

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 endometrijski 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 miometriju, 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 miometriju. 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 miometriju 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 miometrijo. 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.