

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 endometrij 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 miometrij 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 miometrij,
- 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 miometrij 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 adneks 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 izkušenenost 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