evropo smo v tem prispevku uporabili podatke zbirko EUCAN, za primerjavo na svetovni ravni pa zbirko GLOBOCAN.

Breme raka materničnega telesa

Rak materničnega telesa je predvsem bolezen žensk razvitega sveta, kjer se pojavi skoraj dve tretjini vseh novih primerov. Razlike med regijami so tudi

do 20-kratne. V svetu je s 5 % med vsemi raki šesti najpogostejši ženski rak. Ocenjeno je, da je leta 2012 za rakom materničnega telesa zbolelo 320.000 žensk. Najvišje so incidence v severni in vzhodni Evropi ter severni Ameriki; v Afriki in Aziji je bolezen redka. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2012 je bila v Evropi 19,3 zbolelih na 100.000 prebivalk. Slovenija je z vrednostjo 20,8/100.000 malo nad evropskim povprečjem, najvišja je bila incidenca v Makedoniji (39,4/100.000). Razlike v umrljivost so med področji precej manjše – v svetu okrog 5-kratne. Letno zaradi raka materničnega telesa umre 76.000 žensk. V Evropi imajo najvišje starostno standardizirane stopnje umrljivosti v Makedoniji in Luksemburgu, Slovenija je z 3,9 umrlimi na 100.000 prebivalk v evropskem povprečju. V analizi podatkov alpskih držav je imela Slovenija značilno najvišje incidence in umrljivosti za rakom materničnega telesa.

V Sloveniji zavzema rak materničnega telesa s 5,6 % peto mesto po pogostosti in je najpogostejši ginekološki rak. V obdobju 2009–2013 je v Sloveniji povprečno letno za rakom materničnega telesa zbolelo 313 žensk (30,2/100.000), umrlo pa 49 (4,7/100.000). V zadnjih letih se incidenca raka materničnega telesa ne spreminja, medtem ko se je groba stopnja umrljivosti v zadnjih desetih letih znižala za povprečno 2,6 % letno, starostno standardizirana pa za 7,4 %. V dosedanjih analizah geografskih razlik v pojavljanju raka materničnega telesa v Sloveniji ugotavljamo, da pri nas ni območij, kjer bi imele prebivalke večje tveganje bolezni. Ob koncu leta 2013 je med nami živelo 4345 bolnic, ki jim je bila kadarkoli v življenju postavljena diagnoza raka materničnega telesa, 295 jih je zbolelo v zadnjem letu, 991 pa v zadnjih petih letih.

Značilnosti bolnic in bolezni

Za rakom materničnega telesa zbolevalo starejše ženske. Bolezen je najpogostejša med 60. in 65. letom starosti, pred 50. letom zbolijo manj kot deset odstotkov bolnic. Ker je eden prvih simptomov bolezni krvavitev iz nožnice pri postmenopavzalnih ženskah, ima približno tri četrtine bolnic bolezen odkrito v omejenem stadiju. Deleži posameznih stadijev so v zadnjih desetih letih enaki, pri približno 2 % bolnic stadij ob diagnozi ni določen.

Med bolnicami, ki so med leti 2009–2013 zbolele v Sloveniji za rakom maternice, jih je bilo 1568 razvrščenih v skupino rak materničnega telesa (C54), dodatnih 33 jih je imelo na neopredeljenem delu maternice leiomijsarkom. 98 % bolnic iz skupine C54 je imelo raka endometrija, med njimi

80 % endometrioidni adenokarcinom, 6 % adenokarcinom s ploščatocelično metaplazijo in 3,5 % neopredeljen adenokarcinom. Ostale histološke vrste so se pojavile pri manj kot enem odstotku bolnic. Med umrlimi opazamo sorazmerno večji delež bolnic z ne-endometrioidnimi adenokarcinomi, saj je narava teh tumorjev večinoma bolj agresivna.

Preživetje

Preživetje bolnic z rakom materničnega telesa se v zadnjih 20 letih ni bistveno spreminjalo, pet in več let po diagnozi preživi okrog 80 % bolnic. Petletno relativno preživetje bolnic zbolelih v letih 2008–2012 je bilo tako 82 %. Sorazmerno dobra preživetja bolnic z rakom materničnega telesa so v prvi vrsti posledica zgodnjega odkrivanja bolezni, saj so imele bolnice zbolele med leti 2001 in 2005 v razsejanem stadiju le 34 % petletno relativno preživetje, če so imele ob diagnozi regionalno razširjeno bolezen, 54 %, če je bil tumor omejen le na endometrij, pa 95 %. Preživetja bolnic z rakom materničnega telesa po stadijih se s časom niso bistveno spreminjala. Napovedni dejavnik je tudi starost, saj je petletno relativno preživetje mlajših od 50 let 91 %, starejših od 75 let pa 47 %.

Izsledki študije EURO CARE-5 kažejo, da je bilo v Evropi povprečno starostno standardizirano relativno petletno preživetje bolnic z rakom materničnega telesa v obdobju 2000–2007 77,6 %, v Sloveniji pa 80,4 %. Največje preživetje je bilo 85,2 %, in sicer na Švedskem.

Nevarnostni dejavniki

Po Bokhmanu razvrščamo bolnice z endometrioidnimi adenokarcinomi v skupino tip I, medtem ko preostale tumorje z redkimi histologijami poimenujemo tip II. Tumorji tipa I so hormonsko odvisni in se pojavijo pri pre- in perimenopavznih ženskah, za razliko od tumorjev tipa II, ki so hormonsko neodvisni in se tipično pojavljajo po menopavzi ali pa kot izvenčrevesna oblika nepolipoznega dednega raka debelega črevesa. Približno 5 % vseh rakov materničnega telesa je dednega izvora.

Večina nevarnostnih dejavnikov endometrioidnimi karcinomov tipa I je povezanih z ženskimi spolnimi hormoni, predvsem z razmerjem med estrogeni in progesteronom. Bolj so ogrožene ženske, ki so dobile prvo menstruacijo mlade in jo izgubile pozno, po 50. letu starosti. Bolj so ogrožene tudi tiste, ki ne morejo zanositi, tiste, ki niso nikoli rodile, in ženske s čezmerno telesno težo. Debelost je nevarnostni dejavnik zaradi v maščevju nastajajočih

estrogenov – ocenjujejo, da naj bi imela pomembno vlogo kar pri 40 % vseh endometrijskih karcinomov. Ogroženost večja tudi hrana, v kateri je preveč maščob. O večji ogroženosti žensk, ki imajo poleg prevelike telesne teže še sladkorno bolezen, znanstveniki še niso sprejeli dokončnega zaključka.

Med eksogenimi estrogeni večajo tveganje vsi estrogenski preparati, preparati s kombinacijo estrogen-progesteron pa naj bi tveganje nasprotno celo zniževali. Nevarnost raka materničnega telesa večja tudi zdravilo tamoksifen, ki se že dolgo uspešno uporablja za zdravljenje raka dojke. Njegov zdravilni učinek je seveda toliko večji, da ga bolnicam z rakom dojke vseeno priporočajo.

Zaključek

V primarni preventivi raka materničnega telesa so pomembne vse aktivnosti s katerimi znižujemo izpostavljenost estrogenom. Bolj premišljena raba hormonske nadomestne terapije je pri nas in drugod v razvitem svetu v zadnjih dveh desetletjih ustavila trend rasti pojavljanja raka materničnega telesa. Za zmanjšanje ogroženosti svetujemo tudi vzdrževanje normalne telesne teže, pravilno prehrano, telesno dejavnost in zdravljenje morebitne sladkorne bolezni.

Za pravočasno odkritje in zdravljenje bolezni je pomembno, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog. Pri bolnicah, ki so za endometrijskim karcinomom zbolele pred 50. letom, ali pa imajo poleg raka materničnega telesa še kakšnega raka, povezanega z nepolipoznim dednim rakom debelega črevesa (debelo črevo, jajčnik, želodec), je indicirana obravnava v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Reference

1. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-7.
2. Cook LS, Weiss NS, Doherty JA, Chen C. Endometrial Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JA, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2006; pp. 1027-43.
3. EURO CARE Group. Milano: EURO CARE Group; 2013. [Citirano 2016 Avg 26]. Dosegljivo na: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>

4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. In. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-403.
6. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–74.
7. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387: 1094-108.
8. Oberaigner W, Vittadello F, eds. Cancer Mapping in Alpine Regions 2001-2005. Innsbruck: Cancer Registry of Tyrol; 2010.
9. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T et al. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1991-2005. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka RS, 2009.
10. Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
11. Zadnik V, Krajc M. Epidemiological trends of hormone-related cancers in Slovenia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67: 83-92
12. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010. [Citirano 2016 Avg 26]. Dosegljivo na: www.slora.si

Ultrazvočna preiskava pri odkrivanju in zdravljenju raka na maternični sluznici

*Katja Jakopič, Špela Smrkolj, Borut Kobal,
Špela Bricl, Maja Krajec*

Uvod

Ultrazvok se ni izkazal kot dovolj natančna metoda za odkrivanje zgodnjega raka na maternični sluznici(1). Pomemben je pri obravnavi nepravilnih krvavitev in odločanju za nadaljno diagnostiko in terapijo. V prispevku povzemamo svetovna priporočila in naše izsledke o obravnavi bolnic glede na ultrazvočno sliko.

Pri bolnicah s histološko potrjenim rakom na maternični sluznici slikovne metode (MRI in transvaginalni ultrazvok usposobljenega ultrazvočista) z oceno širjenja v miometriji in stromo materničnega vratu pomagajo razvrstiti pacientke v različne skupine tveganja, kar spremeni kirurški *staging* in potrebo po limfadenektomiji.

Razprava

Ultrazvok endometrija pri obravnavi pacientk z nepravilnimi ali pomenopavzalnimi krvavitvami

Raziskave so pokazale, da ultrazvočna preiskava ni ustrezna metoda za presejanje raka na maternični sluznici(1). Lahko pa pomaga pri odločanju za nadaljnjo invazivno diagnostiko.

Pri premenopavzalnih bolnicah z nepravilnimi krvavitvami je ultrazvočna ocena maternice pomembna za odkrivanje morebitnih vzrokov. Za odločanje o morebitnih invazivnih postopkih zaradi sprememb na maternični sluznici je potrebno sledenje debeline sluznice po zaključeni menstruaciji ali zdravljenju s hormonsko terapijo. Pri ultrazvočno zadebeljenem endometriju je kljub zdravljenju z gestageni in vztrajanju ali ponavljanju težav potrebna invazivna diagnostika (frakcionirana abrazija, ambulantna ali operativna histeroskopija) za izključitev malignih vzrokov.

Pri pomenopavzalnih bolnicah je poglavitna težava, ob katerih ukrepamo, vaginalna krvavitev, čeprav pri takih pacientkah najdemo karcinom endometrija le v 10–15 % (3). Če je sluznica tanjša kot 5 mm, je verjetnost za raka na maternični sluznici 0,1 % (1, 5). Takojšnje ukrepanje pri takih bolnicah ni potrebno, vseeno pa jih je potrebno opozoriti, naj se vrnejo v primeru ponovne krvavitve. Obstaja oblika endometrijskega karcinoma (zlasti pri mucinoznem tipu raka endometrija), ki se zelo zgodaj začne širiti v miometrij in ultrazvočno ter celo histeroskopsko daje vtis tanke sluznice (MELF – muticistični fragmentirani elongirani vzorec širjenja raka endometrija) (4).

Pri asimptomatskih ženskah z naključno odkritimi spremembami na maternični sluznici se kot meja, kjer je smiselno ukrepati, omenja debelina sluznice 11 mm in več (1, 2, 3). Pri tem je potrebno upoštevati tudi prisotnost/odsotnost dejavnikov tveganja in zanesljivost ultrazvočne preiskave. Možno je tudi sledenje z ultrazvokom in ukrepanje v primeru rasti ali krvavitve, saj lahko za zadebeljeno sluznico zamenjamo tudi npr. submukozne miome.

2014 smo v UKC Ljubljana izvedli prospektivno raziskavo, s katero smo potrdili izsledke svetovnih priporočil in raziskav.

Z ultrazvokom smo pregledali 447 bolnic v pomenopavzi, obravnavanih zaradi sprememb na maternični sluznici. Pri 385 bolnicah (86 %) je bil vzrok obravnave krvavitev (simptomatske bolnice), pri 62 bolnicah (14 %) ultrazvočno ugotovljene spremembe (asimptomatske bolnice). Pri 402 bolnicah je bila diagnoza potrjena s histološko preiskavo.

Histološka preiskava je pokazala maligno patologijo pri 54 (14 %) simptomatskih in treh (5 %) asimptomatskih bolnicah. 329 (86 %) simptomatskih in 54 (95 %) asimptomatskih bolnic pa je imelo končni histološki izvid benigni. Rezultati histološke preiskave so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1. Pojavnost karcinoma endometrija pri simptomatskih in asimptomatskih bolnicah v pomenopavzi

IZVID	Simptomatske bolnice	Asimptomatske bolnice
benigen	329 (86 %)	54 (95 %)
maligen	54 (14 %)	3 (5 %)

Vseh 21 (100 %) simptomatskih bolnic z debelino endometrija manj kot 5 mm je imelo benignen histološki izvid. Pri debelini endometrija 5 mm in več je imelo 231 (82,5 %) simptomatskih pacientk benignen histološki izvid, 49 (17,5 %) pa malignen.

Asimptomatskih bolnic z debelino endometrija 11 mm ali več je bilo 37, vse so imele benignen histološki izvid.

Analizirali smo povezanost histološkega izvida (benigno/maligno) z debelino endometrija in pojavom simptomov. Pri simptomatskih bolnicah je bil endometrijski debel 11 mm ali več v 84 %, če je bil izvid malignen, če je bil izvid benignen pa in v 44 %. Tako smo izračunali, da imajo ženske z endometrijem 11 mm in več 6,66-krat večjo verjetnost za malignen izvid, kot ženske s tanjšim endometrijem.

Ultrazvok pri obravnavi pacientk s histološko potrjenim rakom na maternični sluznici

Pri pacientkah s potrjenim rakom maternične sluznice je za prognozo pomembna histološka ocena (tip I ali tip II) in razširjenost bolezni. Pri pacientkah z nizkim in zmernim tveganjem po ESGO- ESTRO- ESMO smernicah (endometrioidni karcinom G1 in G2, brez limfovaskularne invazije, invazija v miometrijski do 50 ali več kot 50 %, a omejena na maternico) je verjetnost metastaziranja v bezgavke pod 1 % in limfadenektomija ni potrebna, saj nima terapevtskega učinka.

Ker limfovaskularne invazije iz vzorcev tkiva ob abraziji in histeroskopiji pogosto ni mogoče določiti, priporoča klinika Mayo(6) naslednje kriterije za izbor pacientk brez limfadenektomije ali samo z biopsijo varovalne bezgavke:

- karcinom endometrija tip I (G1 ali G2 endometrioidni karcinom),
- manj kot 50 % invazije v miometrijski,
- tumor manjši kot 2 cm.

Naše smernice v nastajanju trenutno priporočajo za razvrstitev v skupine tveganja za širjenje bolezni izven maternice upoštevanje histološkega gradusa (endometrioidni karcinom G1 in G2) ter oceno globine invazije v miometrijski s slikovnimi preiskavami (MRI ali transvaginalni ultrazvok usposobljenega ultrazvočista).

Težavo pri izbiri pacientk za opustitev limfadenektomije predstavlja možnost *upgradinga* (v 20 % prihaja do odstopanj prvega z dokončnim histološkim

izvidom)(7) in *upstaginga* (možnost podcenjenosti razširjenosti bolezni s slikovnimi preiskavami). Ena izmed možnosti je biopsija varovalne bezgavke(11).

Za predoperativno oceno razširjenosti bolezni v miometriju je nekoliko zanesljivejša magnetna resonanca, vendar tudi ultrazvočna preiskava dosega primerljivo natančnost(8, 10). Ultrazvočna ocena globine invazije v miometriju ima 68–93 % senzitivnost in 82 % specifičnost(7). Ocenjuje se lahko tudi prizadetost strome materničnega vratu (54–93 % senzitivnost, 85–99 % specifičnost)(7), širjenje v pelvične bezgavke, na serozo maternice in peritonej, sosednje organe in adneksa ter v bezgavke ob velikih žilah v trebuhu. Ultrazvočna preiskava je v našem prostoru dostopnejša in cenejša, potrebni pa so visoko zmogljivi aparati ter ustrezna usposobljenost in izkušnost ultrazvočista. V teku so številne raziskave napovednih modelov in vključitve 3D ultrazvoka(10), vendar se je kot najbolj natančna do sedaj izkazala subjektivna ocena izkušenega ultrazvočista(9).

Za zanesljivo opustitev limfadenektomije pri določenih pacientkah oziroma umestitev biopsije varovalne bezgavke pri karcinomu endometrija bodo potrebne nadaljnje klinične raziskave.

V UKC Ljubljana že poteka raziskava o ultrazvočnem ocenjevanju razširjenosti raka endometrija. Do sedaj je bilo vključenih 20 pacientk. V 9 (45 %) primerih je šlo po oceni prvega histološkega vzorca za visoko rizični rak (tip II), pri ostalih (55 %) za nizko rizični rak (tip I). Pri 2 (10 %) pacientkah je bila dokončna histološka ocena drugačna kot prva, pri obeh je šlo za *downgrading* (dokončni izvid je namesto karcinoma endometrija tip II pokazal tip I). Pri 17 (85 %) pacientkah smo pravilno napovedali globino invazije v miometriju, pri 2 pacientkah je bila globina invazije manjša (*downstaging*) in pri 1 višja (*upstaging*) od napovedane. 7 (35 %) pacientk je imelo prizadete odstranjene bezgavke, kar smo z ultrazvokom napovedali le v 1 primeru. Pri 6/7 pacientkah je šlo za rak tipa II, le ena pacientka z rakom tipa I (endometrioidni adenokarcinom G2) je imela pozitivno bezgavko, vendar je šlo za 5 cm velik tumor z invazijo v več kot polovico miometrija, kar smo z ultrazvokom tudi ustrezno predvideli.

Zaključek

Ultrazvočne preiskave niso metoda presejanja za zgodnejše odkrivanje raka na maternični sluznici.

Pri pacientkah s krvavitvijo v pomenopavzi je pri debelini endometrija pod 5 mm verjetnost za raka na maternični sluznici zelo majhna. Pri pacientkah s krvavitvijo iz maternice (izključeni drugi vzroki krvavitvev ali nejasen vzrok krvavitve) in debelino endometrija nad 5 mm je potrebna biopsija endometrija. Pacientke z zadebeljeno sluznico 11 mm in več imajo 6,6-krat višje tveganje za raka na maternični sluznici.

Pri obravnavi asimptomatskih pacientk z naključno odkritimi spremembami na sluznici je pri odločanju o nadaljnjem ukrepanju pomembna ocena dejavnikov tveganja in zanesljivosti ultrazvočne preiskave (slaba vidljivost, druga patologija, kvaliteta aparata, itd.). Možno je sledenje z ultrazvokom in ukrepanje ob rasti ali pojavu simptomov.

Ultrazvočna preiskava postaja pomemben del obravnave bolnic z rakom na maternični sluznici za določitev obsežnosti operacije in boljšo predoperativno oceno. Potreben je visoko zmogljiv ultrazvočni aparat ter ustrezno usposobljen in izkušen preiskovalec – s posebno izobrazbo za ultrazvočne preiskave pri onkoloških bolnicah in izkušnjami na tem področju.

Literatura:

1. SOGC Clinical Practice Guideline. Asymptomatic Endometrial Thickening. October 2010
2. Smith-Bindman R., Weiss E. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *ISUOG* 2004; 24: 558–565.
3. Breijer M. C., Timmermans A. et al. Diagnostic Strategies for Postmenopausal Bleeding. 2010.
4. Stewart CJ1, Little L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology*. 2009 Jul;55(1):91-101.
5. Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2002;81(9):799–816.
6. Michael R. Milam et al. Nodal Metastasis Risk in Endometrioid Endometrial Cancer *Obstet Gynecol*. 2012 Feb; 119(2 Pt 1): 286–292.

7. Fischerová D. Endometrial cancer - preoperative identification of low and high risk endometrial cancer (a review of the most recent ultrasound studies). *Ceska Gynekol.* 2014 Dec;79(6):456-65. Review. Czech.
8. Antonsen SL et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):300-8.
9. Alcazar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, Jurado M. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol.* 2015 Jul;26(3):201-7
10. Ingfrid S. Haldorsen and Helga B. Salvesen. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep.* 2016; 18: 25
11. Abu- Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: A modern approach in surgical staging. *J Natl Canc Net* 2014; 12: 288-297

Slikovna diagnostika raka materničnega telesa

Maja Mušič

Globina invazije je poleg patohistoloških značilnosti tumorja najbolj pomemben prognostičen faktor pri bolnicah z rakom materničnega telesa. Po smernicah Evropskega združenja za urogenitalno radiologijo iz leta 2009 je MR preiskava najbolj primerna radiološka metoda za predoperativno oceno globine invazije. Na podlagi podatkov o globini invazije in patohistoloških značilnostih tumorja se lahko odločimo o najbolj primernem načinu operacije in zdravljenja. S preiskavo dobimo tudi ostale pomembne informacije, kot so: velikost maternice in tumorja, pridružene spremembe jajčnikov in eventualna prisotnost proste tekočine.

Preiskava z MR se izvaja s površinsko tuljavo, z majhnim preiskovalnim poljem, velikosti 20–25 cm, rezi debeline < 4 mm. Bolnice naj imajo delno poln sečni mehur, pred preiskavo prejmejo i.v. spazmolitik.

Za oceno globine invazije sta potrebni najmanj dve T2 poudarjeni sekvenci, ki morata biti pravokotni na dolgo in kratko os materničnega telesa. Kadar obstaja sum na vraščanje tumorja v maternični vrat, je potrebno dodati reze, ki so pravokotni na vzdolžno os materničnega vratu. Uporaba i.v. kontrastnega sredstva pomaga razlikovati med tumorjem in ostanki krvi znotraj maternične votline in omogoča natančnejšo oceno globino invazije.

Pridružene benigne bolezni, kot sta adenomioza ali miomi, lahko napačno precenijo globino vraščanja, ki je sicer zanesljiva v več kot 91 %.

Tumorski signal je na T2 poudarjenih sekvencah izo- ali blago hiperintenziven glede na normalen endometrij. Po aplikaciji KS se v primerjavi z miometrijem slabše obarva, najboljša ločljivost za oceno globine vraščanja je vidna 2 minuti po aplikaciji KS. Na difuzijskem slikanju je v področju tumorja vidno področje restrikcije difuzije, ki nam dodatno pomaga opredeliti globino invazije in obseg patoloških sprememb.

Po FIGO klasifikaciji je stadij I omejen na maternično telo, na preiskavi z MR je pri stadiju Ia pri postmenopavzalnih ženskah viden > 3 mm difuzno ali fokalno zadebeljen endometrij. Pomembno je, da je viden ohranjen hipo-

intenziven signal junkcijske cone. Pri stadiju Ib tumor za več kot polovico debeline vrašča v miometrij, signal junkcijske cone je prekinjen. Po aplikaciji KS je vidna neostra razmejitev med tumorsko infiltracijo in miometrijem. Pri stadiju IIa je viden razširjen endocervikalni kanal, v katerem je na nativnih T2 poudarjenih sekvencah viden hiperintenziven oz. nehomogen tumorski signal. Pri stadiju IIb tumorski signal prekinja cervikalno stromo.

Pri stadiju III je vidno preraščanje tumorja preko maternične stene v parametrije, ovarijske ali vagine. Na preiskavi z MR moramo oceniti tudi eventualno prizadetost bezgavk. Kot pri drugih malignih obolenjih v mali medenici tudi tukaj velja, da sama velikost bezgavk ni pomembna. Potrebno je ocenjevati njihovo obliko, ohranjenost skorje in signal v samih bezgavkah.

Ker lahko bolezen direktno prizadene tudi retroperitonealne bezgavke, je v preiskavo potrebno vključiti tudi to področje.

Za oceno oddaljenih zasevkov sta primernejši preiskavi CT ali PET/CT.

Literatura

1. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(1):241-54.
2. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, Oleaga L, Cunha TM, Bergman A, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol*. 2009;19(7):1565-74.

Dedni rak materničnega telesa in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na onkološkem inštitutu ljubljana

Mateja Krajc, Ana Blatnik

Uvod

Z velikim napredkom molekularne genetike v zadnjih dveh desetletjih smo prišli do odkritij genov, ki so lahko povezani z večjo ogroženostjo za raka materničnega telesa. Tako lahko med bolnicami z rakom materničnega telesa s pomočjo genetskih testov najdemo tiste, ki so najverjetneje zbolele zaradi podedovane mutacije na določenem genu.

V 2–3 % primerov se rak materničnega telesa pojavlja v sklopu Lynchevega sindroma (sindrom dednega nepolipoznega raka debelega črevesa in danke), pri približno petih odstotkih bolnic s papilarnim seroznim rakom materničnega telesa pa lahko najdemo patogeno mutacijo v genih, ki niso povezani v Lynchev sindrom(1, 2). Med dednimi sindromi za raka se rak materničnega telesa torej najpogosteje pojavlja v sklopu Lynchevega sindroma. Pri vseh bolnicah z rakom materničnega telesa zato zelo pomembno, da natančno preverimo družinsko anamnezo. Potrebno je preveriti, ali je še kdo v družini po isti družinski veji zbolel za rakom debelega črevesa, danke, jajčnikov, materničnega telesa ali drugimi raki, ki so lahko povezane v sklop Lynchevega sindroma (Tabela 1). Na ta način aktivno iščemo nosilke mutacij ter njim in njihovim svojcem ponudimo genetski posvet, testiranje in posledično preventivne ukrepe, ki so na voljo(3). Obravnava pacientov in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave(4).

Nosilci podedovanih genetskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genetski izvid.

Naše izkušnje in izkušnje drugih držav so pokazale, da ima pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij velik pomen za preprečevanje in zgodnje odkrivanje dednih oblik raka, odvisno od najdene patogene mutacije. Zato je bilo gensko testiranje in svetovanje leta 2008 uvrščeno med redne dejavnosti Onkološkega inštituta Ljubljana.

Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja primerno in kakovostno obravnavo pacientov. Naše strokovno delo na tem področju smo zaokrožili z izdelavo in objavo klinične poti(4). V ambulanti poleg družin, kjer se pojavlja rak dojke in jajčnikov, obravnavamo tudi družine s sumom na Lynchev sindrom, dedni maligni melanom, dedni rak ščitnice, dedne polipoze, Peutz-Jeghers sindrom, Muir-Torre sindrom, Li-Fraumeni sindrom in ostale, redkejša dedna sindrome v smislu raka(5).

Pacienta, ki so visoko ogroženi, spremljamo v naši ustanovi. S tem namenom že od septembra 2010 deluje specialistična ambulanta. Smo ena redkih ustanov, ki pacientom omogoča celovito gensko testiranje in svetovanje, spremljanje (*angl. follow-up*) ter preventivne posege in ne le opravljanje genskega testa.

Rak materničnega telesa in dedni sindromi

Nevarnostni dejavniki raka materničnega telesa vključujejo stanja, pri katerih so opazne zvišane vrednosti estrogena (povzročene zaradi debelosti, sladkorne bolezni, prekomernega vnosa maščob), zgodnja starost ob prvi menstruaciji, ničrodnost, pozna menopavza, starost nad 55 let, raba tamoksifena ter nekateri dedni sindromi v smislu raka, najpogostejši in najpomembnejši je Lynchev sindrom(6, 7).

Večina rakov materničnega telesa nastane zaradi sporadičnih mutacij. Pri približno petih odstotkih bolnic z rakom materničnega telesa pa lahko diagnosticiramo podedovane genetske mutacije. Poznamo več različnih genov, ki, če so mutirani (prisotnost patogenih mutacij), pri posameznikah povečajo ogroženost za raka materničnega telesa ter, odvisno od gena, povečajo ogroženost tudi za nekatere druge rake. Pri teh bolnicah običajno diagnozo postavimo 10–20 let pred siceršnjim pojavljanjem raka materničnega telesa v populaciji(8). Genetsko presejanje je smiselno pri vseh bolnicah z rakom materničnega telesa, še posebej pri tistih, ki so zbolele pred 50. letom starosti.

Lynchev sindrom

Dedni rak materničnega telesa se najpogosteje pojavlja v okviru Lynchevega sindroma, zato je pomembno, da pri vseh bolnicah natančno preverimo družinsko anamnezo (prednostno je potrebno preveriti prisotnost raka debelega črevesa in danke, raka materničnega telesa in raka jajčnikov) in aktivno iskati nosilke mutacij (7–10). V primeru, da dokažemo prisotnost Lynchevega sindroma, obstaja večja verjetnost, da nosilke teh genetskih zbolijo za novim rakom (npr. rakom debelega črevesa in danke ali rakom jajčnikov). Prav tako lahko na podlagi diagnoze Lynchevega sindroma tudi krvnim sorodnikom omogočimo genetsko svetovanje in testiranje ter priporočimo preventivne ukrepe.

Lynchev sindrom, znan tudi kot dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke, se sicer pojavlja tudi pri petih do desetih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa. V teh družinah zasledimo obsežno družinsko anamnezo, saj bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni družinski veji (materi ali očetu), ki so prav tako zboleli za rakom debelega črevesa in/ali raki, povezanimi z Lynchevim sindromom, npr. rak materničnega telesa, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta. Ti bolniki so pogosto mlajši in zboleljajo pred petdesetim letom. Pri Lynchevem sindromu iščemo nosilce mutacij v genih *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (MMR geni - *missmatch repair* oz. popravljanje neujemanja) ali delecijo *EPCAM* gena(3). **Prav rak debelega črevesa in rak materničnega telesa sta najpogostejša raka v sklopu tega dednega sindroma (Tabela 1).**

Tabela 1. Ogroženost za raka glede na mutacijo do 70. leta starosti (3)

Rak	MLH1 ali MLH2		MSH6		PMS2	
	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi
Debelo črevo	52 % – 82 %	44 – 61 let	10 % – 22 %	54 let	15 % – 20 %	61 – 66 let
Maternica	25 % – 60 %	48 – 62 let	16 % – 26 %	55 let	15 %	49 let
Želodec	6 % – 13 %	56 let	≤ 3 %	63 let	+	70 – 78 let
Jajčniki	4 % – 24 %	42,5 let	1 % – 11 %	46 let	+	42 let
Hepatobiliarni trakt	1 % – 4 %	50 – 57 let	NP	NP	+s	NP
Urinarni trakt	1 % – 7 %	54 – 60 let	< 1 %	65 let	+	NP
Tanko črevo	3 % – 6 %	47 – 49 let	NP	54 let	+	59 let
Možgani/CŽS	1 % – 3 %	~ 50 let	NP	NP	+	45 let

Legenda: NP: ni podatkov, +: skupno tveganje za vse rake označene s + je 6 % do 70. leta starosti.

Pomembna je torej družinska anamneza. Na Lynchev sindrom moramo pomisliti vsakič, ko vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa in danke ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom, kjer je eden od treh obolelih sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh, vsaj eden od njih pa je zbolel za rakom pred 50. letom starosti.

Nosilci mutacij genov, ki so odgovorni za Lynchev sindrom, imajo 50 % verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. Pri posameznikih s podedovanimi mutacijami teh genov obstaja do 80 % verjetnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke v povprečni starosti 44 let, do 60 % verjetnost za raka materničnega telesa (zbolevajo v povprečju med 48. in 62. letom starosti) ter do 24 % verjetnost, da bodo zboleli za rakom jajčnikov, in sicer v povprečni starosti 42 do 46 let (Tabela 1)(3). Pri polovici žensk s temi mutacijami bo rak jajčnikov ali materničnega telesa njihov prvi rak(11). Pri ženskah z rakom materničnega telesa, ki so zbolele pred 50. letom starosti in imajo sorodnika v prvem kolenu z rakom povezanim z Lynchevim sindromom, obstaja 43 % verjetnost, da so nosilke mutacij v MMR genih(11, 12). Pri bolnicah z rakom materničnega telesa, ki imajo vsaj še eno sorodnico z isto boleznijo, obstaja 9 % verjetnost, da so same nosilke mutacije v MMR genih(13).

Ker nosilci mutacij zbolevajo 10 do 20 let pred siceršnjim pojavljanjem teh rakov v populaciji, se pri njih redni pregledi pričnejo izvajati prej, kot to velja za splošno populacijo. Običajno jih že po 20. letu starosti pričnemo spremljati s kolonoskopijami, ženske pa napotimo h ginekologu na posvet o možnih preventivnih posegih, poučimo jih tudi o opozorilnih znakih za raka materničnega telesa. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija multidisciplinarne ekipe za onkološko genetsko svetovanje in testiranje(3).

Prednost našega programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom, raka materničnega telesa in jajčnikov pa lahko preprečujemo s pravočasnimi preventivnimi operacijami oziroma v primeru raka materničnega telesa ženske opozorimo na klinične znake, ki zahtevajo pregled pri specialistu ginekologu, v smislu zgodnjega odkrivanja.

Indikacije za napotitev na posvet glede Lynchevega sindroma, v sklopu katerega se lahko pojavlja tudi rak materničnega telesa(5):

- znana mutacija na genih, ki so povezani z Lynchevim sindromom v družini
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa ali danke (RDČD), od teh je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanimi s HNPCC (to pa so kolorektalni rak, **rak materničnega telesa**, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta)
- osebe z RDČD in sorodnikom v prvem kolenu z RDČD in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom, adenom pa pred 40. letom
- osebe z RDČD, zbolele pred 50. letom(3)
- **osebe z rakom materničnega telesa, zbolele pred 50. letom(3)**
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let

Presejanje tumorjev

Ena od možnosti aktivnega iskanja Lynchevega sindroma med bolnicami z epiteljskimi raki materničnega telesa je testiranje tumorjev na mikrosatelitno nestabilnost (MSI) ali imunohistokemično (IHK) testiranje izražanja MMR beljakovin. S pomočjo teh testiranj lahko odkrivamo tiste bolnice, pri katerih obstaja velika verjetnost, da so nosilke zarodnih mutacij v genih, povezanih z Lynchevim sindromom. MMR beljakovine so namreč vpletene v proces popravljanja neujemanja baznih parov in manjših delecij/insercij, ki je ključnega pomena za ohranjanje stabilnosti genoma. Posledično mutacije v MMR genih vodijo v t.i. mikrosatelitno nestabilnost, kjer zaradi pomanjkljivega popravljanja prihaja do razlik v dolžini mikrosatelitnih zaporedij. Mikrosatelitno nestabilnost (MSI) lahko dokazujemo v tumorskem tkivu z molekularno genetskim testom, ki uporablja nabor mononukleotidnih in dinukleotidnih markerjev – tumorje tako ločimo na mikrosatelitno stabilne (MSS), tiste z nizko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-low, MSI-L) in tiste z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high, MSI-H). V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju MMR beljakovin pogosteje uporabljamo imunohistokemična barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. V večini primerov mikrosatelitno nestabilnih tumorjev z izgubo izražanja beljakovin MLH1 in PMS2 gre za posledico sporadične, somatske epimutacije - metilacije promotorka *MLH1*, zato je potrebno pred

nadaljnimi preiskavami izključiti možnost *MLH1* metilacije. Ko rezultati preiskav tumorskega tkiva kažejo na veliko verjetnost zarodne mutacije v MMR genih, opravimo genetsko testiranje na podlagi vzorca krvi. Presejanje kolorektalnih rakov z eno od opisanih metod za izključevanje Lynchevega sindroma je že leta del priporočil za obravnavo vseh bolnikov s to boleznijo(3), a ga žal v Sloveniji rutinsko ne izvajamo. Novejša priporočila poudarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri endometrijskem karcinomu – smiselno bi jih bilo opravljati v vseh primerih endometrijskih karcinomov, saj v primeru, da se osredotočimo zgolj na mlajše bolnice (zbolele pred 50. oz 60. letom), zgrešimo dobršen delež vseh primerov Lynchevega sindroma(14).

Preiskave tumorskega tkiva z IHK metodo opravljajo tudi na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta, lahko jih naroči patolog, onkolog/ginekolog ali genetik, ki obravnava bolnika oz. družino.

Preventivni ukrepi za raka materničnega telesa v primeru dokazane mutacije(3)

Zdravim ženskam, ki so visoko ogrožene za raka materničnega telesa zaradi podedovane genetske okvare, svetujemo preventivno histerektomijo z ovari-ektomijo (v sklopu Lynchevega sindroma) in sicer po zaključku rodne dobe ter glede na starost ob diagnozi raka materničnega telesa v družini. Prav tako ženske opozorimo, naj obiščejo svojega ginekologa ob vsaki neredni krvavitvi iz maternice. Z dokazi podprtega presejanja za raka materničnega telesa zaenkrat še ne poznamo.

Vemo pa, da je bolezen običajno odkrita v zgodnem stadiju, ki je povezan z dobro prognozo, zato trenutno z javno-zdravstvenega vidika še ni dokazano, da bi ciljano populacijsko presejanje s presejalnimi testi, ki jih imamo na voljo (npr. odvzemi vzorcev endometrija ob letnih ginekoloških pregledih), zmanjšalo zbolevnost in izboljšalo preživetje.

Drugi geni, povezani z zvečano ogroženostjo za raka materničnega telesa

Mutacije gena *PTEN* so odgovorne za sindrom *PTEN* povezanih hamartomov (*PHTS – PTEN hamartoma tumor syndrome*), v sklopu katerega se pojavljajo sindrom Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom in sindrom Proteus (*Proteus-like sindrom*). Pri teh sindromih ugotovljamo večje tveganje za rak dojke, endometrija, ščitnice, debelega črevesa, ledvic in kože. Ogrože-

nost za raka materničnega telesa je okoli 10 %, pomembno pa se, kot omenjeno, poveča ogroženost tudi za ostale prej naštete rake(15, 16, 17).

Poleg Lynchevega sindroma in sindromov v sklopu *PTEN* mutacij, kjer opazamo visoko ogroženost za raka materničnega telesa, pa poznamo še druge gene, ki vsaj zmerno zvečajo ogroženost. Med njimi so najbolj pomembni: *BRCA1*, *BRCA2*, *MUTYH*, *TP53*, *POLD1* in *CHEK2* gen(18, 19). Smernic glede spremljanja nosilk s temi mutacijami še ni, saj njihov vpliv na ogroženost še ni natančno definiran. Načeloma je v teh primerih najbolj pomembna družinska anamneza in obravnava v okviru multidisciplinarne ekipe.

Monogeno dedno predispozicijo, ki je povezana z visoko ogroženostjo za raka materničnega telesa, kot že omenjeno, ugotovimo le pri manjšem številu bolnic. K razvoju bolezni pa naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (npr. polimorfizmi posameznih nukleotidov), ki lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake posameznice. Čeprav tudi pred nedavnim zaključene asociacijske raziskave na velikem številu preiskovank (*t.i. GWAS – genome-wide association studies*) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj endometrijskega karcinoma (npr. 13q22.1, 6q22.31, 8q24.21, 15q15.1, 14q32.33) (20), je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena.

Pravni in etični vidik genskega testiranja(21)

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in se zavedajo visoke ogroženosti, je lahko ta informacija zelo obremenjujoča. Spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Pri sorodnikih, kjer genske okvare nismo odkrili, pa velikokrat opazamo občutek krivde.

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo pacienta. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako nihče od testirancev nima pravice zahtevati podatkov o testiranju in izvidih testiranja in nikomur jih niso dolžni posredovati.

Zaključek

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za raka in vedo, da so nosilci genske okvare, lahko lažje in bolj informirano soodločajo pri programu kon-

trol in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genske okvare, opustijo pogoste programe kontrol. V primeru znane mutacije v družini negativen izvid testa lahko predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike.

Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za raka tudi pri teh posameznikih z negativnimi izvidi ostaja in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (presejalni programi DORA, ZORA in SVIT).

Literatura

1. Hampel, et al. Comment on: Screening for Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2007;67:9603.
2. Pennington KP, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma. *Cancer.* 2013 Jan;119(2):332-8.
3. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2016, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
4. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni nepolipozni rak debelega črevesa, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_nepolipozni_rak_debelega_crevesa_in_danke.pdf
5. Onkološki inštitut Ljubljana:Genetsko svetovanje [internet] [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
6. Van den Bosch T1, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;26(2):257-66.
7. Obermair A1, Youlden DR, Young JP, Lindor NM, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2010 Dec 1;127(11):2678-84.
8. Resnick KE1, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):128-34.
9. Kwon JS1, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. *J Clin Oncol.* Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. 2011 Jun 1;29(16):2247-52.

10. Win AK1, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Feb 20;105(4):274-9.
11. A Gayther1 and Paul DP Pharoah. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2010 June ; 20(3): 231–238.
12. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, White KG, Luthra R, Gershenson DM, Broaddus RR. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:5158–5164.
13. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Lindroos A, Kariola R, Järvelä I, Pöyhönen M, Butzow R, Peltomäki P. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary non polyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol.* 2005; 23:4609– 4616.
14. Goodfellow et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study.
15. Brownstein MH, Wolf, M, Bikowski JB. Cowden's disease: A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 41:2393, 1978.
16. Starnik TM, van der veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: A clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 29:222, 1986.
17. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 18(2):400, 2012.
18. Palles et al. Germline mutations in the proof-reading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas.
19. Ring KL1, Bruegl AS2, Allen BA3, Elkin EP3, Singh N3, Hartman AR3, Daniels MS1, Broaddus RR4. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol.* 2016 Jul 22.
20. Cheng et al. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis.
21. Informacijska zbirnica za bolnike, ki so napoteni v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje – Dedni rak dojke in/ali jajčnikov, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana 2016.

Histološka klasifikacija tumorjev materničnega telesa

Barbara Gazić

Uvod

Klasifikacija svetovne zdravstvene organizacije (WHO 2014) deli tumorje materničnega telesa v šest skupin: epitelijske tumorje in njihove predstopnje, mezenhimske tumorje, mešane epitelijske in mezenhimske tumorje, limfoidne in mieloidne tumorje, preostale redkejšje tumorje in sekundarne tumorje.

Večino malignih tumorjev, ki vzniknejo v maternici, tvorijo raki (epitelijski maligni tumorji), nastali v endometriju (tkivo, ki obdaja notranjost maternice).

Rak endometrija

Rak endometrija/endometrijski rak je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu in drugi najpogostejši med ginekološkimi raki v manj razvitih državah, kjer na prvem mestu še vedno ostaja rak materničnega vratu. Ločimo več histoloških tipov endometrijskega karcinoma (EC), ki pa jih glede na klinično-patološke lastnosti lahko razdelimo v dve skupini:

Endometrijski raki tipa I so raki, ki imajo praviloma ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori **endometriodini** rak, endometrijski rak tipa 1 pa je tudi **mucinozni rak**. Rak tipa 1 je posledica dolgotrajne estrogenske stimulacije brez progesteronske oz. progestacijske zavore, nastane iz hiperplazije endometrija oz. endometrijske intraepitelijske neoplazije (EIN), v večini primerov je dobro diferenciran in običajno ga diagnosticiramo v nizkem stadiju bolezni.

Endometrijski raki tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabo prognozo. V to skupino spadajo serozni, **svetlocelični**, **nevroendokrini**, **mešano-celični** ter **nediferencirani** in **dediferencirani** endometrijski raki, mednje pa prištevamo tudi **karcinosarkome**. Raki tipa 2 niso povezani z delovanjem estrogena, vzniknejo v atrofičnem endometriju in so po definiciji visoke stopnje malignosti oz. visokega gradusa.

Histološki tipi

Endometrioidni rak

Endometrioidni rak je najpogostejši endometrijski rak, njegov delež med endometrijskimi raki znaša od 75 % do 80 %. Zaradi pogostosti ga številni imenujejo tudi tipični ali klasični endometrijski rak. Je endometrijski rak tipa I.

Endometrioidni rak lahko tvori žleze, papilarne strukture z žlezami, lahko pa raste tudi solidno. Tumorske celice so običajno kolumnarne in imajo apikalno skupen pas citoplazme, zato imajo notranje površine žlez praviloma gladko konturo. Jedrna atipija je blaga ali zmerna, jedrne značilnosti tumorskih celic pa praviloma ne dosegajo stopnje atipije, ki je značilna za slabo diferencirane rake tipa 2. Razlikovanje med dobro diferenciranim endometrioidnim rakom in atipično hiperplazijo endometrija/EIN je lahko zahtevno, kriteriji, ki govorijo v prid raku, pa so stromalna invazija (področja tesno prilegajočih se žlez, brez vmesne strome), dezmodoplastična stromalna reakcija ali papilarna arhitektura.

Endometrioidni karcinom ima tri histološke različice, *viloglandularni* (papilarni) tip, *sekretorni* tip (do 2 %) in *endometrioidni karcinom s ploščatocelično diferenciacijo* (10–25 %). Za viloglandularni tip so značilne ozke, dolge papile, obdane s kolumnarnim epitelijem, ki je minimalno stratificiran, jedrni pleomorfizem je blag. Pomembno je, da viloglandularni tip endometrioidnega karcinoma razlikujemo od seroznega karcinoma endometrija, ki pogosto raste papilarno, zanj pa je značilen izrazit jedrni pleomorfizem. Viloglandularni tip se le minimalno vrašča v miometrij, zato ga diagnosticiramo v zgodnjem stadiju bolezni in ima načeloma boljšo prognozo kot običajni endometrioidni karcinom. Sekretorni tip endometrioidnega karcinoma je zelo redek (do 2 %). Dobro diferencirane žleze tumorja so morfološko podobne sekretorni fazi endometrija, z izrazito vakuolizirano citoplazmo. Jedrna atipija je minimalna. Pogosti sta ploščatocelična in tubarna metaplazija. Tudi bolnice s sekretornim tipom endometrioidnega raka imajo zelo dobro prognozo. Sekretorni tip moramo razlikovati od svetloceličnega raka endometrija, ki ima izrazit jedrni pleomorfizem in poteka agresivno. Endometrioidni rak s ploščatocelično diferenciacijo prepoznamo po keratinskih biserih, medceličnih mostičkih ali morulah, ki jih tvorijo podolgovate tumorske celice z izrazito eozinofilno citoplazmo.

Bolnice z endometrioidnim rakom imajo praviloma ugodno prognozo, 5-letno preživetje bolnic z dobro diferenciranim karcinomom je 89 % (gradus 1), 5-letno preživetje bolnic s slabše diferenciranimi tumorji pa 73 % (gradus 2) oz. 61 % (gradus 3).

Najpogostejše somatske mutacije ali inaktivacije vključujejo gene PTEN (več kot 50 %), PIK3CA (30 %), PIK3R1 (20–43 %), ARID1A (40 %), KRAS (20–26 %), po podatkih iz literature pa tudi TP53 (30 % gradus 3 endometrioidnih rakov). Približno 35 % endometrioidnih rakov je povezanih z mikrosatelitno nestabilnostjo. V primeru sporadičnih tumorjev je mikrosatelitna nestabilnost največkrat posledica inaktivacije popravljalnega poroteina MLH1 zaradi hipermetilacije, medtem ko je vzrok v primeru hereditarnega sindroma nepolipoznega kolorektalnega raka (HNPCC) oz. sindroma Lynch zarodna mutacija gena in posledična okvara enega od proteinov, ki sodelujejo pri popravljanju DNK (MMRP).

Mucinozni rak

Je endometrioidni rak z več kot 50 % mucinozne komponente. Mucinozni rak je dokaj redek (1–9 %) in ima, glede na sicer malo številne podatke iz literature, podobno prognozo kot običajni endometrioidni karcinom. Tudi endometrioidni rak pogosto vsebuje manjša mucinozna področja in z mucinoznim rakom tvorita del celotnega spektra iste entitete. Neoplastične žleze, ki pogosto tvorijo papilarne strukture, so obdane s kolumnarnimi celicami, ki ustvarjajo sluz in lahko spominjajo na endocervikalni ali gastrointestinalni epitelij. Večkrat so žleze cistično dilatirane, z obilico sluzi intraluminalno. Jedrna atipija je blaga, mitoze pa maloštevilne.

Včasih je razlikovanje med endocervikalnim in dobro diferenciranim rakom endometrija lahko težavno. Ekspresija estrogenskih receptorjev (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) govorita v prid endometrijskemu, negativni ER in PR ter difuzno pozitivna reakcija na p16 pa v prid endocervikalnemu izvoru tumorja.

Najpogostejše mutacije v mucinoznem raku so mutacije v genu KRAS.

Serozni rak

WHO klasifikacija (2014) poleg seroznega raka vključuje tudi **serozni intraepitelijski rak** (SEIC), ki je neposredni prekurzor endometrijskega seroznega raka, vendar pa se tudi v primerih brez jasne invazije v stromo skupki tumor-

skih celic lahko odluščijo s površine in zasevajo izven maternice. SEIC največkrat vznikne na površini polipa ali v atrofičnem endometriju.

Serozni rak običajno tvori kompleksne papile, lahko raste povsem solidno ali pa tvori žleze oz. žlezam podobne strukture. Jedra tumorskih celic so velika, nepravilno oblikovana, hiperkromna, s prominentnimi nukleoli in pičlo citoplazmo. Luminalna površina žlez je nazobčana, zvijugana. Prisotne so številne mitoze. Za serozni rak sta značilni aberantna ekspresija p53 in visoka proliferacijska aktivnost, ki jo imunohistokemično prikazemo z MIB-1.

V posameznih primerih težko razlikujemo med SEIC in minimalno invazivnim seroznim rakom. V takšnih primerih tumor opredelimo kot »minimalni serozni rak materničnega telesa«.

Serozni rak endometrija je relativno redek, tvori 5–10 % vseh endometrijskih rakov. Je zelo agresiven tumor, običajno pa ga diagnosticiramo v stadiju II ali III, ko tumor prerašča že več kot polovico debeline miometrija, prisotna pa je tudi invazija krvnih žil. Serozni rak endometrija se pogosto širi po peritoneju, podobno kot serozni rak jajčnika. Serozni rak je prototip endometrijskih rakov tipa II. Prognoza bolnic s seroznim rakom endometrija je slaba, 5-letno preživetje je 25–35 %, 10-letno pa 14 %.

Najpogostejše somatske mutacije so prisotne v genih TP53 (80–90 %), PIK3CA (24–40 %), FBXW7 (20–30 %) in PPP2R1A (18–28 %). Najnovejše raziskave pa so pokazale, da so zarodne mutacije BRCA1/2 lahko povezane tudi z razvojem seroznega raka endometrija.

Svetlocelični rak

Svetlocelični rak endometrija tvori 1–2 % endometrijskih rakov in ima podobno slabo prognozo kot serozni rak, 5-letno preživetje je 35 %, in sicer ne glede na stadij bolezni. Tumor se značilno pojavlja skoraj izključno v postmenopavzalnem obdobju in vznikne v atrofičnem endometriju ali polipu. Lahko tvori papile, žleze, tubulocistične strukture ali pa raste solidno. Celice so svetle, kubične ali v obliki zakovice (*angl. hobnail*). Zaradi obilice glikogena v citoplazmi, je ta največkrat svetla, lahko pa je tudi eozinofilna. Jedra so velika, pleomorfna, prisotne so tudi večjdrne celice. Mitoze so pogosto, vendar ne vedno, številne. V kar dveh tretjinah tumorjev so prisotne izrazito eozinofilne, ekstracelularne globule. Svetlocelični raki so običajno ER in PR negativni, p53 ni mutiran, MIB-1 pa je vsaj 25–30 %.

Somatske mutacije so prisotne v genih PTEN in TP53 (30–40 %), PIK3CA (20 %) ter KRAS (10–15 %). Približno 25 % svetloceličnih karcinomov ima izgubo ekspresije proteina ARID1A, vendar brez mutacij v genu ARID1A.

Nevroendokrini rak

Nevroendokrine neoplazme endometrija delimo na nizkomaligne nevroendokrine tumorje (karcinoid), ki so izjemno redki, in visokomaligne nevroendokrine rake, ki so lahko drobnocelični (SCNEC) ali velikocelični (LCNEC). Diagnozo moramo potrditi s pomočjo imunohistokemičnih preiskav na nevroendokrine označevalce (Kromogranin, Sinaptofizin, CD56 in PGP9.5). Za potrditev diagnoze mora biti pozitiven vsaj eden od naštetih markerjev, v več kot 10 % tumorskih celic. SCNEC je morfološko podoben drobnoceličnemu raku pljuč in tvorijo g slabše kohezivne ovalne celice z močno kondenziranim kromatinom in povsem pičlo citoplazmo. Številne so mitoze in apoptoze, prisotna je nekroza. LCNEC prepoznamo po urejanju tumorskih celic v dobro omejena gnezda, trabekule ali tračke s palisadenjem na periferiji. Tumorske celice so velike, poligonalne, imajo vezikularna ali hiperkromna jedra in prominentne nukleole. Prisotne so številne mitoze in geografske nekroze. Tudi nevroendokrini raki endometrija so agresivni tumorji in imajo praviloma slabo prognozo.

Mešani rak

Mešani raki vsebujejo dva ali več različnih histoloških tipov endometrijskega raka, ki jih identificiramo že na podlagi hematoksilin-eozinskega (HE) preparata. Vsaj eden od podtipov mora biti tumor tipa II, druga komponenta pa mora tvoriti vsaj 5 % tumorja. Najpogostejša je kombinacija endometrioidnega in seroznega raka. Vse podtipe moramo navesti tudi v histološkem izvidu, četudi je njihov delež nižji od 5 %. Če je agresivna varianta raka prisotna le v biopsijskem vzorcu, ne pa v vzorcih po histrektomiji, opredelimo agresivnost tumorja glede na slabšo/bolj agresivno komponento.

Imunohistokemične preiskave na PTEN, p53 in p16 nam lahko pomagajo pri razlikovanju med endometrioidnim in seroznim rakom. Serozni rak ima aberantno ekspresijo p53, je difuzno močno pozitiven na p16, večinoma tudi na PTEN. Endometrioidni rak pa ima ravno nasprotno ohranjeno normalno ekspresijo p53, je le fokalno pozitiven na p16 in v večini primerov PTEN negativen.

Nediferenciran in dediferenciran rak

Nediferenciran rak je malignen epiteljski tumor brez jasne diferenciacije tumorskih celic in je lahko imunohistokemično pozitiven na epiteljske označevalce le fokalno. Dediferenciran rak je rak, ki ga tvorita nediferencirana komponenta in endometrioidni rak gradus 1 ali gradus 2. Nediferencirani raki endometrija so redki tumorji in so lahko povezani z Lynchevim sindromom. Nediferenciran rak tvorijo drobne do srednje velike, dokaj unimorfne celice, ki so slabo kohezivne in morfološko spominjajo na limfom, SCNEC ali endometrijski stromalni sarkom visokega gradusa. Celice ne tvorijo žlez, kromatin je močno kondenziran, prisotne so številne mitoze. Stroma je v večini primerov pičla, redko pa je prisoten miksoidni matriks.

Nediferenciran rak je zelo agresiven, večina bolnic bolezní podleže.

Le posamezne celice so pozitivne na epiteljske označevalce, predvsem CK18 in EMA, reakcije na širokospektralne keratine, ER, PR in neuroendokrine označevalce pa so praviloma negativne.

Približno polovica nediferenciranih karcinomov je povezanih z mikrosatelitno nestabilnostjo, predvsem metilacijo promotorka MLH1 in izgubo ekspresije MLH1 in PMS2.

Karcinosarkom

Čprav je karcinosarkom (maligni mešani Müllerjev tumor – MMT) v zadnji WHO klasifikaciji (2014) še vedno klasificiran kot mešani epiteljski in mezenhimski tumor, je v osnovi epiteljski tumor, v katerem je prišlo do sarkomske metaplastije. Je pravzaprav metaplastični rak, v katerem se prepletata visoko maligna karcinomska in sarkomska komponenta, obe pa izvirata iz iste prvotne epiteljske tumorske celice. Karcinomska komponento najpogosteje tvorita endometrioidni ali serozni rak. Sarkomska komponenta je največkrat visoko maligni sarkom nespecifičnega tipa, lahko pa vsebuje homologne elemente (leiomiosarkom, stromalni sarkom) ali heterologne elemente (rabdiosarkom, hondrosarkom, osteosarkom). Tudi karcinosarkomi so raki tipa 2, ki potekajo agresivno in imajo slabo prognozo. Prisotnost heterolognih elementov je statistično značilno negativen prognostični dejavnik pri bolnicah v bolezenskem stadiju I, pri čemer imajo najslabšo prognozo bolnice z rabdiosarkomsko heterologno komponento.

Najpogostejše so mutacije TP53, 50 % tumorjev pa ima tudi mutacije signalnih poti PI3K/AKT in/ali RAS/RAF.

Histološki gradus

Endometrioidne in mucinozne rake gradiramo po sistemu FIGO, ki upošteva arhitekturne lastnosti tumorja:

- Gradus 1: 5 % ali manj solidnih področij
- Gradus 2: 6 % do 50 % solidnih področij
- Gradus 3: več kot 50 % solidnih področij

Pri gradiranju ne upoštevamo ploščatocelične komponente, zgolj žlezno. Če je jedrna atipija izrazitejša od pričakovane glede na arhitekturni gradus, zvišamo gradus tumorja za 1. Če se gradus tumorja, ki je bil določen na podlagi predoperativne biopsije razlikuje od gradusa, ki je bil določen na podlagi pregleda vzorcev po histerektomiji, upoštevamo slednjega kot dokončni gradus tumorja.

Rakov tipa II oz. seroznega, svetloceličnega, nevroendokrinega, nediferenciranega raka in karcinosarkoma ne gradiramo, ker so po definiciji tumorji visokega gradusa.

V primeru karcinosarkoma mora patolog v izvidu navesti delež karcinomske in delež sarkomske komponente ter označiti ali so prisotni homologni in/ali heterologni elementi v sarkomski komponenti.

Invazija v miometrij

Globino invazije merimo od endometrijske meje navzdol, do mesta najglobljega vraščanja v miometrij. Včasih je merjenje globine invazije v miometrij lahko precej težavno zaradi neravne endometrijske meje, polipoidne tumorske rasti, intramuralnih leiomiomov ali adenomioze. Globoka invazija v miometrij je negativni napovedni dejavnik preživetja bolnic z endometrijskim rakom in neodvisni napovedni dejavnik hematogenega razsoja, zato pomembno vpliva na izbiro dopolnilnega zdravljenja.

Oddaljenost tumorja od serozne površine maternice in delež debeline miometrija, ki je infiltriran s tumorjem, pa sta neodvisna napovedna dejavnika prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah.

Limfovaskularna invazija

Limfovaskularna invazija je napovedni dejavnik poteka bolezni in prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah, ne vpliva pa na stadij bolezni. Limfovaskularna

kularno invazijo moramo razlikovati od psevdoinvazije, ki je pogosta zlasti v vzorcih laparoskopske histerektomije zaradi tehnike operativnega posega.

Sinhroni endometrijski in ovarijski rak

Neredko najdemo endometrijski rak, navadno endometrioidni, sočasno v maternici in jajčniku. Čeprav na podlagi histološke slike največkrat ni možno ugotoviti, ali gre za zasevek raka maternice v jajčnik, zasevek raka jajčnika v maternico ali za sinhroni rak jajčnika in maternice, pa je podatek pomemben, saj vpliva tako na izbiro dodatnega zdravljenja kot na prognozo bolnice. V prid sinhronemu raku govori majhen endometrijski rak, ki je minimalno invaziven, ob njem pa je obsežen rak jajčnika. Primarni endometrijski rak, ki je zaseval v jajčnik, je verjetnejši, kadar sta prisotni obsežna invazija miometrija in limfovaskularna invazija, v jajčniku pa multipli tumorji, manjši od 5 cm. Medtem ko endometrijski raki neredko zasevajo v jajčnik, pa rak jajčnika le izjemoma zaseva v endometrij oz. maternico.

Literatura:

1. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH et al. Tumors of the uterine corpus. In WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition, 2014, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH eds.
2. Mc Cluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF et al. Data Set for reporting of endometrial carcinomas: Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. International Journal of Gynecological Pathology 2013; 32:45-65.
3. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. Modern Pathology 2016; 29:S29-44.
4. Mc Cluggage WG. A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. Modern Pathology 2016; 29:S78-91.

Kirurško zdravljenje nizko in srednje rizičnega raka materničnega telesa - endometrija

Borut Kobal, Branko Cvjetičanin

Uvod

Rak materničnega telesa sicer predstavlja sinonim za rak endometrija, vendar v prispevku uporabljamo, zaradi specifičnosti bolezni, izraz rak endometrija, kot se pojavlja tudi v svetovni literaturi. Rak endometrija je v Sloveniji peti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši ginekološki rak, takoj za rakom dojke z incidenčno stopnjo 29,4/100.000(1). Najpogosteje ga odkrijemo v zgodnjih stadijih, zato je standardni pristop v zdravljenju kirurški, z odstranitvijo maternice in njenih priveskov in kirurško oceno napredovanja bolezni (*angl. staging*). Ne glede na to, pisanost histoloških vrst, stopnja diferenciacije in specifične značilnosti obolele populacije odpirajo vrsto vprašanj o izbiri optimalnega kirurškega pristopa.

Delitev bolnic glede na stopnjo tveganja za prognozo ponovitve bolezni in preživetja - Histopatološki prognostični dejavniki

Zasevanje v regionalne bezgavke predstavlja najpomembnejši prognostični dejavnik pri raku endometrija(2). Številni histopatološki dejavniki v maternici, kot so globina invazije, diferenciacija, vdiranje v limfovaskularni prostor in vdiranje v stromo materničnega vratu povečujejo tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke(2, 3, 4, 5). Ocenjujejo, da globoka invazija v miometriju predstavlja petkrat večje tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke, slaba diferenciacija pa šestkrat večje tveganje(3). Pomen materničnih dejavnikov tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je bil vzrok za uveljavitev kirurškega ocenjevanja napredovanja bolezni (kirurški *staging*) v letu 1988, od leta 2009 pa imamo tudi novo klasifikacijo FIGO, ki bolj upošteva kirurško ugotovljene prognostične dejavnike(6).

Predoperativna ocena prognostičnih dejavnikov iz biopsije kot tudi ocena velikosti tumorja in globina invazije predstavljata temelj za uvrstitev v skupine z različnimi tveganji za izhod bolezni. Pri tipu I predstavljajo bolnice s

predoperativno oceno globine invazije manj kot polovico debeline miometrija in dobro ali zmerno stopnjo diferenciacije skupino z nizkim tveganjem, bolnice z invazijo v miometriju več kot polovico in dobro ali zmerno stopnjo diferenciacije pa skupino s srednjim tveganjem. Predoperativna uvrstitev bolnic s tipom I v skupine tveganja tako v veliki meri sloni na neinvazivnih slikovnih diagnostičnih metodah, med katerimi je prva izbira magnetna resonanca s kontrastom, vse bolj pa pridobiva svoje mesto tudi transvaginalni ultrazvok z možnostjo tridimenzionalnega prikaza, ki ga izvaja za to usposobljen ultrazvočist. Neinvazivne slikovne metode lahko ocenijo tudi eventualno prizadetost bezgavk in predstavljajo temelje načrtovanja obsežnosti kirurškega zdravljenja, ob upoštevanju karakteristik bolnice in njene zdravstvene kondicije(7).

Kirurško zdravljenje nizko in srednje tveganega raka endometrija - laparoskopski in odprti kirurški pristop

Odprt kirurški pristop laparotomija omogoča standardno kirurško oceno napredovanja bolezni z odstranitvijo maternice in njenih priveskov, odvzemom izpirka za citološko analizo in odstranitvijo medeničnih in/ali paraaortnih bezgavk(6). Glede na fenotipske značilnosti bolnic predstavlja laparotomija pomemben dejavnik za pooperativne zaplete, predvsem za pojav globoke venske tromboze, okužbo rane in zmanjšano pljučno funkcijo. Slednji so posebej izraženi pri bolnicah s prekomerno telesno težo in spremljajočimi boleznimi. Vaginalni pristop bi nekatere dejavnike lahko zmanjšal, vendar tak pristop ne omogoča kirurške ocene napredovanja bolezni. V zadnjem času tako klasično odprto kirurgijo postopoma nadomeščamo s kombiniranim laparoskopsko-vaginalnim pristopom, laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo z adneksi – LAVHA ali kompletnim laparoskopskim pristopom, totalno laparoskopsko histerektomijo z adneksi – TLHA. Minimalno invaziven pristop je tudi prva izbira priporočil ESGO-ESMO-ESTRO za bolnice z nizkim ali srednje tveganim endometrijskim rakom(7). Laparoskopski pristop omogoča tudi sočasno odstranitev medeničnih in/ali paraaortnih bezgavk, ko za to obstaja indikacija. Prednosti laparoskopskega pristopa so predvsem v zmanjšanju pooperativnih zapletov, povezanih z laparotomijo, hitreše okrevanje in zgodnejši začetek dodanega zdravljenja, ko je to indicirano(8).

Primerjave laparoskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja so pokazale, da med metodama ni razlik v celokupnem preživetju, času do ponovitve bolezni. Z onkološkega stališča sta torej obe metodi enakovredni(8-12).

Metodi sta bili primerljivi tudi glede števila odstranjenih bezgavk, je pa laparoskopski pristop podaljšal čas operacije ter število intraoperativnih zapletov, ko je bila operaciji pridružena odstranitev bezgavk(8, 10–13). Slednji dve postavki moramo gledati skozi prizmo učenja nove kirurške tehnike, kar ugotavlja Hui Zhang v eni zadnjih metaanaliz(13).

Na Kliničnem oddelku za ginekologijo Ginekološke klinike v Ljubljani smo v obdobju 2007–2011 analizirali 221 laparoskopskih posegov pri raku endometrija. Pri 15 bolnicah smo konvertirali v laparotomijo (6,7 %), po analizi vzrokov pa smo pri 6 bolnicah ugotovili neprepoznano napredovalo bolezen, pri 2 so bile obsežne zarastline, pri 2 je bil vzrok krvavitev, ki je laparoskopsko ni bilo moč obvladati, pri 4 je bil vzrok za konverzijo tehnične narave oziroma velikost maternice, pri 1 pa je bil vzrok anesteziološki. Po analizi vzrokov je bil tako delež konverzij 4 %, kar je manj, kot poročajo v literaturi(10). V istem obdobju smo z odprtim pristopom zdravili 267 bolnic, vendar se je trend v prid laparoskopskemu pristopu v obdobju 2009–2011 povečeval. Natančnejša analiza histoloških, operativnih in onkoloških ugotovitev naše serije presega namen tega preglednega članka in bo objavljena drugje v strokovni literaturi.

Medenična in paraaortna limfadenektomija

Ne glede na priporočila Gynecologic Oncology Group (GOG)(4, 14) o doslednem odstranjevanju medeničnih in/ali paraaortnih bezgavk, ostaja njihovo odstranjevanje polemika v strokovni javnosti predvsem za skupini z nizkim in srednje tveganim rakom endometrija. Stopnja tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke je v teh dveh skupinah bolnic po podatkih raziskave SEER okrog 1,4 %(15). Medenična limfadenektomija po naših izkušnjah sicer predstavlja relativno nezahteven poseg z malo zapleti, kar še posebej velja za laparoskopski pristop, pa vendar bi bilo dobro vedeti, katere bolnice bodo z oceno stanja v bezgavkah pridobile. Tveganje, ki bi upravičilo medenično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih biti vsaj 3 %. Pri bolnicah z nizko in srednje tveganim rakom endometrija je ta vrednost pod omenjenimi odstotki, zato se v večini primerov rutinska medenična limfadenektomija ne priporoča. Priporočila za opustitev medenične limfadenektomije v teh dveh skupinah so tudi v smernicah ESGO-ESMO-ESTRO iz leta 2015(7). Temeljijo na, poleg že omenjene raziskave SEER, tudi na dveh velikih multicentričnih prospektivnih randomiziranih raziskavah, ki nista pokazali izboljšanja preživetja po odstranitvi bezgavk pri bolnicah z nizkim ali srednje tveganim rakom endometrija, povečalo pa se je tveganje za ob-

operativne (podaljšan čas operacije, večja izguba krvi, ipd) in kasne pooperativne zaplete, predvsem povečan pojav limfocist in limfedem nog. Poudariti je treba, da bili sta obe raziskavi deležni številnih kritik, predvsem da bolnice niso prejele adjuvantnega zdravljenja glede na ugotovitve zasevanja v bezgavke, temveč le na podlagi histoloških prognostičnih dejavnikov maternice. Avtorji so tako ugotavljali, da limfadenektomija nima terapevtskega učinka(16, 17), obenem pa potrdili rezultate raziskave PORTEC, da ni izboljšanja preživetja, ko bolnice prejmejo adjuvantno radioterapijo brez upoštevanja zasevanja v bezgavke(18).

Pri bolnicah s predoperativno uvrstitvijo v nizko ali srednje tvegano skupino obstaja možnost napačne ocene tveganja. Po poročilih manjših serij je lahko stopnja diferenciacije po odstranitvi maternice višja od preoperativne pri 19 % bolnic, stadij bolezni pa pri 18 % bolnic(19). V nejasnih primerih uvrstitve v skupine tveganja je tako ustrezno izvesti kompletno medenično limfadenektomijo do njenih anatomskih meja oziroma slediti algoritmu varovalne bezgavke.

Pomen varovalne bezgavke pri raku endometrija

Odstranitev varovalne bezgavke je kompromis med opustitvijo limfadenektomije in radikalno limfadenektomijo pri kirurškem zdravljenju in zamejitvi raka endometrija. Slabost opustitve medenične limfadenektomije v oceni napredovanja bolezni in odločitve glede adjuvantnega zdravljenja bi predvsem v skupini z nizkim ali srednjim tveganim rakom endometrija lahko presegli z oceno bolezni v varovalni bezgavki (SLN), s čimer bi zadostili zahtevam po kirurški oceni napredovanja bolezni v bezgavke, obenem pa znižali možnost zapletov, ki jih prinaša limfadenektomija. Koncept varovalne bezgavke je prvi uvedel leta 1996 Burke s sodelavci, vendar je metoda dosegla pravi razvoj šele v zadnjih letih. Ne glede na številna odprta vprašanja o izbiri sledila (*angl. tracer*) in mesta aplikacije, nadaljnjih postopkih pri pozitivni varovalni bezgavki, je algoritem varovalne bezgavke že uvrščen v smernice National Comprehensive Cancer Networka (NCCN) iz leta 2014 za nizko in srednje tvegane skupine bolnic raka endometrija tipa I(20). Podobno so v letu 2015 uvrstili algoritem varovalne bezgavke v priporočila ESGO-ESMO-ESTRO kot varen in izvedljiv za detekcijo majhnih zasevkov in izoliranih rakavih celic s pripombo, da pomen takega odkritja v nadaljnjih postopkih zdravljenja zaenkrat še ni jasen(7). Tehnike določanja SLN (*angl. SLN mapping techniques*) sestavlja aplikacija radioaktivnega sledila in/ali barvila s tanko iglo v maternični vrat, serozo maternice ali neposredno v sam

tumor s pomočjo histeroskopa. Barvilo indocianin zelena (ICG), ki pri bližnji infrardeči svetlobi fluorescira, se je v zadnjem času izkazal kot najobetavnejši, saj za razliko od radiokoloida omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko. Ob visoki stopnji obojestranske detekcije bezgavk je določanje enostavnejše kot pri radiokoloidu. Trenutno je v svetu več prospektivnih projektov, ki vključujejo SLN algoritem, med katerimi je tudi KO za ginekologijo UKC Ljubljana.

Zaključek

Rak endometrija ni uniformna bolezen, vendar jo v stadiju I najpogosteje zdravimo z odstranitvijo maternice in njenih priveskov s kirurško oceno napredovanja bolezni.

Predoperativno bolnice razvrstimo na podlagi histopatoloških kriterijev in globine invazije v miometrij v skupine z nizkim, srednjim, srednje visokim in visokim tveganjem. Pri oceni invazije v miometrij je metoda izbora magnetna resonanca s kontrastom in/ali ekspertni 3D ultrazvok. Laparoskopski pristop ima glede specifičnosti obolele populacije, predvsem velikega števila bolnic s prekomerno telesno težo, prednost pred klasičnim odprtim pristopom, ob tem pa ne poslabšuje onkološkega izhoda zdravljenja. Medenična in/ali paraaortna limfadenektomija se pri bolnicah z jasno opredeljenim nizkim ali srednjim tveganjem lahko opusti ali pa nadomesti z algoritmom določanja varovalne bezgavke. Slednjega so v svoja priporočila uvrstila tako NCCN kot ESMO/ESGO/ESTRO kot možen pristop pri kirurški obravnavi bolnic z nizko ali srednje tveganim rakom endometrija, po njem se zgledujejo tudi slovenske smernice v nastajanju.

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2012. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
2. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, Fujiwara K, Herzog TJ. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet*. 2012;379(9823):1352-60.
3. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60(8 Suppl):2035-41.

4. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984;63(6):825-32.
5. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol.* 2002; 87(3):274-80.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105: 103-04.
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESGO-ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group.
8. ESGO-ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;113(3):559-81.
9. Humphrey MM, Apte SM. The use of minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Cancer Control.* 2009 Jan;16(1):30-7. Review.
10. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 ;12(2):130-6.
11. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(32):5331-6.
12. Mourts MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 ;11(8):763-71.
13. Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Obermair A. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):772-80.
14. Zhang H, Cui J, Jia L, Hong S, Kong B, Li D. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Mar;116(3):185-91.
15. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, Schorge JO, Del Carmen MG, Horowitz NS, Boruta DM. Tumor size, depth of invasion, and

histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014 May;133(2):216-20.

16. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125-36.
17. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1307-16.
18. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet.* 2000;355(9213):1404-11.
19. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, Fowler JM. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):487-93.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. (Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)

Operativno zdravljenje raka materničnega telesa – visoko tveganje

Sebastjan Merlo, Gregor Vivod

Obseg operativnega zdravljenja pri raku materničnega telesa je odvisen od psihofizičnega stanja bolnice. Standardno zdravljenje raka materničnega telesa obsega totalno histerektomijo z obojestransko adneksektomijo. Pri premenopavznih ženskah se o odstranitvi jajčnikov odločamo individualno.

Histerektomijo z bilateralno adneksektomijo lahko opravimo z laparotomijskim, laparoskopskim ali vaginalnim pristopom.

Pri raku materničnega telesa z visokim tveganjem (endometrioidni: gradus 3 + globina invazije več kot $\frac{1}{2}$ debeline miometrija, stadij II in III, serozni, svetlocelični, dediferenciran, karcinosarkom) pa vključuje del kirurškega zdravljenja tudi pelvično in paraaortno limfadenektomijo do ledvičnega žilja. Dve večji retrospektivni raziskavi sta pokazali, da je preživetje bolnic boljše, če odstranimo najmanj 10–12 pelvičnih bezgavk[1, 2]. Limadenektomija je ustrezna, če je odstranjenih 10 ali več pelvičnih bezgavk[3, 4]. Raziskave so pokazale, da so paraaortne bezgavke lahko pozitivne tudi ob negativnih pelvičnih bezgavkah[5, 6], zato se ob indicirani limfadenektomiji svetuje odstranitev tako pelvičnih kot paraaortnih bezgavk. Raziskava klinike Mayo je pokazala, da je 77 % pozitivnih paraaortnih bezgavk lociranih v predelu nad arterijo mesenterico inferior, zato se priporoča odstranitev paraaortnih bezgavk do renalnega žilja[7].

Izsledki korejske raziskave objavljeni junija 2016 so pokazali, da je bila paraaortna limfadenektomija do ledvičnih ven pri pozitivnih pelvičnih bezgavkah odločilnega pomena pri ponovitvi bolezni. Skupina bolnic brez paraaortne limfadenektomije pri stadiju IIIC je imela za 13 % višji delež ponovitev bolezni. Obsežna paraaortna limfadenektomija je povečala delež bolnic brez ponovitve bolezni v 5-letnem obdobju sledenja in nekoliko višji delež 5-letnega preživetja[10].

Druga korejska multicentrična kohortna analiza, prav tako objavljena 2016, ki je zajemala 476 bolnic z rakom materničnega telesa, je pokazala, da je

število odstranjenih bezgavk (pelvičnih in paraaortnih) ključnega pomena pri zamejitveni oceni[11].



Slika1 : Stanje po opravljeni pelvični in paraaortni limfadenektomiji do renalnega žilja.



Slika 2: Preparat paraaortnih bezgavk od renalnega žilja do razcepišča ilialnega žilja.

Nedavna raziskava na Japonskem je pokazala, da radikalna histerektomija pri stadiju II raka materničnega telesa ne izboljša preživetja v primerjavi s klasično histerektomijo, ob tem pa je povezana z več neželenimi perioperativnimi zapleti in poznimi neželenimi učinki[8]. V operativnem zdravljenju raka materničnega telesa se lahko izjemoma poslužimo radikalne histerektomije pri očitni razširitvi bolezni v parametrije za doseg popolne odstranitve.

Pri razširjenih stadijih III in IV so raziskave pokazale, da optimalna citoreduktivna operacija izboljša preživetje[9]. Smiselna je ob predoperativni oceni, da je možna citoredukcija brez makroskopskega ostanka bolezni, kar pogosto pomeni delno ali popolno pelvično ekzenteracijo.

Limfadenektomija torej predstavlja le del zamejitvene operacije (*angl. staging*). Nikakor ne predstavlja terapevtskega postopka, ampak je namenjena izključno optimalni prilagoditvi nadaljnjih postopkov zdravljenja[12].

Literatura

1. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 92–97.
2. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 457.e1–457.e5; discussion 457.e5–457.e6.
3. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3668–3675.
4. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 29–33.
5. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 236–238.
6. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA et al. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy—a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 418–424.
7. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11–18.
8. Takano M, Ochi H, Takei Y et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer* 2013; 109: 1760–1765.
9. Shih KK, Yun E, Gardner GJ et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 608–611.
10. Yoon M.S., Park W., Huh S.J. et al. Impact of paraaortic lymphadenectomy for endometrial cancer with positive pelvic lymph nodes: A Korean Radiation Oncology Group study (KROG 13-17) ; *EJSO* 42 (2016): 1497-1505.
11. Kima T.H., Kimb H.S., Kimc T.J. et al. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate- or high-risk groups of endometrioid-type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis ; *Gynecologic Oncology* 141 (2016) 440–446.
12. NCCN Guidelines, Uterine neoplasms, Ver.2.2016 ; www.nccn.org

Vloga dopolnilnega obsevanja pri zdravljenju raka materničnega telesa

Barbara Šegedin

Glede na stadij bolezni, stopnjo diferenciacije, globino invazije v miometriju in prisotnost limfovaskularne invazije lahko bolnice po operaciji razdelimo v štiri rizične skupine. (Tabela 1.) Poleg omenjenih rizičnih dejavnikov so v literaturi kot rizični dejavniki opisani tudi vraščanje v spodnji segment maternice, starost nad 60 let in pozitivna peritonealna citologija.

Tabela 1. Razvrstitev v rizične skupine

Rizična skupina	Opis
Nizko rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 1–2, globina invazije < 50 %, brez LVI
Srednje rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 1–2, globina invazije ≥ 50 %, brez LVI
Visoko-srednje rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 3, globina invazije < 50 %, ne glede na LVI Stadij I, endometrioidni karcinom G 1–2, LVSI, ne glede na globino invazije
Visoko rizične bolnice	Stadij I, endometrioidni karcinom, G 3, globina invazije ≥ 50 %, ne glede na LVI Stadij II Stadij III, endometrioidni karcinom, brez ostanka Ne-endometrioidne histologije

LVI – limfovaskularna invazija, G - gradus

Najpogostejše mesto ponovitve bolezni pri lokaliziranem raku materničnega telesa je kupola vagine. Verjetnost lokalne ponovitve po operaciji brez pooperativnega zdravljenja je pri nizkorizičnih bolnicah < 5 %, pri srednje in visoko-srednje rizičnih bolnicah 5–30 %, bolnice v visoko rizični skupini pa so ogrožene tako zaradi lokalne kot tudi sistemske ponovitve bolezni.¹ Glede na uvrstitev v eno od rizičnih skupin se po operaciji pri posamezni bolnici

lahko odločimo za dopolnilno intravaginalno brahiradioterapijo, teleradioterapijo z ali brez intravaginalne brahiradioterapije ali zgolj za spremljanje.

Nizko, srednje in visoko-srednje rizične bolnice

V zadnjih treh desetletjih so bile opravljene številne raziskave učinkovitosti dopolnilnega zdravljenja po operaciji raka materničnega telesa predvsem za bolnice v srednje in visoko-srednje rizični skupini, vendar doslej brez zanesljivih dokazov o tem, ali dopolnilno zdravljenje izboljša celokupno preživetje. Kriteriji za vključitev v raziskave so bili zelo heterogeni, različne so bile tudi zahteve po opravljeni limadenektomiji. Že v raziskavi Aaldersa in sodelavcev (1980) so imele bolnice po teleradioterapiji manj lokoregionalnih ponovitev bolezni v primerjavi z bolnicami brez dopolnilnega zdravljenja (2 % : 7 %, $p = 0,01$), vendar brez vpliva na celokupno preživetje.² V raziskavi PORTEC-1 (2000) so primerjali dopolnilno obsevanje in spremljanje po operaciji in ugotovili, da obsevanje sicer pomembno zmanjša verjetnost lokoregionalne ponovitve bolezni (4 % : 14 %, $p < 0.001$), ne vpliva pa na celokupno preživetje bolnic.³ Enaki so bili tudi rezultati raziskave ASTEC/EN.5 (2009), v kateri je bilo celokupno preživetje in bolezensko specifično preživetje enako pri bolnicah brez dopolnilnega obsevanja.⁴ Verjetnost kasnih zapletov katerekoli stopnje je značilno večja pri obsevanih bolnicah (26 % : 4 %), kasni zapleti 3. in 4. stopnje pa so bili tudi pri teh bolnicah redki (3 %).³ Sledila je raziskava PORTEC-2 (2010), v kateri so primerjali učinkovitost dopolnilne teleradioterapije in intravaginalne brahiradioterapije. Celokupno preživetje in 5-letna lokalna kontrola sta bili primerljivi v obeh rokah z incidenco ponovitev v kupoli nožnice 1,6 % v brahiradioterapevski in 1,8 % v teleradioterapevski roki.⁵ Kvaliteta življenja je bila boljša po zdravljenju z intravaginalno brahiradioterapijo, in sicer z manjšo verjetnostjo kronične proktoenteritične simptomatike.⁶

Zaradi nizke verjetnosti ponovitve bolezni dopolnilno zdravljenje pri bolnicah uvrščenih v nizkorizično skupino ni indicirano. Pri bolnicah uvrščenih v srednje rizično skupino ter bolnicah iz visoko-srednje rizične skupine z negativnimi bezgavkami je verjetnost lokalne ponovitve bolezni po zdravljenju z intravaginalno brahiradioterapijo enaka kot po teleradioterapiji z manjšo verjetnostjo poznejših posledic. Pri bolnicah mlajših od 60 let uvrščenih v ti dve skupini v poštev pride tudi zgolj spremljanje po operativnem zdravljenju.

Če limfadenektomija ni bila opravljena, pri bolnicah v visoko-srednje rizični skupini brez limfovaskularne invazije (LVI) zadostuje dopolnilna intravaginalna brahiradioterapija, pri bolnicah z LVI ter pri visokorizičnih bolnicah stadija I in II pa je priporočena teleradioterapija z ali brez intravaginalne brahiradioterapije.

Napredovala bolezen, visoko rizične bolnice

Pri bolnicah z lokoregionalno napredovalo boleznijo in bolnicah z neugodnimi histološkimi tipi je verjetnost ponovitve bolezni po operaciji visoka. V pooperativnem zdravljenju se pri tej skupini bolnic vse bolj uveljavlja sistemska kemoterapija, saj so v zadnjih letih objavljene randomizirane raziskave in metaanalize pokazale dobrobit sistemske kemoterapije v primerjavi z obsevanjem. Bolnice z boleznijo FIGO stadija III in IV, ki so bile zdravljenje s pooperativno sistemsko kemoterapijo, so imele boljše celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljenje le z obsevanjem. (HR 0,75 oz. 0,74, 95 % CI).⁷

V retrospektivni multicentrični analizi, ki je primerjala rezultate pooperativnega zdravljenja samo z obsevanjem ali s sistemsko kemoterapijo s kombinacijo obeh zdravljenj pri bolnicah stadija FIGO IIIC, so dokazali večjo verjetnost ponovitve bolezni (HR 2,2, 95 % CI) in smrti (HR 4,0, 95 % CI) pri bolnicah zdravljenih s sistemsko kemoterapijo v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s kemo- in radioterapijo, medtem ko je bilo preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje v skupini bolnic zdravljenih z dopolnilnim obsevanjem primerljivo (HR 1,0 oz HR 1,1).⁸ Računamo lahko, da bomo odgovor na vprašanje o optimalni izbiri pooperativnega zdravljenja teh bolnic dobili z rezultati trenutno potekajočih randomiziranih raziskav PORTEC-3 in GOG 258, ki primerjata kombinacijo pooperativnega obsevanja in sistemske kemoterapije z obsevanjem (PORTEC-3) in s kemoterapijo (GOG 258). Trenutno poteka tudi randomizirana raziskava, ki vključuje visoko rizične bolnice stadijev FIGO I in II s pooperativno teleradioterapijo z ali brez intravaginalne brahiradioterapije ter z intravaginalno brahiradioterapijo in sistemsko kemoterapijo, ki nam bo dala odgovore o optimalnem zdravljenju v tej skupini bolnic.

Po limfadenektomiji pri visokorizičnih bolnicah stadija I ter bolnicah stadija II G 1–2 brez LVI v poštev pride intravaginalna brahiradioterapija ali teleradioterapija z manjšimi polji, pri bolnicah stadija II z LVI ali G3 ter bolnicah stadija III pa teleradioterapija z ali brez intravaginalne brahiradioterapije.

Jasnih dokazov o dobrobiti pooperativnega obsevanja pri bolnicah z makroskopskim ostankom po operaciji ni. Pri bolnicah v dobrem stanju zmogljivosti se lahko odločimo za teleradioterapijo z dodatkom doze na mesto ostanka, če je le-to intraoperativno označeno z radiopačnimi sponkami.

Pooperativna teleradioterapija poteka na podlagi vrisovanja tarčnih volumnov in planiranja obsevanja na CT posnetkih. Bolnice so obsevane s tehniko intenzitetno modulirajoče radioterapije (*angl. intensity modulated radiotherapy – IMRT*) ali volumetrično modulirajoče ločne radioterapije (*angl. volumetric modulated arch therapy*) z dnevним slikovno vodenim obsevanjem (*angl. image guided radiotherapy – IGRT*). Pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami zgornji nivo obsevalnega polja določimo glede na lokacijo prizadetih bezgavk. V primeru zjetosti bezgavk v paraaortnem področju ali ob skupnem iliakalnem žilju v obsevalno polje praviloma vključimo tudi paraaortne bezgavke. Ob pooperativni brahiradioterapiji v nožnico vstavimo vaginalni vložek ustreznega premera, ki se tesno prilega steni nožnice. Obsevanje poteka s tehniko visoke hitrosti doze (*angl. high dose rate – HDR*) na podlagi šablonskih planov.

Zaključek

Pri bolnicah z rakom materničnega telesa z majhno verjetnostjo ponovitve bolezni je verjetnost ozdravitve s kirurškim zdravljenjem velika. Pri bolnicah v srednje rizični in visoko-srednje rizični skupini z dopolnilnim obsevanjem dosežemo boljšo lokalno kontrolo, ne izboljšamo pa celokupnega preživetja. Za bolnice z veliko verjetnostjo ponovitve bolezni verjetno optimalno zdravljenje predstavlja kombinacija obsevanja in sistemske kemoterapije, dokončen odgovor bomo dobili z rezultati randomiziranih raziskav, ki so v teku.

Literatura

1. Eifel PJ. The value of pelvic radiation therapy after hysterectomy for early endometrial cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(10):990-999. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367856>.
2. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980;56(4):419-427.
3. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: mul-

ticentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-1411. doi:10.1016/S0140-6736(00)02139-5.

4. Blake P, Swart A, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:137-146. doi:10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
5. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-823. doi:10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
6. Nout RA, Putter H, J??rgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1638-1648. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.014.
7. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes A, Lawrie T. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(5).
8. Secord A, Geller M, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage III endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):65.

Radikalno obsevanje pri raku materničnega telesa

Helena Barbara Zobec Logar

Osnovno in najpomembnejše zdravljenje raka materničnega telesa je operativno zdravljenje. Radikalno obsevanje prihaja v poštev v primeru lokalne (lokoregionalne) ponovitve bolezni in v primeru, ko operativno zdravljenje ni izvedljivo zaradi pridruženih bolezni ali ker zaradi obsega bolezni proces ni operabilen.

Obsevanje pri ponovitvi bolezni

Najpogosteje uporabljamo radikalno obsevanje pri raku materničnega telesa v primeru lokalne ponovitve bolezni v nožnici ali slepem koncu nožnice. Najpogostejše mesto ponovitve je zgornja tretjina nožnice, na drugem mestu pa spodnja tretjina nožnice, periuretralno področje. V kolikor gre za lokalno ponovitev bolezni in bolnica še ni bila obsevana, nudi obsevanje visoko možnost ozdravitve(1–4). Največjo možnost ozdravitve imajo bolnice, ki niso bile predhodno obsevane in pri katerih uporabljamo kombinacijo tele- in brahiradioterapije (TRT in BRT), ker je tumorska doza le na ta način dovolj visoka(1–3). V PORTEC1 raziskavi je bila dosežena kompletna remisija v 89 % primerov ponovitve bolezni v nožnici, v 77 % so bile dosežene trajne remisije (mediani čas spremljanja 44 mesecev)(1). Ozdravitev je bila največja pri histološkem tipu endometrioidnega raka materničnega telesa(2,3). Dosežena 2-letna in 5-letna lokalna kontrola ter celokupno preživetje sta bili 82 % in 75 % ter 69 % in 43 %. Celokupno preživetje je bilo slabše zaradi pojava oddaljenih zasevkov(2). Individualno se pri posameznih bolnicah pred pričetkom obsevanja lahko odločimo tudi za kirurško odstranitev recidivnega tumorja, predvsem v primerih, kjer obstaja možnost makroskopsko popolne odstranitve tumorja, npr. pri pecljatih, ozkobaznih tumorjih in pri manjših tumorjih v zgornji polovici nožnice. Na ta način se zmanjša volumen obsevanega tkiva, hkrati pa lahko namesto intersticijske uporabimo zgolj intrakavitarno brahiradioterapijo, za katero poseg v anesteziji ni potreben. Z modernimi tehnikami obsevanja, kot sta intenzitetno modulirajoče obsevanje (*angl. intensity modulated radiotherapy - IMRT*) in volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (*angl. volumetric modulated arc*

radiotherapy - VMAT) je ob višji tumorski dozi doza na okolne strukture nižja kot pri klasičnem obsevanju. S tem dosežemo boljšo lokalno kontrolo bolezni, stranski učinki zdravljenja pa so manj izraženi. 3-letna lokalna kontrola in celokupno preživetje z uporabo IMRT tehnike obsevanja v kombinaciji s HDR brahiradioterapijo (*angl. high dose brahiradiotherapy*) znašata 95 % in 67 % (5).

V primeru lokoregionalne ponovitve bolezni v medenici je izid zdravljenja ponavadi slabši (1) in odvisen od vrste dejavnikov, kot so: predhodno zdravljenje z obsevanjem, lokalizacija ponovitve bolezni (bezgavka, organi medenice), vraščanje v okolne strukture (kot so žile in kosti), velikost tumorja, dostopnost tumorja za BRT in ali je možna makroskopska odstranitev tumorja. V večini primerov lega tumorja omogoča zgolj uporabo TRT, zato je dosežena tumorska doza kljub uporabi modernih tehnik obsevanja nižja kot v primeru kombiniranega obsevanja. V posameznih primerih se lahko pri omejeni ponovitvi bolezni v medeničnih bezgavkah pred obsevanjem odločimo tudi za kirurško odstranitev tumorsko spremenjene bezgavke ali pa uvodno kemoterapijo.

Vloga sočasne kemoterapije pri obsevanju ponovitve bolezni v nožnici ali medeničnih bezgavkah ni jasna. V teku je randomizirana raziskava faze II GOG-0238 (NCT00492778), ki primerja obsevanje medenice do skupne doze 45 Gy v 25 frakcijah z dodatkom doze (*angl. boost*) s TRT ali BRT z ali brez sočasne kemoterapije s cisplatinom v dozi 40 mg/m² v tedenskih odmerkih.

Primarno radikalno obsevanje

Bolnice stadija I in II, ki imajo medicinske kontraindikacije za operativni poseg, lahko zdravimo z BRT ali s kombinacijo TRT in BRT v kolikor nimajo kontraindikacij za poseg v regionalni anesteziji (6,7). Mediano preživetje brez bolezni in celokupno preživetje bolnic stadija I in II zdravljenih zgolj z obsevanjem je po podatkih iz literature več kot 43 oz. 47 mesecev (povprečni čas spremljanja 31 mesecev) (8). Podobno kot pri raku materničnega vratu tudi pri raku materničnega telesa uporabljamo slikovno vodeno brahiradioterapijo na podlagi magnetne resonance (MR) (Slika 1). Ta nam omogoča boljši prikaz tumorja in okolnih struktur in s tem bolj konformno porazdelitev doze obsevanja. Na ta način se po analogiji z rakom materničnega vratu lahko zmanjša toksičnost na okolne organe in izboljša lokalna

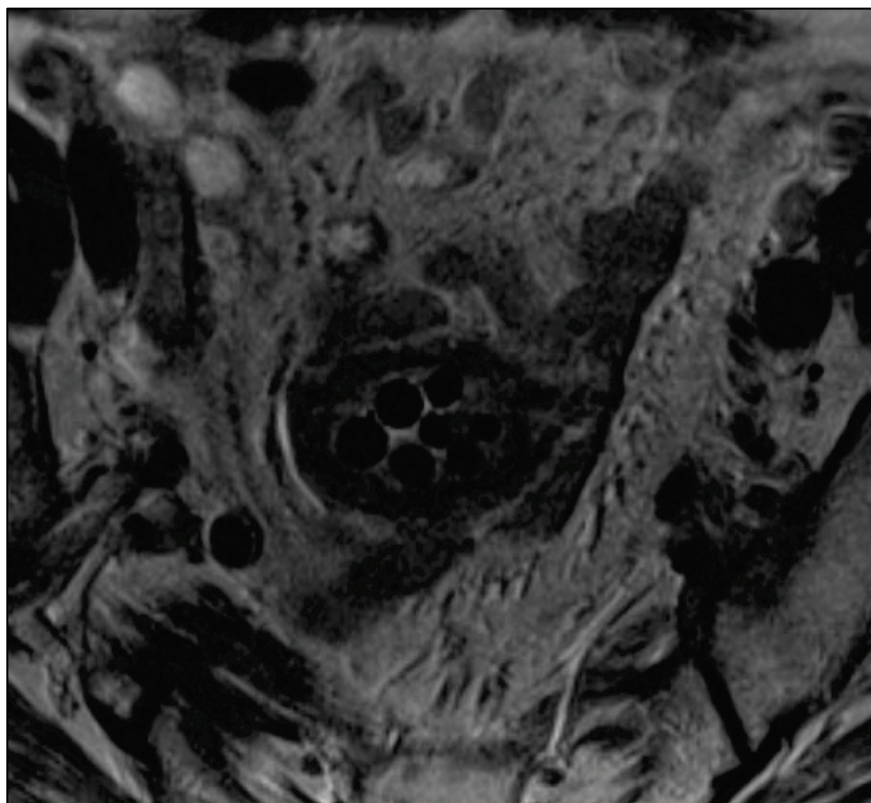
kontrola(9). S takšnim zdravljenjem je doseženo 2-letno celokupno preživetje bolnic z endometrijskim rakom stadija I 94 %(10).

Pri bolnicah z napredovalim rakom materničnega telesa (stadij IIIb s širjenjem v parametrije ali nožnico, obsežna bolezen (*angl. bulky disease*) stadija III/IVA) pride v poštev obsevanje ponavadi kot del multimodalnega zdravljenja. Operativno zdravljenje se lahko po zaključenem obsevanju priključi obsevanju v posameznih primerih, kadar je pričakovati makroskopsko popolno odstranitev tumorja (Slika 2 in 3). Možna je tudi operativna citoredukcija pred pričetkom obsevanja oz. uporaba kemoterapije z namenom zmanjšanja tumorske mase. Zaradi pomanjkanja kliničnih raziskav s tega področja je odločitev o vrsti zdravljenja individualna in prilagojena vzdržljivosti bolnice.

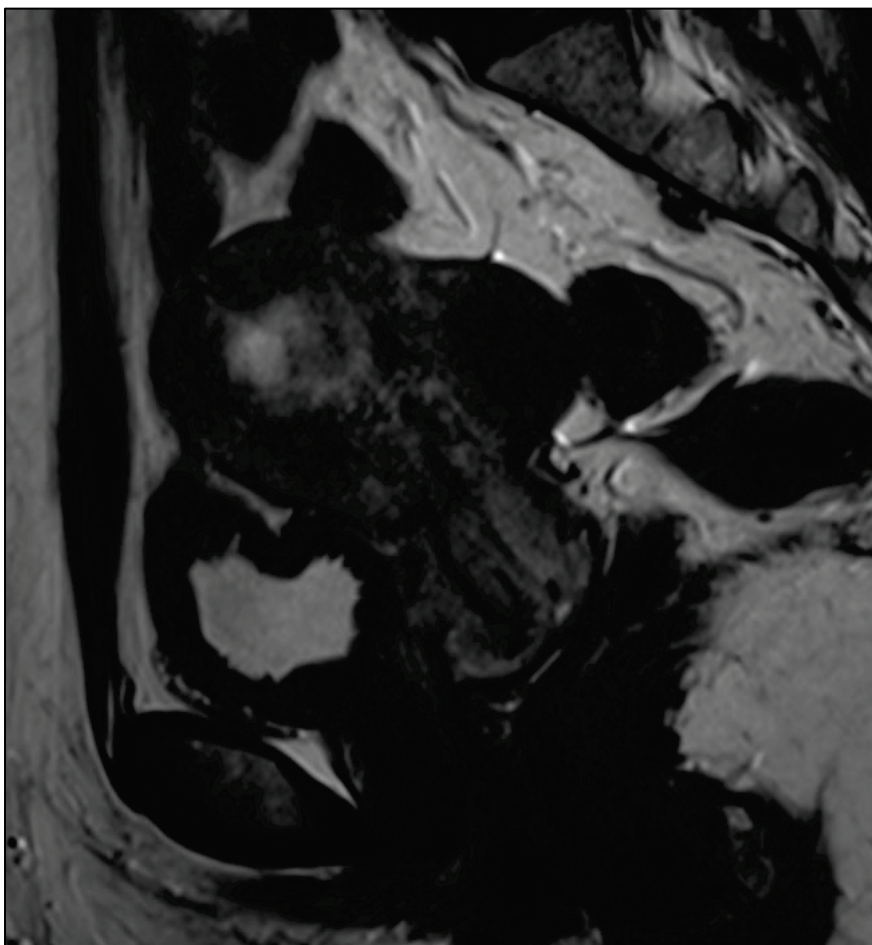
Zaključek

Radikalno obsevanje pri raku materničnega telesa najpogosteje uporabljamo v primeru lokalne ponovitve raka v nožnici ali slepem koncu nožnice. Obsevanje pri lokalizirani ponovitvi bolezni v kombinaciji s TRT in BRT nudi možnost ozdravitve.

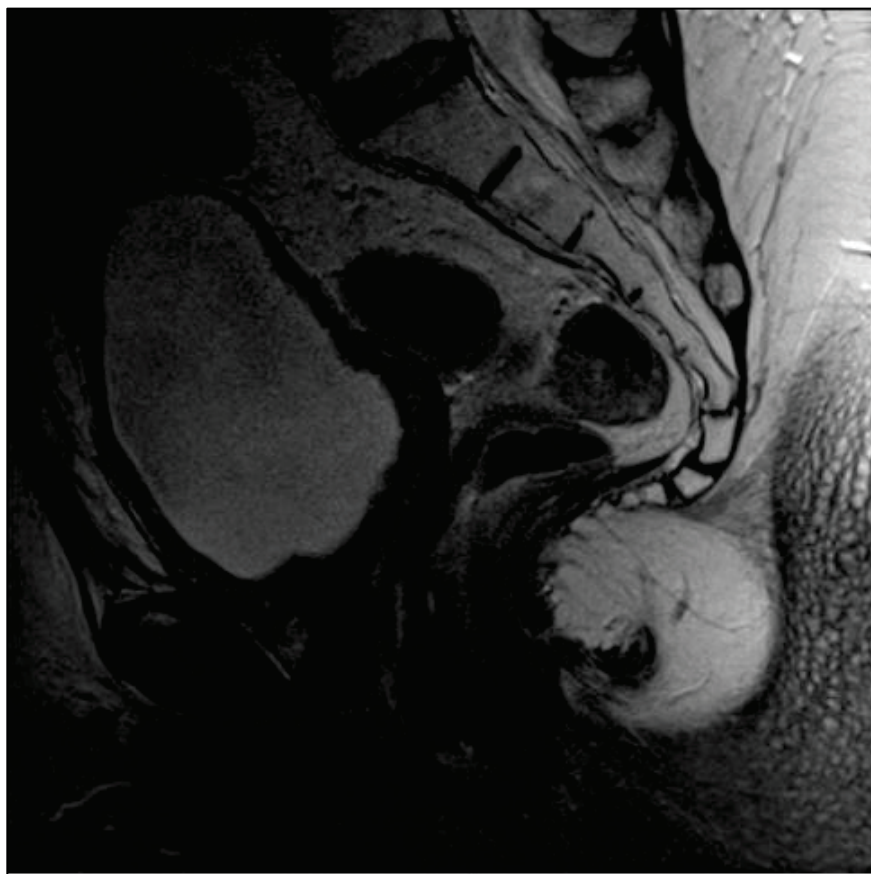
Primarno radikalno zdravljenje raka materničnega telesa pride v poštev pri nizkih stadijih v primeru kontraindikacij za operativni poseg oz. pri napredovalih oblikah bolezni kot del multimodalnega zdravljenja, ko primarni radikalni kirurški poseg zaradi obsega bolezni ni izvedljiv oz. ne omogoča celotne odstranitve tumorske mase.



Slika 1. Slikovno vodena brahiradioterapija materničnega telesa s pomočjo MR z aplikatorjem in situ (Heymanove kapsule v maternični votlini)



Slika 2. MR slika obsežnega endometrioidnega tumorja materničnega telesa, z zajetostjo maternične votline in celotne maternične stene, materničnega vratu in parametrijev pred pričetkom zdravljenja.



Slika 3. MR slika tumorja po multimodalnem zdravljenju z odstranitvijo pelvičnih bezgavk, kompletni radioterapiji (kombinacija TRT in BRT) in histerektomiji.

Literatura

1. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89(2):201–9.
2. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003;56(5):1366–72. Available from: [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873682](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873682)
3. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):500–4.
4. Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A, Drouin P, Gauthier P, Provencher D, et al. Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. 2006;101:445–9.
5. Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, et al. Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol* [Internet]. 2014;113(1):126–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241996>
6. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, Bahoric B, Gilbert L, Stanimir G. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):1108–13.
7. Wegner RE, Beriwal S, Heron DE, Richard SD, Kelly JL, Edwards RP, et al. Definitive radiation therapy for endometrial cancer in medically inoperable elderly patients. *Brachytherapy.* 2010;9(3):260–5.
8. Podzielinski I, Randall ME, Breheny PJ, Escobar PF, Cohn DE, Quick AM, et al. Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012;124(1):36–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.022>
9. Charra-brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study q. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012;103(3):305–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.04.007>
10. Gill BS, Kim H, Houser C, Olsen A, Kelley J, Edwards RP, et al. Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* [Internet]. 2014;13(6):542–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2014.07.002>

Rak materničnega telesa - Adjuvantno sistemsko zdravljenje

Erik Škof

Adjuvantno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo uporabljamo pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni(1):

- Stadij III - ne glede na histološki tip raka
- Histološki tip:
 - G3 endometrioidni – stadij \geq IB
 - Ne-endometrioidni (serozni, svetlocelični, mucinozni, karcinosarkom) - ne glede na stadij bolezni

Pri bolnicah, ki imajo bolezen v stadiju III, ne glede na histološki tip, je pričakovano 5-letno preživetje 50–60 %, medtem ko je npr. v stadiju I preživetje 85–90 %, v stadiju II 75–85 %, v stadiju IV pa 20–25 %(2). Pri bolnicah, ki imajo bolezen v stadiju IB (\geq 50 % invazija v miometriji) in histološki tip gradus 3 raka, je pričakovano 5-letno preživetje le 58 %(3–5). Pri seroznem raku ima približno 60–70 % bolnic ob postavitvi diagnoze bolezen že razširjeno izven maternice. Petletno preživetje bolnic, ki imajo serozni rak, je le 20–25 %(6).

Zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo lahko poteka kot samostojno adjuvantno zdravljenje ali kot zdravljenje v kombinaciji z adjuvantnim obsevanjem. Dosedanja spoznanja o vlogi in pomenu adjuvantnega sistemskega zdravljenja s kemoterapijo so navedena v besedilu, ki sledi.

Leta 2006 je bila objavljena manjša raziskava faze II(7), v kateri so bile bolnice zdravljene z adjuvantnim obsevanjem in sočasno s kemoterapijo s cisplatinom, po zaključenem obsevanju so bolnice prejele še štiri cikluse kemoterapije s cisplatinom in paklitakselom. Rezultati raziskave so pokazali, da je bilo 4-letno preživetje bolnic 85 % (vsi stadiji), medtem ko je bilo 4-letno preživetje bolnic s stadijem III 77 %.

Leta 2010 je bila objavljena združena analiza dveh randomiziranih raziskav faze III(8) pri bolnicah z visokim tveganjem, ki je pokazala značilno daljše 5-

letno preživetje brez ponovitve bolezni (78 % proti 69 %, HR 0.63, $p = 0,009$) in trend k izboljšanju celokupnega 5-letnega preživetja (82 % proti 75 %, HR 0.69, $p = 0,07$) pri bolnicah, ki so bile zdravljene z adjuvantnim obsevanjem in kemoterapijo na osnovi platine. Bolnice so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo pred ali po zaključenem adjuvantnem obsevanju.

Leta 2011 je bila objavljena metaanaliza petih randomiziranih raziskav(9), ki so primerjale izhode zdravljenja bolnic, ki po operaciji niso bile adjuvantno zdravljene, z izhodi zdravljenja bolnic, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo in/ali adjuvantnim obsevanjem. Rezultati te metaanalize so pokazali, da so imele bolnice, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo na osnovi platine, za 25 % relativno daljše preživetje brez ponovitve bolezni (HR 0,75). V absolutnih številkah so imele bolnice, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo za 5 % manjše tveganje za pojav oddaljenih zasevkov izven medenice in za 4 % boljše srednje celokupno preživetje, kot bolnice, ki niso prejele adjuvantne kemoterapije.

Leta 2014 je bila objavljena metaanaliza štirih randomiziranih raziskav(10) pri bolnicah z rakom materničnega telesa stadija FIGO III/IV, ki so primerjale preživetje in toksičnost zdravljenja bolnic z adjuvantno kemoterapijo in adjuvantnim obsevanjem. Bolnice, ki so bile zdravljene z adjuvantno kemoterapijo, so imele za 25 % relativno boljše preživetje brez ponovitve oz. napredovanja bolezni (HR 0,74) ter celokupno preživetje (HR 0,75), kot bolnice, ki so se zdravile z adjuvantnim obsevanjem. Zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo je bilo povezano z več neželenimi učinki zdravljenja (hematološki, nevrološki, alopecija), kot zdravljenje z adjuvantnim obsevanjem.

Na osnovi rezultatov zgoraj omenjenih raziskav sta bili zasnovani dve randomizirani raziskavi (PORTEC-3 in GOG 258), ki sta pred kratkim zaključili z vključevanjem bolnic z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. V raziskavi PORTEC 3(11) so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega adjuvantnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z adjuvantnim obsevanjem. V raziskavi GOG 258(12) so primerjali učinkovitost in toksičnost kombiniranega adjuvantnega zdravljenja (obsevanje in sočasna kemoterapija) z adjuvantno kemoterapijo (paklitaksel/karboplatin). Rezultati obeh raziskav bodo predvidoma objavljeni v kratkem.

Trenutno v standardnem adjuvantnem sistemskem zdravljenju uporabljamo kemoterapijo, ki vsebuje preparate platine in taksane. Običajno bolnice prejmejo 4–6 ciklusov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Zdravljenje z adjuvantno kemoterapijo prične bodisi neposredno po zaključenem

kirurškem zdravljenju (še pred zdravljenjem z adjuvantnim obsevanjem) ali po zaključenem zdravljenju z adjuvantnim obsevanjem. Vrstni red adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem se določi na multidisciplinarnem konziliju, predvsem glede na patohistološki izvid tumorja, ki je bil odstranjen pri operaciji. Namen adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov drugod po telesu, medtem ko je namen adjuvantnega obsevanja zmanjšati verjetnost lokalne ponovitve bolezni.

Kontraindikacije za kombinacijo paklitaksela in karboplatina: slabo splošno stanje zmogljivosti (PS \geq 2 po WHO), pomembna sočasna obolenja (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, nevropatija, itd.), neobvladljiva preobčutljivost na zdravila, visoka biološka starost bolnic. Alternativa paklitakselu je lahko docetaksel(13). Pri bolnicah, kjer je aplikacija paklitaksela kontraindicirana oz. ni možna, prihaja v poštev kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina(14).

Literatura

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 0: 1-26.
2. Creasman WT, Odlicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
3. Greven KM, Randall M, Fanning J, et al. Patterns of failure in patients with stage I, grade 3 carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Sep;19(3):529-34.
4. Straughn JM1, Huh WK, Orr JW Jr, et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2003 May;89(2):295-300.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1234-41.
6. Sagae S, Susumu N, Viswanathan AN, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S83-9.

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: 155–159.
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: 2422–2431
9. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
10. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD010681. DOI: 10.1002/14651858.CD010681.pub2.
11. ISRCTN14387080 DOI 10.1186/ISRCTN14387080. Randomised phase III trial comparing concurrent chemoradiation and adjuvant chemotherapy with pelvic radiation alone in high risk and advanced stage endometrial carcinoma
12. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00942357. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IVA Endometrial Cancer
13. www.NCCN.org –NCCN Guidelines Version 2.2016. Uterine neoplasms.
14. Pignata S, Scambia G, Pisano C, et al. A multicenter phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-I study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignances) group. *British Journal of Cancer* 2007;96, 1639–43.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

Olga Cerar, Ksenija Strojnik

Čeprav večino rakov materničnega telesa diagnosticiramo v zgodnji fazi, se lahko 15 do 20 % le-teh lokalno ponovi in/ali metastazira. Tveganje za ponovitev je odvisno od stadija in histološkega podtipa raka. Možnosti preživetja pri napredovalem oz. ponovljenem raku materničnega telesa se žal niso bistveno spremenile v zadnjih 25 letih – mediano preživetje je še vedno 7 do 15 mesecev(1), zato iščemo nove možnosti zdravljenja.

Metastaska bolezen je neozdravljiva, zato moramo pri odločitvi o vrsti sistemskega zdravljenja poleg značilnosti, vezanih na bolezen (histološki podtip, primarno zdravljenje, izraženost hormonskih receptorjev, čas od zaključka primarnega zdravljenja) upoštevati tudi značilnosti, vezane na bolnico (starost, stanje zmogljivosti, pridružene bolezni, predviden čas preživetja in želje bolnice)(1, 2).

Vloga hormonske terapije

Pri bolnicah z dobro do zmerno diferenciranim (gradus 1, 2) endometrioidnim rakom materničnega telesa, pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji, ki so asimptomatske ali pa z le minimalnimi simptomi bolezni, prihaja v poštev sistemska hormonska terapija, ki ima veliko manj neželenih učinkov v primerjavi s kemoterapijo(1, 2). Pričakovan odgovor na zdravljenje je dosežen pri 15 do 30 % bolnic. Običajno gre za delni odgovor na zdravljenje, ki je večinoma kratkotrajen. Vendar pa je pri posameznih bolnicah lahko daljši od dveh let.

Kljub dolgoletni uporabi hormonskega zdravljenja imamo na razpolago zelo malo kliničnih raziskav faze III. Še največ podatkov imamo z uporabo progesterinov. V Sloveniji uporabljamo megestrol acetat, ki je v raziskavah pokazal delež odgovorov na zdravljenje pri največ 25 % bolnic, z medianim preživetjem brez napredovanja bolezni 3 mesece in celokupnim preživetjem 11 mesecev(3).

V zadnjih letih uporabljamo tudi tamoksifen, fulvestrant in zaviralce aromataz. Za omenjena zdravila zaenkrat nimamo trdnih dokazov o učinkovitosti – na voljo imamo le rezultate manjših kliničnih raziskav faze II(4, 5, 6).

V primeru napredovanja bolezni je sicer možen poskus zamenjave hormonskega zdravljenja s preparati, ki jih bolnica še ni uporabljala, vendar o tem nimamo podatkov iz kliničnih raziskav. Običajno ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s hormonsko terapijo predlagamo bolnicam kemoterapijo, predvsem v primeru izražene simptomatike zaradi zasevkov (1, 2).

Vloga sistemske kemoterapije

Pri zdravljenju bolnic s kemoterapijo lahko uporabljamo citostatike v monoterapiji ali v kombinaciji(7, 8). Pričakovan odgovor na zdravljenje v monoterapiji je dosežen pri največ 35 % bolnic, v primeru kombinacije več citostatikov pa do 60 % bolnic. Povprečno preživetje brez napredovanja bolezni je približno 8 mesecev, celokupno preživetje pa 15 mesecev.

V metaanalizi, ki je vključevala 11 kliničnih raziskav s 3000 bolnicami in je primerjala različne sheme citostatikov, se je izkazala kot najbolj uporabna oz. priporočljiva shema paklitaksel in karboplatin, med različnimi shemami citostatikov pa ni bilo razlik v učinkovitost(9).

V študiji GOG 117 so ugotavljali, da kombinacija TAP (cisplatin, doksorubicin, paklitaksel) s podporo ravnih dejavnikov za granulocite sicer poveča odgovor na zdravljenje v primerjavi s kombinacijo doksorubicina in cisplatina (57 % proti 34 %), za 3 mesece podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 5 mesecev) in za 3 mesece podaljša celokupno preživetje (15 mesecev proti 12 mesecev), vendar na račun bistveno večje in pomembne toksičnosti (stopnja 3/4), zaradi česar se ta shema v standardnem zdravljenju ne priporoča(10).

V primeru nadaljnega napredovanja bolezni po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo je prognoza zelo slaba. Pri bolnicah, kjer je minilo več kot 6 mesecev od zaključene kombinirane sistemske kemoterapije, ki je vsebovala preparate platine, prihaja v poštev ponovno zdravljenje s preparati platine v kombinaciji ali kot monoterapija. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni prej kot v 6 mesecih po zaključenem prvem sistemskem zdravljenju, je vloga ponovne kemoterapije vprašljiva. Pri tistih, ki si želijo nadaljevanja zdravljenja s sistemsko kemoterapijo, in v primeru, da splošno

stanje to dopušča, prihaja v poštev monoterapija oz. je priporočena vključitev v klinično raziskavo(11).

Najpogosteje uporabljeni citostatiki v monoterapiji so doksorubicin z opisanim odgovorom na zdravljenje 19 do 37 %, paklitaksel z odgovorom na zdravljenje do 25 % pri kemonaiivnih bolnicah ter cisplatin z odgovorom na zdravljenje do 30 %(1).

Najpogosteje uporabljena kombinacija je paklitaksel in karboplatin z odgovorom približno 55 %, preživetjem brez ponovitve bolezni 8 mesecev in celokupnim preživetjem 15 mesecev(1).

Z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja metastatske bolezni potekajo številne klinične raziskave z različnimi tarčnimi zdravili, vendar zaenkrat še nobeno izmed njih ni registrirano za klinično uporabo. Med njimi omenjajo(12):

- bevacizumab, monoklonsko protitelo proti VEGF (raziskava GOG 86P),
- mTOR inhibitorji,
- EGFR, HER2 in VEGFR inhibitorji.

Literatura

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 0: 1-26.
2. www.NCCN.org – NCCN Guidelines Version 2.2016. Uterine neoplasms.
3. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 964-978.
4. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD et al. Oral medoxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736-1744.
5. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 364-367.
6. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of the

- National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 650-658.
7. van Wijk FH, Aapro M, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441-448.
 8. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3902-3908.
 9. Vale CI, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD003915.
 10. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159.
 11. Makker V, Hensley ML, Zhou Q et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 929-934.
 12. Weigelt B, Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 554-563.

Sarkomi maternice

Andraž Perhavec, Astrid Djurišič, Sebastjan Merlo

Sarkomi maternice predstavljajo 3–5 % vseh malignih neoplazem maternice. Nastanejo iz miometrija, strome endometrija ali krvnih in limfnih žil. Običajno so bolj agresivni in imajo slabšo prognozo kot epitelijske neoplazme maternice.

Klasifikacija

Sarkomi maternice so lahko *homologni* (diferenciacija v tkiva, ki so normalno navzoča v maternici) ali *heterologni* (diferenciacija v tkiva, ki jih v maternici običajno ni – skeletna mišica, hrustanec, kost). Včasih smo med sarkome maternice uvrščali tudi karcinosarkome, najnovejša klasifikacija pa jih uvršča med rake, saj nastanejo iz monoklonalne neoplastične celice, ki je bolj podobna epitelijskim kot stromalnim neoplazmam. Tudi epidemiološke in klinične značilnosti teh tumorjev so bolj podobne rakom.

Histološko delimo homologne sarkome maternice v naslednje skupine:

- endometrijski stromalni sarkomi (nizkega in visokega gradusa)
- leiomiosarkomi: epiteloidna in miksoidna varianta
- nediferencirani sarkomi
- mešani epitelijski-mezotelijski tumorji (razen karcinosarkoma, ki ga uvrščamo med rake): adenosarkom – benigni epitelijski elementi so pomešani z malignimi stromalnimi elementi

Dejavniki tveganja

- višja starost
- tamoksifen (absolutno tveganje majhno)
- obsevanje medenice (povezava je značilnejša za karcinosarkom, ki ga ne uvrščamo več med sarkome)
- dedni sindromi (sindrom dedne leiomiomatoze in raka ledvice, dedni retinoblastom)

Diagnoza

Sarkomi materničnega telesa se najpogosteje pokažejo z vaginalno krvavitvijo, medenično bolečino ali medeničnim tumorjem. Simptomi, znaki in rezultati slikovnih preiskav so zelo podobni kot pri ženskah z leiomiomi maternice. Trije najpomembnejši histološki kriteriji za diagnozo leiomiosarkomov so: mitotični indeks, atipija celic in koagulacijska nekroza (Stanford kriteriji). Diagnozo lahko postavimo z biopsijo (redkeje) ali šele po operaciji (po miomektomiji in histerektomiji), kar je pogosteje.

Potrebne preiskave pred načrtovanim zdravljenjem so navedene v Algoritmu 1.

Zdravljenje

Zdravljenje sarkomov maternice izvajamo v terciarnih ustanovah, kjer imamo skoncentrirano znanje in potrebne izkušnje za obravnavo teh redkih rakov. Osnovno zdravljenje je kirurško zdravljenje in je odvisno od načina pridobitve diagnoze (z biopsijo ali šele po operaciji), kot je prikazano v Algoritmu 1. Dopolnilno zdravljenje sarkomov maternice je odvisno od vrste sarkoma (različno zdravimo endometrijske stromalne sarkome nizkega gradusa in preostale sarkome) in stadija bolezni, kot je prikazano v Algoritmu II.

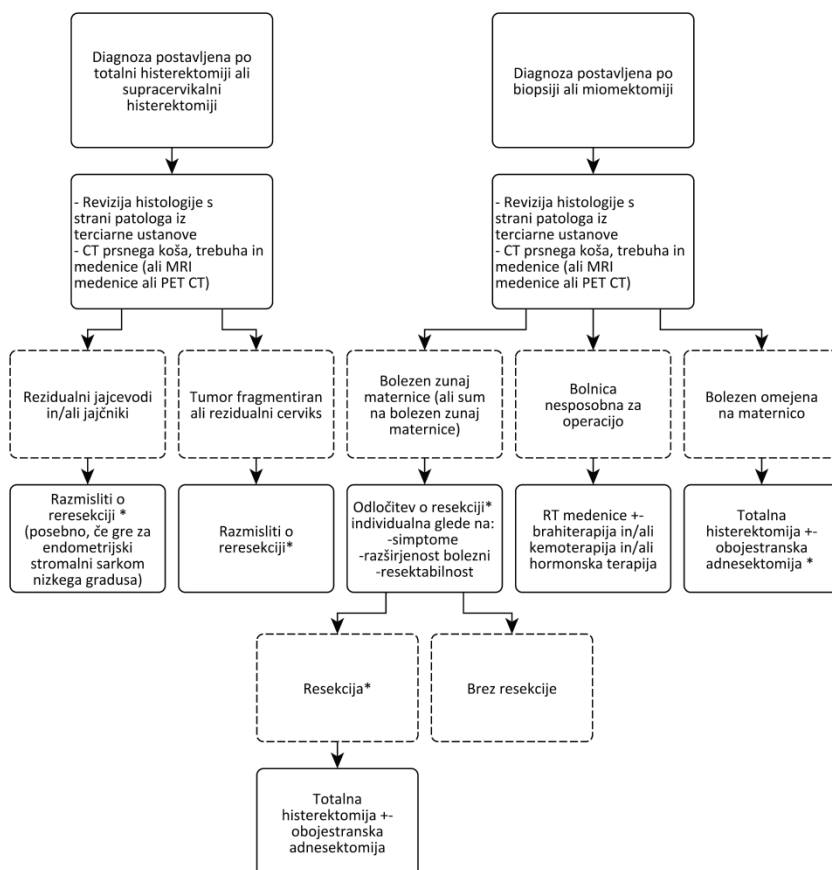
Endometrijske stromalne sarkome nizkega gradusa dopolnilno zdravimo s hormonsko terapijo (pri stadiju I lahko hormonsko terapijo opustimo). V poštev pridejo preparati meggestrol, medroksiprogesteron, aromatazni inhibitorji in GnRH analogi. Stadije II-IV lahko tudi pooperativno obsevamo (obsevanje zmanjša možnost lokalne ponovitve bolezni, na preživetje pa nima bistvenega vpliva). Odločitev o pooperativnem obsevanju je individualna glede na patohistološki izvid.

Endometrijske stromalne sarkome visokega gradusa, nediferencirane sarkome in leiomiosarkome lahko dopolnilno zdravimo s kemoterapijo in obsevanjem, kot je prikazano v Algoritmu 2. Pooperativno obsevanje izboljša lokalno kontrolo bolezni, medtem ko na preživetje nima bistvenega vpliva, zato se za pooperativno obsevanje odločamo individualno glede na patohistološki izvid. Tudi vloga dopolnilne kemoterapije ni natančno definirana, v poštev pride v vseh stadijih bolezni.

Sarkomi maternice se pogosto ponovijo (leiomiosarkom v 50–70 %). Bolnice z lokalnim recidivom zdravimo z reoperacijo (če je tehnično izvedljiva) in

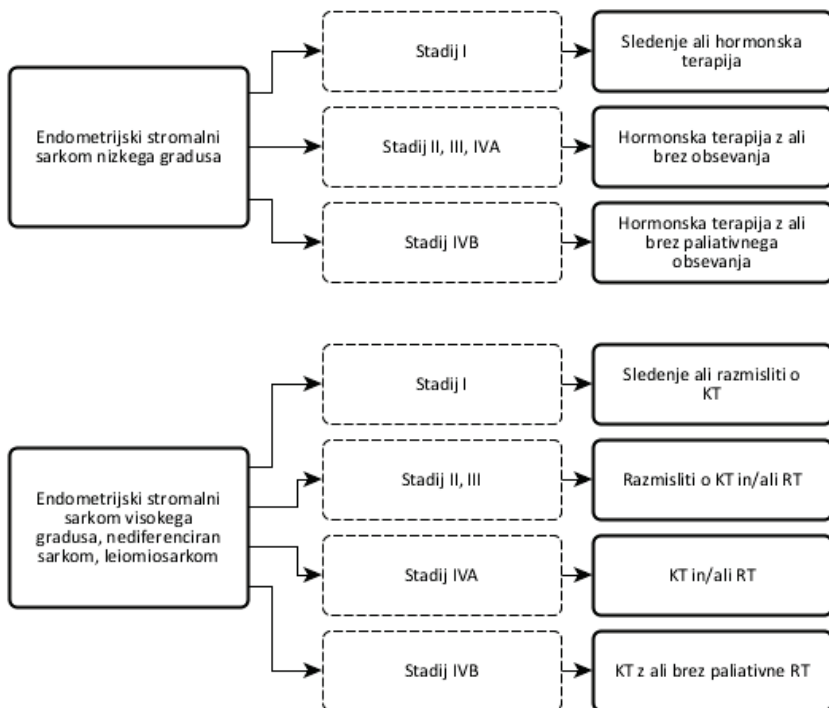
obsevanjem (če ga še ni prejela oz. če lahko prejme dodatno dozo) z ali brez kemoterapije oz. hormonske terapije (hormonska terapija pride v poštev le pri endometrijskih stromalnih sarkomih nizkega gradusa). Pri bolnicah z oligometastatsko boleznijo pride v poštev kirurška odstranitev metastaz ali ablacija (npr. radiofrekvenčna) z ali brez pooperativnega obsevanja in kemoterapije oz. hormonske terapije (pri endometrijskih stromalnih sarkomih nizkega gradusa). Bolnice z diseminirano boleznijo zdravimo s kemoterapijo oz. hormonsko terapijo (endometrijski stromalni sarkomi nizkega gradusa) z ali brez paliativnega obsevanja.

Algoritem 1. Začetna obravnava (diagnostika) in primarno zdravljenje



*Poseg se izvede v terciarni ustanovi

Algoritem 2. Dopolnilno zdravljenje sarkomov maternice



Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms (Version 2.2016). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. (Dostop opravljen 28.09.2016.)
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-139.
3. Trope CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012;51:694-705.
4. Ricci S, Giuntoli RL, Eisenhauer E et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013;131:629-633.
5. Memarzadeh S, Berek JS. Uterine Sarcoma: Classification, clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (2016), UpToDate, Waltham, MA. (Dostop opravljen 28.09.2016.)

Biopsija varovalnih bezgavk pri raku materničnega telesa

Aleš Vakselj

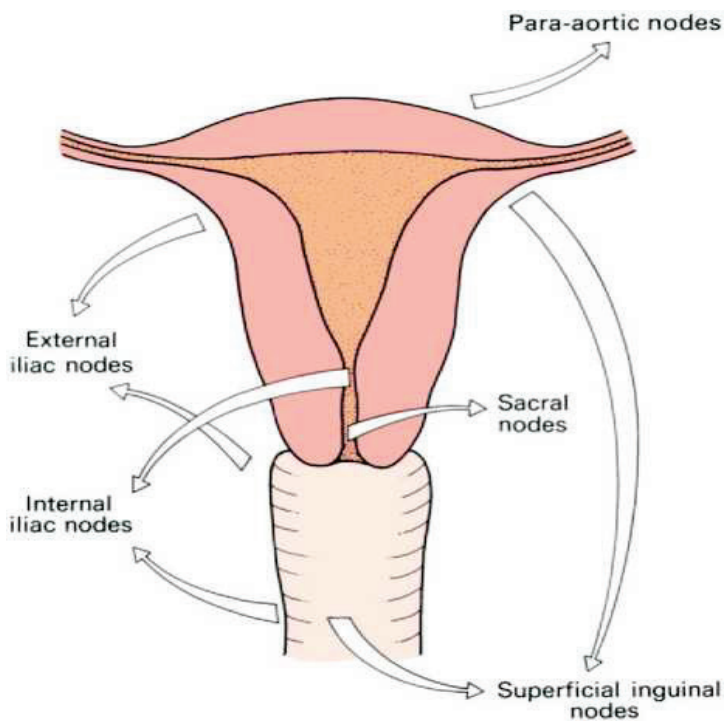
Biopsija varovalnih bezgavk je v onkološki kirurgiji že dolgo uveljavljena metoda in standardna terapija pri raku dojke, malignega melanoma in pri raku zunanjega spolovila. V zadnjih letih jo poskušajo uveljaviti tudi pri raku materničnega telesa. Tako so SNB vključili v zadnjo inačico NCCN smernic(1), ravno tako pa jo dopuščajo tudi ESMO-ESGO-ESTRO smernice(2). Razvoj operativnih tehnik gre v smeri minimalno invazivne kirurgije – laparoskopske kirurgije, ki vključuje tudi biopsijo varovalnih bezgavk.

Potekale so različne študije, tako glede sledila (*ang. tracer*) in mesta aplikacije. Možna sledila so barvilo, koloid, markiran z izotopom ali različne fluorescenčne in infrardeče tehnike.

Za najbolj uporabni in zanesljivi sta se izkazali zadnji tehniki, v Evropi predvsem ICG indocianin green.

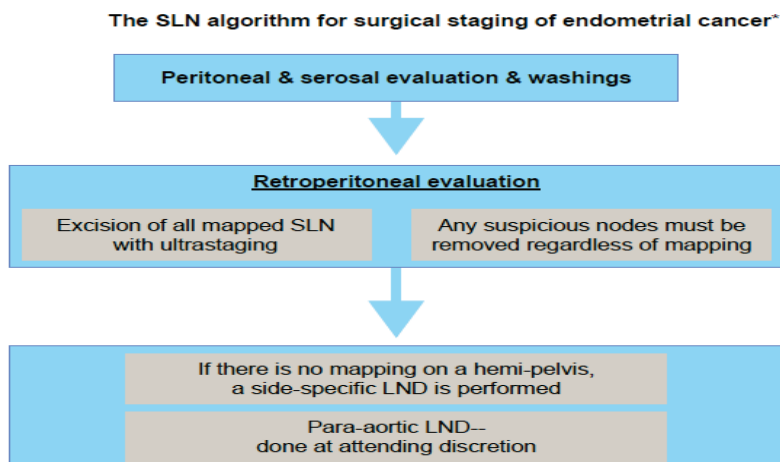
Mesto aplikacije sledila so preizkušali na različnih mestih z različnimi mesti, od paracervikalne aplikacije, peritumorske aplikacije, do aplikacije v fundus.

Težava je v limfni drenaži materničnega telesa. Limfna drenaža poteka preko kardinalnih ligamentov (parametrijev) v pelvične bezgavke ter preko infundibulopelvičnih ligamentov v paraaortne bezgavke (arteriji izhajata iz aorte pod renalnima arterijama, vena ovarica levo se priključi renalni veni, desno v spodnjo veno kavo).



Superficialna aplikacija ICG paracervikalno naj bi pokrila parametrijsko drenažo, globoka pa drenažo iz fundusa preko ovarijskih ven.

NCCN algoritem ob izvajanju SNB:



Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, All Rights Reserved

Zaključek:

V prihodnosti bosta metodi izbire za kirurško zdravljenje raka materničnega telesa minimalna invazivna kirurgija ter biopsija varovalnih bezgavk. SNB skrajša čas operacije in zmanjša nepotrebne zaplete. Omejitve so v dodatni tehnični opremljenosti in izkušeni operaterjev. Potrebna sta določen čas in opravljenost posegov, da metoda v določeni bolnišnici postane rutinska.

Verjetno je po dosedanjih spoznanjih metoda izbora dodaten diagnostični poseg v smislu zamejitvene operacije pri bolnicah s srednjim tveganjem (stadij IB, G1 in G2, stadij IA G3) – priporočilo 5.6(2).

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms version 2. 2016
2. N. Colombo et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0: 1–26, 2015

Ohranitev plodne sposobnosti pri atipični hiperplaziji in raku materničnega telesa

Andreja Gornjec

Rak endometrija je najpogostejši med ginekološkimi raki, incidenca se iz leta v leto zvišuje. Najpogosteje se pojavlja v postmenopavzi. Nezanemarljivo število primerov se odkrije tudi pred 40. letom starosti, v zahodnih državah od 4 do 5 %. V Sloveniji bi bilo število takih bolnic, če upoštevamo oceno registra raka Slovenije za incidenčno stopnjo v letu 2014 (29/100.000) in število obolelih (298), 11,9 na leto(1). Skupaj s trendom poznejšega rojevanja (ter zvišanja telesne teže) se verjetnost zbolevanja nulipar povečuje. Pred 40. letom zbolijo ženske z genetsko predispozicijo (Lynchev sindrom) in hiperestrogenim stanjem, kot so sindrom policističnih jajčnikov, debelost in anovulatorni menstrualni ciklusi, ki so glavni dejavniki tveganja za nastanek raka endometrija tipa 1. Klinični simptomi se pojavijo zgodaj, tako večino odkrijemo v začetnem stadiju (FIGO IA), histološko gre večinoma za dobro diferenciran (G1) endometrioidni rak. Standardno zdravljenje z odstranitvijo maternice z ali brez pelvične in/ali paraaortne limfadenektomije je zelo uspešno, 5-letno preživetje je 93-99 %. Mlajšim ženskam lahko ponudimo možnost zdravljenja z ohranitvijo plodne sposobnosti, če si to želijo. V poštev pride konzervativno zdravljenje s progestini.

Kandidatke za zdravljenje s progestini so tiste, ki imajo bolezen z nizkim tveganjem - rak endometrija omejen na endometrij nizkega gradusa (G1) in/ali atipično hiperplazijo endometrija, ki nimajo kontraindikacij za zdravljenje s progestini in so mlajše od 40 let. Nestandardno zdravljenje poteka v specializiranih ustanovah. Pred zdravljenjem je potrebno histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije potrditi s frakcionirano abrazijo (dilatacijo in kiretažo maternice), samo histeroskopija ni dovolj. Ginekološki patolog mora pregledati preparate in potrditi diagnozo. Za natančno določitev globine invazije v miometrij, stopnjo prizadetosti adneksov in razširjenosti bolezni v medenici je potrebno opraviti magnetno resonanco (MR) medenice. Ekspertni vaginalni ultrazvok je alternativa za določanje globine invazije v miometrij. Bolnica mora podpisati informirani pristanek na nestandardno

zdravljenje. Pred tem ji moramo predstaviti tveganja nekirurškega zdravljenja raka endometrija. Kljub vsem preiskavam še vedno obstaja 5–30 % verjetnost, da je tumor višjega gradusa in da je bolj razširjen, kot nakazujejo preiskave. Bolnica mora biti pripravljena na redno spremljanje, na možnost neuspešnega zdravljenja, na večjo verjetnost ponovitve bolezni ter na možnost kasnejše odstranitve maternice z adneksi.

Optimalne indikacije za zdravljenje s progestini:

1. endometrioidni tip adenokarcinoma endometrija
2. dobro diferenciran tumor
3. omejen na endometrij
4. brez znakov invazije v miometrij (po MR)
5. brez kliničnih znakov razširjenosti bolezni zunaj maternice
6. močna želja po ohranitvi plodnosti
7. starost < 40 let
8. ni prisotnih kontraindikacij za hormonsko zdravljenje
9. podpisati mora informirani pristanek s seznanjenostjo o nestandardnem zdravljenju in tveganjih le tega

Priporočamo zdravljenje z medroksiprogesteron acetatom (400–600 mg/d) ali megestrol acetatom (160–320 mg). Nekaterе študije potrjujejo tudi uspešnost intrauterinoga sistema s sproščanjem 20 mcg levonorgestrela na dan (IUD-LNG)(2). Začnemo z nižjim odmerkom. Za končno oceno uspešnosti zdravljenja svetujemo vsaj 6 mesecev kontinuiranega zdravljenja s progestini. Določanje progesteronskih in estrogenskih receptorjev pred zdravljenjem ni nujno potrebno, kajti tudi tumorji z negativnimi hormonskimi receptorji odgovorijo na konzervativno zdravljenje v zadostni meri.

Spremljamo redno:

- po treh mesecih zdravljenja naredimo kontrolno dilatacijo in kiretažo. V primeru kompletnega odziva na zdravljenje svetujemo enak odmerek progestina še 3 mesece, ko ponovimo abrazijo,
- ob delnem odgovoru na zdravljenje, če je prisotna atipična hiperplazija, nadaljujemo z enakim odmerkom zdravljenja še 3–6 mesecev,
- v primeru, da je karcinom še prisoten, kontroliramo globino invazije s ponovitvijo MR medenice. Če ni znakov invazije v miometrij in ne razširjenosti bolezni, nadaljujemo zdravljenje z večjim odmerkom

progestinov. Nekateri svetujejo kombinirano zdravljenje z IUD-LNG in progestini. Abrazijo ponovimo čez 3 mesece.

- v primeru popolnega odziva na zdravljenje spodbudimo takojšnjo koncepcijo. V primeru, da želimo odložiti zanositev, svetujemo vzdrževalno zdravljenje z IUD-LNG. V primeru, da po 12 mesecih ni popolnega odgovora na zdravljenje, svetujemo histerektomijo.
- po končanem konzervativnem zdravljenju spremljamo tako kot po standardnem zdravljenju. Pri vseh bolnicah po končanem konzervativnem zdravljenju naredimo kontrolno abrazijo čez 6 in čez 12 mesecev (lahko z IUD-LNG in situ).

Uspešnost konzervativnega zdravljenja lahko spremljamo tudi z ultrazvočno meritvijo debeline endometrija. Ob debelini endometrija $\geq 8,3$ mm po 8 tednih zdravljenja in $\geq 4,7$ mm po 16 tednih zdravljenja je verjetnost nepopolnega odziva na konzervativno zdravljenje večja(3).

Konzervativno zdravljenje je uspešno v 48–75 %, po 6 mesecih zdravljenja pa 34–55 %. Bolezen se po konzervativnem zdravljenju ponovi v 24–40 %. V povprečju se bolezen ponovi v 15–19 mesecih (4–66 mesecev)(4)(5). Nosečnost po konzervativnem zdravljenju zmanjša verjetnost ponovitve bolezni(5). Pri bolnicah s ponovitvijo bolezni, ki so imele takojšnji popolni odziv na zdravljenje, je ponovno konzervativno zdravljenje mogoče.

Stopnja nosečnosti po konzervativnem zdravljenju je 39,4 % po asistirani reprodukciji in 14,9 % pri spontanah zanositvah. 28 % bolnic je rodilo živega otroka(6).

Onkološko tveganje ob konzervativnem zdravljenju endometrijskega karcinoma zajema tveganje nediagnosticiranega sinhronega primarnega ali metastatskega raka jajčnikov in zvišanje stadija primarne bolezni. Sinhroni ali metastaski rak jajčnikov se pojavlja v 3,8 % endometrioidnih rakov materničnega telesa gradusa 1 brez invazije v miometrij. Po neuspelem konzervativnem zdravljenju bolezen odkrivamo v višjih stadijih v 1,9 %.

Ob konzervativnem zdravljenju s progestini predstavljajo določeno tveganje tudi stranski učinki: tromboze, spremembe počutja, glavoboli, zvišanje telesne teže, disfunkcija jeter in napetost ter bolečine v prsih. Najpogosteje se po Ushijimi s sod. pojavljata povečanje telesne teže in disfunkcija jeter(7). Z zdravljenjem povezane smrti v literaturi nisem zasledila. Kontraindikacije za konzervativno zdravljenje s progestini so rak dojke, jetrna disfunkcija ter anamneza nastanka tromboz.

Pri bolnicah ob konzervativnem zdravljenju ovrednotimo še možnost genetske predispozicije za nastanek raka in glede na anamnestične podatke ustrezno napotimo na genetski posvet v ustrezno ustanovo (OI).

Po končanem rodnem obdobju svetujemo totalno histerektomijo z obojestransko tubektomijo. Totalno histerektomijo svetujemo tudi ob popolni regresiji tumorja, kajti dejavniki tveganja (debelost, anovulacija, PCO) pogosto ostanejo prisotni. Totalna histerektomija še močneje svetujejo pri bolnicah z Lynchevim sindromom ali drugo genetsko predispozicijo za nastanek raka endometrija (Sy. Muir-Torre in Sy. Cowden)(8). Pri teh bolnicah in pri bolnicah z družinsko obremenjenostjo za rak dojke in jajčnikov svetujemo tudi ovariektomijo. Pri bolnicah brez dednih dejavnikov tveganja lahko jajčnike ohranimo.

Bolnicam svetujemo tudi zmanjšanje telesne teže in zdravo prehrano ter redne telesne aktivnosti.

Literatura

1. In E, Raka R, Registry C. Rak v Sloveniji Cancer in Slovenia. 2012;
2. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia : a systematic review and metaanalysis. YMOB [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;203(6):547.e1–547.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.037>
3. Sato M, Arimoto T, Kawana KEI, Miyamoto Y, Ikeda Y, Tomio K, et al. Measurement of endometrial thickness by transvaginal ultrasonography to predict pathological response to medroxyprogesterone acetate in patients with grade 1 endometrioid adenocarcinoma. 2016;492–6.
4. Gunderson CC, Nickles A, Carson KA, Bristow RE. Gynecologic Oncology Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma : A systematic review. Gynecol Oncol [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;125(2):477–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.003>
5. Park J, Kim D, Kim J, Kim Y, Kim K, Kim Y, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur J Cancer [Internet]. Elsevier; 2013;49(4):868–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.017>
6. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression , relapse , and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and

atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *YMOB* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;207(4):266.e1–266.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.011>

7. Group S, Kyushu N, Hospital K, Kure N, Univer- S, Kagoshima G, et al. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* Multicenter Phase II Study of Fertility-Sparing Treatment With Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. 2007;25(19).
8. Wong A, Ngeow J. *Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment?* Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015.

Obnovimo svoje znanje

1. Obkrožite trditev, ki pravilno povzema epidemiološke podatke za raka materničnega telesa

- a. V Sloveniji za rakom materničnega telesa letno zboli okrog 300 žensk; njihovo petletno preživetje je v evropskem povprečju.
- b. Največ bolnic z rakom materničnega telesa odkrijemo z razsejano obliko bolezni.
- c. Slovenija se po incidenci, umrljivosti in preživetju bolnic z rakom materničnega telesa uvršča v sam evropski vrh.
- d. Največ bolnic je ob diagnozi raka materničnega telesa mlajša od 50 let.

2. Obkrožite trditev, ki pravilno povzema nevarnostne dejavnike za raka materničnega telesa:

- a. Debelost je pomemben dejavnik tveganja zaradi v maščevju nastajajočih estrogenov.
- b. Endogeni in eksogeni estrogeni znižujejo tveganje nastanka endometrijskega karcinoma.
- c. Približno četrtnina rakov materničnega telesa je dednega izvora.
- d. Vse tri zgornje trditve držijo.

3. Kateri je najpogostejši genetski dedni sindrom, ki je povezan s povečano ogroženostjo za raka maternice?

- a. Sindrom Cowden
- b. Sindrom Li-Fraumeni
- c. Sindrom Lynch
- d. Dedni rak dojk in jajčnikov

4. Pacientko z rakom maternice napotimo na genetski posvet kadar:

- a. zboli za rakom maternice po 70. letu
- b. zboli za rakom maternice pred 50. letom in/ali ima pozitivno družinsko anamnezo (vsaj dva sorodnika z rakom debelega črevesa in danke, rakom maternice, rakom jajčnikov, rakom želodca, rakom trebušne slinavke, rakom tankega črevesa in rakom urinarnega trakta)
- c. zboli za rakom maternice po 50. letu in ima sorodnika z rakom pljuč
- d. zboli za rakom maternice in rakom dojkm po 50. letu

5. Prva izbira kirurškega pristopa pri nizkotveganem raku endometrija je:

- a. odprt - laparotomija
- b. vaginalni
- c. laparoskopski
- d. laparoskopski glede na velikost maternice

6. Pri nizkotveganem raku endometrija so priporočila glede limfadenektomije:

- a. ni potrebna
- b. naredimo samo biopsije (»sampling«)
- c. uporabimo algoritem varnostne bezgavke
- d. ni potrebna, vendar je priporočljiv odvzem po algoritmu varnostne bezgavke

7. V primeru, ko operativno zdravljenje pri raku materničnega telesa ni izvedljivo je:

- a. zdravljenje z obsevanjem del paliativnega zdravljenja
- b. zdravljenje z obsevanjem je lahko radikalno v primeru kombinacije zunanega z notranjim obsevanjem
- c. simptomatsko zdravljenje edino možno zdravljenje, v primeru slabe kondicije bolnice
- d. vse od zgoraj naštetega

8. Bolnica je bila zdravljena z operacijo zaradi endometrijskega raka. Dve leti po zdravljenju je prišlo do ponovitve bolezni v nožnici. Kateri pristop k zdravljenju bi uporabili v vsakdanji praksi?

- a. paliativno obsevanje
- b. operativno odstranitev zasevka
- c. operativno odstranitev zasevka in dodatno obsevanje
- d. PET CT za izključitev oddaljenih zasevkov, nato pa zdravljenje glede na prisotnost metastatske oziroma lokalne bolezni s sistemskim zdravljenjem ali paliativnim obsevanjem

9. Adjuvantno sistemsko zdravljenje uporabljamo pri:

- a. Pri vseh bolnicah po operaciji
- b. Pri bolnicah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni
- c. Pri bolnicah z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni
- d. Se ne priporoča

10. Namen adjuvantnega sistema zdravljenja je:

- a. Preprečevanje lokalne ponovitve bolezni
- b. Sistemsko zdravljenje nadomesti potrebo po radioterapiji
- c. Preprečevanje pojava oddaljenih zasevkov

11. Namen zdravljenja metastatskega raka telesa maternice je:

- a. ozdravitev
- b. zmanjšanje simptomov bolezni

12. Hormonska terapija pri metastatskem raku telesa maternice prihaja v poštev pri bolnicah z:

- a. dobro do zmerno diferenciranim rakom, pozitivnimi hormonskimi receptorji in indolentnim potekom bolezni
- b. slabo diferenciranim rakom, pozitivnimi hormonskimi receptorji in hitrim potekom bolezni

13. Katera trditev je pravilna?

- a. UZ preiskava v pomenopavzi je ustrezen presejalni test za karcinom endometrija
- b. UZ preiskava pri pacientkah s pomenopavzno krvavitvijo loči med tistimi z nizkim in višjim tveganjem za karcinom
- c. vse naključno najdene spremembe na maternični sluznici v pomenopavzi potrebujejo histološko opredelitev
- d. UZ debelina endometrija pod 5 mm 100% izključi verjetnost endometrijskega karcinoma

14. Ultrazvočni pregled pacientk z ugotovljenim karcinomom endometrija:

- a. ne spremeni poteka zdravljenja
- b. ni dovolj zanesljiv; vse pacientke bi potrebovale MRI
- c. moral bi ga znati vsak ginekolog
- d. potrebujemo usmerjene ambulate za onkološki ultrazvok, kamor bi lahko napotili pacientke

15. Ali histološki izvid limfadenektomije vpliva na odločitve glede pooperativnega obsevanja?

- a. Ne, saj bolnice potrebujejo obsevanje zaradi lokalnega obsega bolezni
- b. Da. V primeru pozitivnih bezgavk bolnice obsevamo z višjo dozo
- c. Da. V primeru pozitivnih bezgavk glede na njihovo lokalizacijo prilagodimo velikost obsevalnega polja

16. Pri bolnicah srednje rizične skupine za zdravljenje z obsevanjem velja:

- a. S teleradioterapijo dosežemo boljšo lokalno kontrolo kot z brahiradioterapijo
- b. Z brahiradioterapijo dosežemo primerljivo lokalno kontrolo kot s teleradioterapijo
- c. S pooperativnim obsevanjem izboljšamo preživetje bolnic z rakom materničnega telesa

17. Ali je biopsija varovalne bezgavke v zdravljenju raka materničnega telesa že uveljavljena metoda?

- a. da
- b. ne

18. Koliko bezgavk se praviloma odstrani pri metodi biopsije varovalne bezgavke?

- a. 1
- b. 2
- c. vse, ki so označene z barvilom

19. Ali je samo pelvična limfadenektomija pravilna izbira pri primarni operaciji raka materničnega telesa z visokim tveganjem?

- a. da
- b. ne

20. Ali je sistematična pelvična in paraaortna limfadenektomija:

- a. Terapevtski postopek
- b. Zamejitveni postopek

21. Ob diagnozi rak telesa maternice je mlajših od 50 let:

- a. 5% bolnic
- b. 25% bolnic
- c. 20% bolnic
- d. 15% bolnic

22. Zlati standard v diagnostiki raka telesa maternice je:

- a. Odvzem materiala z aspiracijskim katetrom
- b. Vaginalni UZ
- c. Histeroskopija
- d. Kiretaža maternice

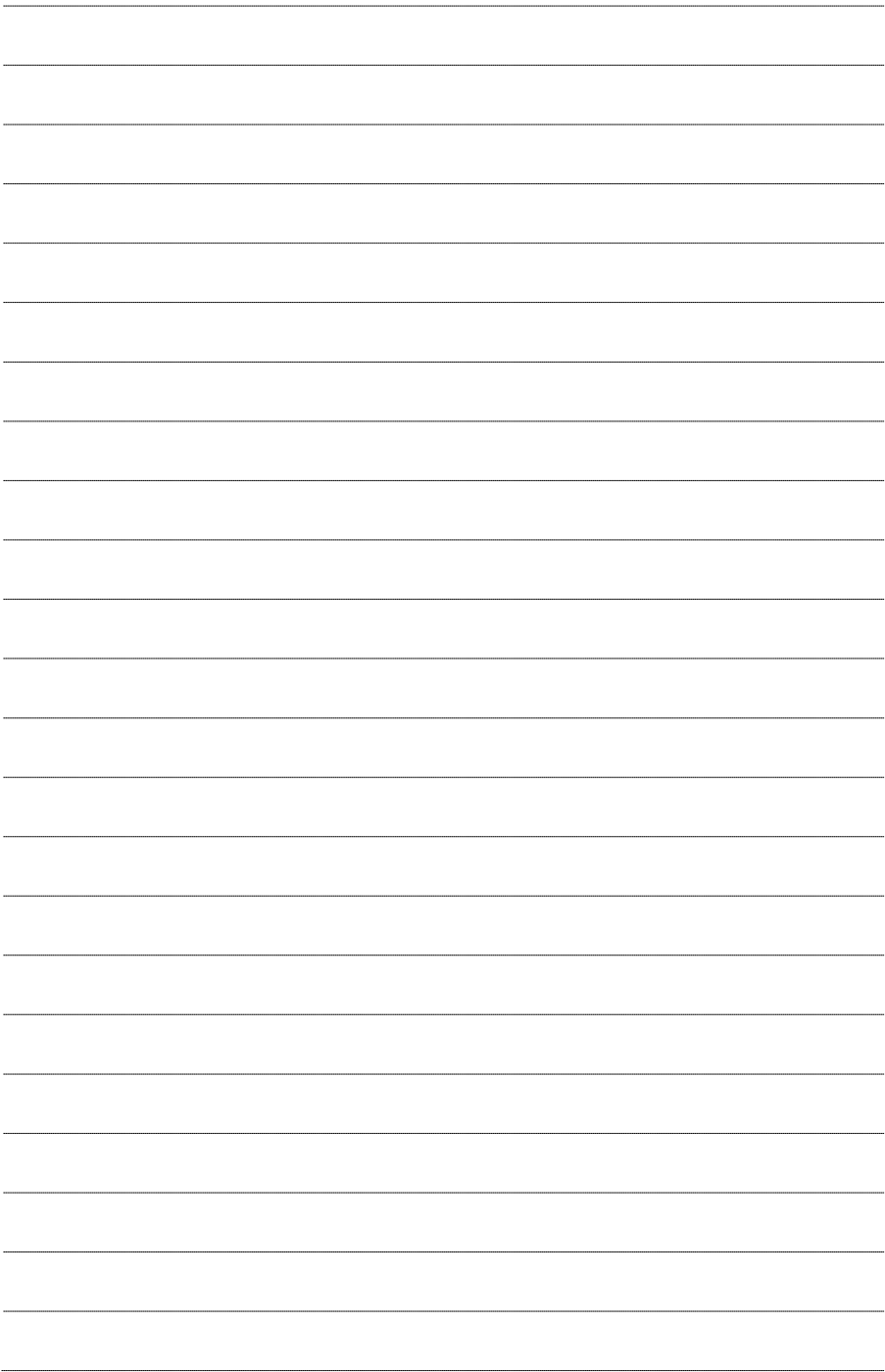
23. Kaj od spodaj naštetega mora biti prisotno, da so bolnice z rakom endometrija primerne kandidatke za zdravljenje z ohranitvijo plodnosti:

- a. endometrioidni rak endometrija
- b. dobro diferenciran
- c. brez invazije v endometrij
- d. brez kliničnih znakov razširjenosti bolezni izven endometrija
- e. mlajše od 40 let
- f. vse navedeno

24. Priporočeno zdravljenje bolnic z rakom endometrija, ki so primerne kandidatke za zdravljenje z ohranitvijo plodnosti je z:

- a. mikroniziran progesteron 100mg/d
- b. ullipristal acetat 10mg/d
- c. noretisteron acetat 10mg/d
- d. megestrol acetat 160-360 mg/d
- e. medroksiprogesteron acetat 400-600 mg/d
- f. levonorgestrel (20mcg) sproščujoči IUV
- g. d, e in f

Zabeleške



Rešitve nalog

1a, 2a, 3c, 4b, 5d, 6d, 7d, 8c, 9b, 10c, 11b, 12a, 13b, 14d, 15c, 16b, 17b,
18c, 19b, 20b, 21d, 22c, 23f, 24g