

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 miometrij, 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, sistemsko, hormonsko 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.