

Posodobljene ESMO/ESTRO/ESP smernice za rak telesa maternice

New ESMO/ESTRO/ESP guidelines in endometrial cancer

Sonja Bebar

POVZETEK

Smernice zdravljenja zgodnjega raka endometrija narekujejo kirurški pristop z adjuvantnim zdravljenjem. Dodatno zdravljenje je odvisno od kliničnih in pato-histoloških dejavnikov. Na osnovi teh bolnice uvrstimo v skupino z nizkim tveganjem, z nizkim srednjim tveganjem in skupino z visokim tveganjem. Molekularna klasifikacija omogoča natančnejšo opredelitev lastnosti karcinoma in napove tveganje za ponovitev bolezni.

Ključne besede: nove smernice, rak endometrija, molekularna klasifikacija

Uvod

Prva sklepna konferenca o zdravljenju raka telesa maternice je bila izvedena leta 2014. Združila je European Society of Medical Oncology (ESMO), European Society of Gynecological Oncology (ESGO) in European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) z namenom objaviti na dokazih temelječe smernice za zdravljenje tega raka.

Leta 2021 so se združenja ESGO, ESTRO in European Society of Pathology (ESP) odločila za posodobitev smernic zdravljenja, te posodobitve pa bi vključevale vsa nova odkritja na področju diagnostike in zdravljenja endometrijskega raka v duhu multidisciplinarne obravnave. Posodobitev je temeljila na pregledu literature v angleškem jeziku, ki je bila objavljena med leti 2014 in 2019 in je zajemala pregledne članke in rezultate randomiziranih kliničnih raziskav.

Pomembnost tega dogodka zaznamuje pet stopenjski proces. Oblikovali so multidisciplinarne mednarodne skupine, upoštevanje znanstveno potrjenih spoznanj, mednarodno objavljenih ekspertnih mnenj in mednarodnih postopkov pregleda zdravljenja tega raka s strani zdravnikov in bolnikov. Te skupine so oblikovale predloge postopkov diagnostike in zdravljenja raka endometrija. O teh je nato presojala mednarodna ESTRO/ESGO/ESP skupina, ki so jo sestavljali kliniki, ki se ukvarjajo z bolnicami s tem rakom in tudi bolnice. Oblikovali so priporočila za pristop k zdravljenju tega raka, vsako od priporočil definira stopnja dokazov in nivo priporočil.

1. Lynch sindrom

Lynch sindrom ali dedni nepolipozni rak debelega črevesa je posledica mutacije v enem od MMR proteinov – MLH1, MSH2, MSH6 ali PMS2. Zaradi tega se poveča tveganje za nastanek raka debelega črevesa, raka endometrija, raka jajčnikov in nekaterih drugih rakov.

Priporočena pot za odkrivanje nosilk Lynch sindroma je določitev statusa MMR z imunohistokemijo, ki se opravi na tumorskem tkivu. Z MMR imunohistologijo določimo ekspresijo štirih MMR proteinov: MLH1, PMS2, MSH6 in MSH2. Pomemben je hipermetilacijski status MMR. Če je ta odsoten je priporočljiva genetska obravnava bolnic za določitev morebitne prisotnosti germinalnih mutacij. Kumulativna incidenca pojava raka endometrija je odvisna od prisotnosti specifičnih mutacij in je pri 70 letih 34 %, 51 %, 49 % in 24 % za MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 nosilke mutacij.

Določitev statusa MMR je diagnostično pomembna, saj gre običajno za endometrioidni tip endometrijskega raka. Pomembna je tudi kot presejalni test za iskanje nosilk Lynch sindroma. Gre tudi za prognostični pomen in za presojo o možnosti zdravljenja z imunoterapijo.

Za presojo o morebitni napotitvi na nadaljnjo genetsko obravnavo je potrebno pridobiti informacijo o metilacijskem statusu MLH1. Če je metilacijski status negativen, obstaja sum na prisotnost Lynch sindroma.

Nosilke Lynch sindroma je potrebno pričeti slediti po 35. letu. Priporočeni so redni letni ginekološki pregledi in transvaginalni ultrazvok (TVUZ) ter biopsija endometrija na 1 do 2 leti.

Pred 40 letom starosti, ali ob zaključku reproduktivnega obdobja priporočajo preventivno ginekološko operacijo z odstranitvijo maternice, jajcevodov in jajčnikov. Dovoljena je uvedba estrogenskega nadomestnega zdravljenja.

2. Molekularni markerji

Najpomembnejša novost pri zdravljenju raka endometrija je uvedba molekularne klasifikacije v zdravljenje. Leta 2013 je bila v publikaciji The Cancer Genome Atlas (TCGA) prvič objavljena študija obširne genske analize skupine 373 primerov seroznega in endometrioidnega raka endometrija, primere so razdelili na štiri molekularne podskupine: POLE mutacija, mikrosatelitska nestabilnost (MSI), copy number low in copy number high. Te štiri skupine rakov so imele različne klinične poteke in prognozo zdravljenja, najboljša je bila v skupini POLE mutacij in najslabša v skupini copy number high. Krivulja preživetja je bila podobna v skupini copy number high in pri seroznem podtipu raka ali pri endometrioidnem tipu in ostalih molekularnih podskupinah. Odkrili so tudi, da so POLE mutirani tumorji pogosto endometrioidni, medtem ko so copy number high običajno serozni ali visoko maligni endometrioidni raki endometrija.

Kasneje se je pojavila novejša klasifikacija molekularnih markerjev, ki je preprostejša in v praksi lažje izvedljiva. Rake endometrija deli na: status POLE mutacije, MMR status in p53 status. Tumorji, kjer pri katerih mutacija ni mogoče dokazati spadajo v skupino brez specifičnih mutacij (no specific mutation present – NSMP). Študije kažejo, da je večja incidenca p53 mutacij pri seroznih in visoko malignih rakah endometrija in da je POLE mutacija pogostejša v skupini nizko malignih rakov endometrija.

2.1 POLE mutacija

POLE mutacijo najdemo pri 6 do 9% primerov raka endometrija. Pojavlja se pri mlajših, suhih bolnicah z začetnim stadijem bolezni in endometrioidno histologijo. Gre za mutacijo, ki sproži močan imunski odgovor proti mutiranim celicam. Čeprav gre praviloma za tumorje s slabšo diferenciacijo ali prisotno limfovaskularno invazijo imajo dobro prognozo s 96 % petletnim preživetjem. S študijami so kasneje potrdili, da dodatno kooperativno zdravljenje pri teh bolnicah ne vpliva na preživetje.

2.2 P53 mutacija

To mutacijo najdemo pri 13–18 % vseh rakov endometrija. Bolnice so starejše, imajo nižji indeks telesne mase (BMI). Klinično gre za napredovale rake s slabšim preživetjem. Histološko gledano najdemo p53 mutacijo pri 93 % seroznih EC, pri 85 % karcinosarkomov, pri 38 % svetloceličnih rakov, pri 22 % slabo diferenciranih EC in le v 5 % pri dobro diferenciranih EC.

Preživetje bolnic s p53 mutacijo je boljše, če jih pooperativno poleg z obsevanjem zdravimo tudi s kemoterapijo (KT). Potekajo študije, katerih cilj je opredeliti dobrobit zdravljenja teh bolnic z monoklonalnimi protitelesi in PARP inhibitorji.

2.3 MMRd status

Pojavlja se pri 20–30% rakov endometrija in je analogna skupini z mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI). Ti tumorji nastanejo z zarodno MMR mutacijo v DNA popravljalnih proteinih MLH1, PMS2, MSH2 in MSH6, lahko gre za Lynch sindrom. Nastajajo lahko tudi s somatsko MMR gensko mutacijo (Lynch like) ali homozigotno metilacijo MLH1 gena.

Klinični pomen določanja MMR statusa pri raku endometrija je odkrivanje bolnic z Lynch sindromom. V prihodnosti bo morda določanje tega statusa pomembno tudi pri zdravljenju z novjšimi terapijami, kot so tarčni inhibitorji.

2.4 Nespecifični mutacijski profil (NSMP)

Gre za p53 divji tip mutacije, ki ga najdemo pri 40-50% bolnic z EC. Bolnice v tej skupini imajo večji BMI. Gre v glavnem za endometrioidne karcinome, ki imajo pozitivne estrogenske in progesteronske receptorje in v veliki meri odgovorijo na hormonsko terapijo. V tej skupini pa najdemo tudi mutacije, ki pomenijo slabšo prognozo in pogostejši pojav perifernih recidivov.

3. Pomen molekularne klasifikacije pri zdravljenju endometrijskih rakov

Trenutno zdravljenje raka endometrija temelji na kirurgiji in dodatnih postopkih zdravljenja. Dodatno zdravljenje je odvisno od kliničnih in patohistoloških značilnosti tumorja, s pomočjo teh uvrstimo bolnice v skupino z nizkim tveganjem, skupino z nizkim srednjim tveganjem, v skupino z visokim srednjim tveganjem in v skupino z visokim tveganjem.

Glede na molekularno klasifikacijo razdelimo rake endometrija s pomočjo imunohistokemije na štiri molekularne podskupine: POLE mutirani, p53 nenormalni, MMR in NSMP. To je ogromen napredek glede na zgodovinsko delitev teh rakov na dve skupini (tip 1 in tip 2).

S pomočjo molekularne klasifikacije in razvrstitve rakov endometrija v štiri podskupine končno lahko bolje opredelimo stopnjo tveganja za ponovitev bolezni. Pridobili smo pomembno klinično orodje, ki nam pomaga pri kliničnih odločitvah glede nadaljnega zdravljenja. POLE mutacija pomeni majhno tveganje za ponovitev bolezni in pri zgodnjih stadijih bolezni ne zahteva dodatnega zdravljenja. Nasprotno obstaja pri p53 nenormalnih tumorjih visoko tveganje za ponovitev bolezni in slabše preživetje, kar jih uvrsti v skupino z visokim tveganjem in zahteva dodatno zdravljenje s kemoterapijo.

Potekajoče študije, kot so PORTEC-4a, RAINBO, CANSTAMP in TAPER bodo morda pokazale pot do pridobitve ključnih informacij s katerimi bomo lažje individualizirali zdravljenje bolnic z endometrijskim rakom, ki bo temeljilo na klinično-patoloških in molekularnih kriterijih.

Zaključek

Smernice zdravljenja zgodnjega raka endometrija narekujejo kirurški pristop z adjuvantnim zdravljenjem. Dodatno zdravljenje je odvisno od kliničnih in pato-histoloških dejavnikov. Na osnovi teh bolnice uvrstimo v skupino z nizkim tveganjem, z nizkim srednjim tveganjem in skupino z visokim tveganjem. Molekularna klasifikacija omogoča natančnejšo opredelitev lastnosti karcinoma in napove tveganje za ponovitev bolezni. Pomaga pri odločanju o dodatnem zdravljenju. Glede na molekularne značilnosti delimo raka endometrija na štiri skupine: POLE mutirani, p53 nenormalni, MMRd in NSMP. POLE mutirani tumorji imajo manjše tveganje za ponovitev bolezni, bolnice z zgodnjimi stadiji bolezni ne potrebujejo dodatnega zdravljenja. Nasprotno imajo p53 nenormalni tumorji visoko tveganje za ponovitev bolezni s slabšim preživetjem, kar botruje odločitvi o dodatnem zdravljenju.

Literatura:

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
2. Alexa, M.; Hasenburg, A.; Battista, M.J. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers* 2021, 13, 1478. <https://doi.org/10.3390/cancers13061478>
3. Jamieson A, McAlpine JN. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(2):210–216.
4. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial Cancer: Transitioning from Histology to Genomics. *Curr Oncol* 2022; 29:2: 741-57.
5. Vermij L, Smith V, Nout R et Bosse T. Incorporation of molecular carecteristics into endometrial cancer manegament. *Histopathology* 2020; 76: 52-63.
6. Leon-Castillo A. Update in molecular classification of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2023: 33:333-42.
7. Njoku K, Barr CE and Crosbie EJ (2022) Current and Emerging Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer. *Front Oncol.* 12:890908. doi: 10.3389/fonc.2022.890908
8. Goulder A, Gillard SL. Molecular classification of endometrial cancer: entering an era of precision medicine. *J Gynecol Oncol* 2022; 33.e47.