

## Lokalno napredoval mezenhimski tumor maternice

Sebastjan Merlo

---

### Izveček

Sarkomi maternice obsegajo skupino redkih tumorjev z različno biologijo tumorja, naravno zgodovino in odzivom na zdravljenje. Diagnoza se pogosto postavi po operaciji za domnevno benigno bolezen. Trenutno predoperativno slikanje ne razlikuje zanesljivo med benignimi leiomiomi in drugimi malignimi tumorji. Leiomiosarkom maternice je najpogostejši sarkom, drugi podtipi pa vključujejo stromalni sarkom endometrija (nizke stopnje in visoke stopnje), nediferenciran sarkom maternice in adenosarkom. Klinične raziskave niso pokazale izboljšanega preživetja ob adjuvantni radioterapiji ali kemoterapiji. Obstaja pa vloga adjuvantnega zdravljenja v skrbno izbranih primerih po multidisciplinarni obravnavi v referenčnih centrih za sarkome. Pri bolnikih z metastatsko boleznijo se lahko uporabi sistemska kemoterapija. Smiselna je vključitev bolnic v klinične raziskave in mednarodne baze, glede na redkost bolezni.

### Uvod

Sarkomi maternice so redki in predstavljajo le 3% vseh rakov telesa maternice. Sarkomi maternice vključujejo vrsto različnih histoloških entitet. Najpogostejši podtip je maternični leiomiosarkom v 60 % primerov, ki mu sledi endometrijski stromalni tumor, nediferencirani sarkom in heterologni sarkomi. Mešani epitelijski in mezenhimski tumorji so adenosarkomi in karcinosarkomi. Razvrščamo jih s FIGO/AJCC klasifikacijo za sarkome maternice.

Leiomiosarkom maternice (LMS) je redka in izjemno agresivna bolezen. Pri bolnikih z napredovalim LMS je petletno preživetje <20 %. Poleg tega je suboptimalna primarna operacija, ki povzroči poškodbo tumorja in prerez sarkoma maternice, povezana s slabšo prognozo v primerjavi s popolno resekcijo sarkoma maternice.

Pri bolnicah z napredovalim in nerezekabilnim LMS maternice je multidisciplinarna terapija najboljša možnost zdravljenja za podaljšanje življenja. Za zdravljenje s kemoterapijo po radioterapiji so pri bolnikih z LMS raziskali številna zdravila, vendar rezultati niso bili zadovoljivi. Številne študije so pokazale, da imajo lahko zdravljenja, ki temeljijo na kemoterapiji, potencial pri bolnikih z LMS s sočasno uporabo hipertermije (HT). Do sedaj pa ni bilo opravljenih študij pri bolnicah z lokalno napredovalim, nerezekabilnim LMS maternice o zdravljenju z radioterapijo, ki bi ji sledila kombinacija kemoterapije in HT.

Predoperativna diagnoza sarkoma maternice ostaja zelo zahtevna. Pojavni simptomi so lahko nejasni in nespecifični ter lahko vključujejo bolečine v spodnjem delu trebuha ali medenici, napihnjenost trebuha in najpogosteje nenormalno krvavitev iz nožnice. Nedavna kohortna študija žensk iz Norveške z diagnozo ULMS med letoma 2000 in 2012 je pokazala, da pri 52,4 %

bolnic ob operaciji ni bilo suma na malignost. Naraščajoča starost je dejavnik tveganja za ULMS s pogostnostjo diagnoze okultne ULMS 9,8/10.000 žensk v starostni skupini od 25 do 39 let, kar se poveča na 33,4/10.000 žensk v starostni skupini od 50 do 64 let.

Običajna slikovna diagnostika, kot sta ultrazvok in/ali slikanje z magnetno resonanco (MRI), ne more natančno in zanesljivo razlikovati med benignim leiomiomom in maligno patologijo. Predoperativna diagnoza je bistvena za karakterizacijo tumorjev maternice, da se določi najvarnejša terapevtska strategija. Za zdravljenje leiomioma maternice so bile razvite minimalno invazivne tehnike, vključno z laparoskopskim posegom, morcelacijo, miomektomijo in embolizacijo maternične arterije. Vendar je predoperativna diferenciacija med atipičnim leiomiomom in LMS kritična tako glede patologije kot slikanja, saj maternični sarkom zahteva posebno kirurško tehniko za preprečitev širjenja. Poleg tega je glede na visoko razširjenost benigne maternične patologije strošek izvajanja slikanja MRI pri vseh ženskah z verjetnim benignim leiomiomom takšno presejanje predrago. Za razliko od raka jajčnikov ni tumorskih označevalcev ali krvnih preiskav, ki bi z visoko verjetnostjo nakazovale na maligno patologijo. Uporaba MRI in merjenje serumske laktat dehidrogenaze v krvi pa pomaga razlikovati med leiomiomi in LMS. Najpogosteje se diagnoza postavi pooperativno po histopatološkem pregledu. Obstajajo nekatere klinične značilnosti, ki bi morale vzbuditi sum, na primer hitro rastoč "fibroid" pri ženskah v peri- ali po menopavzi. Poleg tega, je smiselna igelna biopsija predoperativno, v kolikor ima bolnica pred operacijo na slikanju MRI vidno veliko in heterogeno maternično maso. Totalna abdominalna histerektomija in obojestranska salpingo-ooforektomija predstavljata standard oskrbe za zgodnjo fazo ULMS. Verjetnost metastaz v bezgavkah se giblje med 3 % in 11 %, zato medenična limfadenektomija ni indicirana. Vloga ooforektomije pri ženskah pred menopavzo ni jasna. Tveganje za metastaze v jajčnikih se giblje okrog 4 %, zato se lahko razmisli glede ohranitve jajčnikov.

Sistemsko zdravljenje prihaja v poštev pri bolnicah z lokalno napredovalim, ponavljajočim se ali metastatskim sarkomom maternice. Dokončna korist na preživetje ni bila dokazana. Tako kot pri vseh sarkomih mehkega tkiva je izbira zdravljenja odvisna od histološkega tipa, saj so stopnje odziva na sistemske zdravljenje različne.

Druge možnosti zdravljenja metastatskega materničnega sarkoma vključujejo uporabo kirurškega posega, RT, radiofrekvenčne ablacije in drugih intervencijskih radioloških tehnik. Ablativno zdravljenje se lahko uporablja tudi pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo, idealno po obdobju aktivnega nadzora in osredotočeno na tiste z dolgim intervalom brez bolezni in relativno indolentno biologijo bolezni. Paliativna RT je koristna možnost zdravljenja za tiste s simptomatsko ali lokalizirano boleznijo.

## Zaključek

Jasno je, da sta pri tej zahtevni skupini bolezni zgodnje prepoznavanje in diagnoza sarkoma maternice ključnega pomena za izboljšanje izidov pri bolnikih. Glede na redkost patologije je napotitev bolnikov v specializirane centre optimalna izbira. Ob tem je potrebno razmisliti o multimodalnih ukrepih in morebitni vključitvi v klinične raziskave. Zaenkrat ostaja operativna terapija edina realna možnost ozdravitve. Izhajajoč iz tega je pomemben pravilen pristop, izogibanje morcelaciji in nepotrebnim posegom, kot sta limfadenektomija in omentektomija. Adjuvantne terapije trenutno niso dokazano pripomogle k PFS in OS. Za tiste z metastatsko boleznijo pa ostaja upanje v razvoj zdravil za redke vrste tumorjev. To zahteva tesno sodelovanje med vsemi vpletenimi skupinami ter skrbno izbiro klinično pomembnih končnih točk preizkušanja ob upoštevanju meril kakovosti življenja in ustrezne slikovne diagnostike.

## Literatura

1. Shirafuji A, Shinagawa A, Kurokawa T, Yoshida Y. Locally-advanced unresected uterine leiomyosarcoma with triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia: A case report. *Oncol Lett.* 2014 Aug;8(2):637–641.
2. Gupta AA, Yao X, Verma S, Mackay H, Hopkins L; Sarcoma Disease Site Group and the Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic chemotherapy for inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013 Jun;25(6):346–55.
3. P. Reichardt. The treatment of uterine sarcomas, *Annals of Oncology.* 23(10): 2012; 151–57.
4. N.S. Reed. The Management of Uterine Sarcomas, *Clinical Oncology, Volume 20, Issue 6,* 2008, 470–478.
5. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma - current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017 Aug 31;9:597–606.