

RAK ENDOMETRIJA IN OHRANITEV REPRODUKTIVNE SPOSOBNOSTI

Maja Pakiž

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk

Povzetek

Približno 4 do 5 % bolnic z rakom endometrija je ob postavitvi diagnoze mlajših od 45 let. Z odlaganjem načrtovanja nosečnosti v višja starostna obdobja se večja verjetnost, da bodo zbolele ženske, ki še niso rodile oziroma še niso zaključile vseh načrtovanih rojstev, prav tako je neplodnost, še posebej sindrom policističnih jajčnikov, pomemben dejavnik tveganja za rak endometrija. Ker je rak endometrija bolezen, ki je v visokem odstotku ob postavitvi diagnoze omejena na maternico in je s tem povezana z odlično prognozo, ter ker je večinoma hormonsko odvisna bolezen, odzivna na gestagene, lahko mladim ženskam ponudimo z onkološkega stališča še varno zdravljenje brez odstranitve maternice, dokler ne končajo reproduktivnega obdobja. Za medikamentozno zdravljenje so najbolj primerne bolnice z dobro diferenciranim, na endometriji omejenim endometrioidnim karcinomom, brez kontraindikacij za zdravljenje z gestageni in ki so pripravljene sprejeti tveganja, povezana z nestandardnim, manj varnim zdravljenjem. Zdravili prvega izbora po trenutnih priporočilih sta medroksiprogesteron acetat in megestrol acetat, za spremljanje in diagnostiko bolnic priporočamo abrazijo maternice, ultrazvočni pregled rodil pri izkušenem preiskovalcu in MR male medenice. Po zaključenem reproduktivnem obdobju zaradi visokega odstotka ponovitve bolezni svetujemo odstranitev maternice z jajčniki ali brez. Obravnava žensk z rakom endometrija, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, naj poteka v centrih s specializiranimi onkološkimi ginekologi, patologi, radiologi in specialisti reproduktivne medicine.

Uvod

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak, ki se praviloma pojavlja v menopavznem obdobju, vendar je okoli 4 % žensk ob diagnozi mlajših od 40 let, torej v obdobju, ko ženske še načrtujejo nosečnost. Po podatkih iz Registra raka RS je v letu 2013 zbolelo 16 žensk, starih do 45 let (5,1 %). Naraščanje starosti ob načrtovanju nosečnosti (po podatkih Nacionalnega inštituta za javno

zdravje je bilo v letu 2005 12,5 % vseh porodov v Sloveniji pri ženskah, starih 35 let in več, v letu 2015 pa 18,6 %) pomeni, da se bomo pogosteje ukvarjali z bolnicami, ki bodo zbolele, preden so zaključile načrtovana rojstva.

Rak endometrija je bolezen z odlično prognozo, s 75 % zbolelih v omejenem stadiju bolezni ob diagnozi in z 81-% petletnim preživetjem (Register raka 2013). Standardno zdravljenje raka endometrija vključuje odstranitev maternice z jajčniki. Za ženske v obdobju, ko še načrtujejo nosečnost, to predstavlja prekinitve zmožnosti roditi.

Dejavniki ogroženosti v reproduktivnem obdobju

Pri večini bolnic z rakom endometrija opazimo dejavnik ogroženosti, povezan z relativnim pribitkom estrogena. Metaanaliza šestih raziskav je izpostavila debelost kot najpomembnejši dejavnik ogroženosti (RR 2,21). Znani dejavniki ogroženosti so še nuliparnost in neplodnost ter zgodnja menarha in pozna menopavza. Med vzroki neplodnosti še posebej izstopa sindrom policističnih jajčnikov s skoraj 3-kratnim porastom ogroženosti. Hormonski dejavniki ogroženosti so povezani s prognozično dobrimi oblikami raka endometrija, torej histološko endometrioidnim, dobro diferenciranim, omejenim karcinomom.

Pomemben, vendar redkejši dejavnik ogroženosti predstavljajo genetski raki, najpogosteje Lynchev sindrom, povezan z okvarami genov MMR. Ženske z Lynchevim sindromom imajo 40- do 60-% življenjsko ogroženost za rak endometrija. Nosilke teh mutacij v povprečju zbolijo približno 10 let prej, 18 % zbolelih je mlajših od 40 let. Patogeneza nastanka raka endometrija ni hormonsko pogojena, zato nimamo podatkov o učinkovitosti hormonskega zdravljenja pri teh rakih. Zbolele ženske imajo v primerjavi z ženskami brez genetske predispozicije tudi slabšo prognozo in klinični izhod. Ko se odločamo o morebitni ohranitvi maternice pri zbolelih ženskah, ki imajo Lynchev sindrom, moramo ta dejstva še posebej upoštevati, načeloma ohranitev maternice pri njih ne priporočamo.

Obravnavanje bolnic z rakom endometrija, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost

Standardno in priporočeno zdravljenje raka endometrija je v vseh starostnih skupinah odstranitev maternice in jajčnikov. Tovrstno zdravljenje je povezano z odlično in najboljšo prognozo. Zato v prvi vrsti začnemo razmišljati o ohranitvi maternice pri bolnicah, ki izrazijo željo po nosečnosti v prihodnosti in so pripravljene tvegati slabši onkološki izhod od optimalnega.

Pri teh bolnicah kot diagnostično metodo svetujemo frakcionirano abrazijo maternice, ki ima boljše občutljivost in specifičnost za določitev stopnje dife-

renciacije tumorja kot ambulantna biopsija s pipelo. Evropska priporočila še posebej poudarjajo, da naj preparat pregleda izkušen usmerjen patolog, saj je verjetnost za razširjenost bolezni zunaj maternice neposredno povezano s histološkim tipom tumorja. Najnižja verjetnost za bolezen zunaj maternice je pri bolnicah z dobro diferenciranim tumorjem, brez invazije v miometrij in z majhnim volumnom tumorja, nekatere analize so pokazale 0 % bolnic z boleznijo v bezgavkah, če je bil karcinom omejen na endometrij in dobro diferenciran.

Za klinično oceno globine invazije tumorja v miometrij, ki je eden od odločilnih dejavnikov za varnost hormonskega zdravljenja, tako evropska kot priporočila NCCN v prvi vrsti svetujejo MR-slikanje male medenice in spodnjega abdomna, ki ima poleg visoke specifičnosti in občutljivosti za oceno invazije visoko zanesljivost v prepoznavanju prizadetosti retroperitonealnih bezgavk in razširjenosti bolezni v cerviks. Evropska priporočila sicer dopuščajo tudi ultrazvočno oceno lokalne razširjenosti bolezni, če jo izvede dovolj izkušen preiskovalec.

Pred odločitvijo o hormonskem zdravljenju je treba preveriti kontraindikacije, na primer venski trombembolizem in jetrne bolezni, posebna previdnost je potrebna pri bolnicah s sistemskim eritematoznim lupusom, astmo, sladkorno boleznijo, migrenami in debelostjo.

Zdravljenje raka endometrija z zdravili pri ženskah, ki želijo ohranitev reproduktivne sposobnosti

Gestageni so glavno in najpogosteje uporabljeno ter proučevano zdravilo za zdravljenje raka endometrija. Glede na podatke iz literature, čeprav je malo visoko kakovostnih podatkov, trenutno priporočamo medroksiprogesteron acetat 400 do 600 mg na dan (Provera®) ali megestrol acetat 160 do 320 mg na dan (Megestrol®). Manj dokazov iz raziskav je za uporabo intrauterinega sistema z levonorgestrelom (Mirena®) (2).

Ob prejemanju zdravil se lahko pojavijo neželeni učinki, najpogosteje glavoboli, motnje razpoloženja, otekanje, pridobivanje telesne teže, občutljivost dojk, venski trombembolizmi, ki lahko predvsem vplivajo na kakovost življenja, zato so nižji odmerki priporočljivejši.

Popoln odgovor na zdravljenje lahko pričakujemo pri približno 75 % žensk. Odziv na zdravljenje svetujemo spremljati z rednimi biopsijami endometrija, po evropskih priporočilih in priporočilih NCCN na 3 do 6 mesecev z abrazijo maternice, s histeroskopijo ali brez, evropske smernice dodatno priporočajo še MR-slikanje ali ultrazvočni pregled rodil pri izkušenem preiskovalcu.

Verjetnost ponovitve je med 30 in 40 %, najpogosteje v 15 do 35 mesecih po zdravljenju. Zanositev po zdravljenju zniža verjetnost ponovitve bolezni.

Zato po zdravljenju bolnicam svetujemo čim prejšnjo zanositev. Evropska priporočila svetujejo napotitev k specialistom reproduktivne medicine in če je to potrebno, zanositev s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo. Zaradi visokega odstotka ponovitve bolezni pa po končanih načrtovanih rojstvih svetujemo odstranitev maternice z jajčniki, oziroma individualno, glede na konkretne dejavnike ogroženosti pri bolnici, lahko jajčnikov tudi ne odstranimo.

Zaključek

Zdravljenje na endometriji omejenega, endometrioidnega in dobro diferenciranega raka endometrija pri ženskah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost, je z onkološkega stališča še varno in omogoča odmik odstranitve maternice v obdobje po končanem rojevanju. Obravnava teh bolnic naj poteka v centrih s specializiranimi onkološkimi ginekologi, patologi, radiologi in specialisti reproduktivne medicine.

Viri in literatura

1. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:748-758.
2. Brinton LA, Berman ML, Mortel R. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1317-1325.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer, Diagnosis, Treatment and Follow up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2-30.
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecol Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
5. Esposito K, Chiodini P, Capuano A. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45:28-36.
6. Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138:335-342.
7. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125:477.
8. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-718.
9. Koskas M, Uzan J, Luton D. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;101:785.

10. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127:525.
11. Lee NK, Cheung MK, Shin JY. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;109:655.
12. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113:105.
13. Lu KH, Schmeler KM. Endometrial and ovarian cancer screening and prevention in women with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *UpToDate* 6. 5. 2017.
14. Mariani A, Dowdy Sc, Keeney GL. High-risk endometrial cancer subgrupus: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004; 95:120.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). April 2017. Dosegljivo na https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine_blocks.pdf.
16. Park JY, Kim DY, Kim JH. long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013;49:868-874.
17. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC. Hormonal therapy for management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133.
18. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1258-1265.
19. Ushijima K, Yahata H, Yoshikava H. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogseterone acetat for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin oncol*. 2007;25:2798-2803.
20. Zucchetto A, Serraino D, Polese J. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:316-321.