



Združenje za radioterapijo in onkologijo

Onkološki inštitut Ljubljana

RAK ENDOMETRIJA IN NOVOSTI V ZDRAVLJENJU

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Ljubljana, marec 2026

Znanstveni simpozij: **Rak endometrija in novosti v zdravljenju**

Elektronski zbornik znanstvenih prispevkov,

Ljubljana, marec 2026

Urednici: Maja Krajec, dr. med., doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Recenzent: prof. dr. Borut Kobal, dr. med.

Oblikovanje: Maja Krajec, dr. med.

Izdajatelj: Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovni odbor: doc. Zobec Logar Helena Barbara, dr. med., Krajec Maja, dr. med, izr. prof. dr. Šegedin Barbara, dr. med., doc. dr. Merlo Sebastjan, doc. dr. Kovačević Nina, dr. Škrbinc Breda, dr. med., Maja Ravnik, dr. med., doc. dr. Pakiž Maja, dr. med., izr. prof. Jure Knez, dr. med., doc. dr. Janša Vid, dr. med., prim. Cvjetičanin Branko, dr. med., Maja Ivanetič Pantar, dr. med., dr. Ksenija Strojnik, dr. med., dr. Snježana Frkovic Grazio, dr. med., doc. dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol.,

Organizacijski odbor: Maja Krajec, dr. med., doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana

Povezava: <https://www.onko-i.si/raziskovanje/strokovne-publikacije>

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 274826243

ISBN 978-961-7248-21-0 (PDF)

Vsebina srečanja

08:20-08:30	Uvodni nagovor (H. Zobec Logar)
08:30-09:00	Novosti v zdravljenju raka endometrija, priporočila 2025 (M. Krajec, H. Zobec Logar, M. Ravnik)
09:00-09:15	Praktični vodnik: ključni elementi histopatološkega izvida, ki usmerjajo nadaljnje ukrepe (S. F. Grazio)
09:15-09:30	Molekularna klasifikacija: interpretacija izvida za vsakodnevno prakso (V. Šetrajčič Dragoš, V. Stegel)
09:30-09:45	Rak endometrija: vloga kliničnega genetika (K. Strojnik)
09:45-10:00	Razprava
10:00-10:30	Odmor s kavo
10:30-10:45	Minimalno invazivna kirurgija: meje in kriteriji – kdaj lahko in kdaj moramo poseči po klasičnem pristopu (N. Kovačević, S. Merlo)
10:45-11:00	Nova priporočila za določanje stadija bolezni: biopsija varovalne bezgavke (V. Janša, B. Cvjetičanin)
11:00-11:15	Obsevanje raka endometrija v dobi molekularne diagnostike (M. Oražem)
11:15-11:45	Sistemsko zdravljenje: mesto imunoterapije in hormonskega zdravljenja (B. Škrbinc), <i>satelitsko predavanje</i>
11:45-11:55	Razprava
11:55-12:15	Pembrolizumab v sistemske zdravljenju raka endometrija (B. Gregorič), <i>satelitsko predavanje</i>
12:15-13:15	Kosilo
13:15-13:30	Od biomarkerjev do usmerjenega zdravljenja bolnic z rakom endometrija - vloga durvalumaba ter pri katerih bolnicah olaparib doprinese k boljšim izidom (B. Škrbinc)
13:30-13:45	Zdravljenje ponovitve bolezni (J. Knez)
13:45-14:00	Zgodnja paliativna obravnava (M. Ivanetič)
14:00-14:30	Klinični primeri (G. Vivod, M. Kobav, M. Ravnik)
14:30-14:45	Optimizacija zdravljenja bolnic z rakom endometrija v Sloveniji (M. Pakiž)
14:45-16:00	<u>Okrogla miza:</u> Predstavitev obrazca za napotitev na ginekološki konzilij Izzivi pri uvajanju novih priporočil v slovenskem prostoru (B. Cvjetičanin, V. Janša, J. Knez, M. Pakiž, M. Ravnik, B. Škrbinc, B. Šegedin, S. Grazio, S. Merlo, N. Kovačević, M. Krajec, H. Zobec Logar, K. Strojnik)

Avtorji prispevkov

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ravnik, dr. med., Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

Maja Krajec, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., Oddelek za patologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

doc. dr. Vida Stegel, univ. dipl. biol., Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. razisk. dr. Vita Šetrajčič Dragoš, MSc, Kraljevina Švedska, Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Ksenija Strojnik, dr. med., Oddelek za klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Kovačević Nina, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Vid Janša, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

asist. mag. Miha Oražem, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Breda Škrbinc, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Jure Knez, dr. med., Klinični oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, UKC Maribor

Maja Ivanetič Pantar, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Palitativni oddelek, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. Gregor Vivod, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Maja Pakiž, dr. med, Klinični oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, UKC Maribor

Kazalo

Novosti v zdravljenju raka endometrija, priporočila 2025.....	7
Praktični vodnik: ključni elementi histopatološkega izvida, ki usmerjajo nadaljnje ukrepe.....	12
Molekularna klasifikacija raka endometrija: interpretacija izvida za vsakodnevno prakso.....	18
Rak endometrija: vloga kliničnega genetika	23
Minimalno invazivna kirurgija: meje in kriteriji – kdaj lahko in kdaj moramo poseči po klasičnem pristopu	29
Nova priporočila za določanje stadija bolezni pri raku endometrija: biopsija varovalne bezgavke	34
Obsevanje raka endometrija v dobi molekularne diagnostike	40
Karcinom endometrija - sistemsko zdravljenje: mesto imunoterapije in hormonskega zdravljenja	43
Zdravljenje ponovitve bolezni.....	49
Zgodnja paliativna obravnava bolnic z rakom endometrija.....	53
Rak endometrija: kirurški klinični primer	57
Optimizacija zdravljenja bolnic z rakom endometrija v Sloveniji.....	62

Predgovor

Spoštovane kolegice in kolegi!

Rak endometrija je v zadnjih letih doživel pravi preporod: iz enostavnega v kompleksnega in iz kompleksnega v ultrakompleksnega; iz nezanimivega v izjemno zanimivega, iz sivega v barvnega – če si dovolimo kanček poetičnosti.

Po pojavnosti se rak endometrija tako v svetu kot v Sloveniji uvršča na šesto mesto med vsemi raki, njegova incidenca pa narašča. K temu prispevata predvsem staranje prebivalstva in vse večja prevalenca debelosti.

Prenovljena klasifikacija FIGO iz leta 2009 ter njene kasnejše nadgradnje upoštevajo ključne prognostične dejavnike, kot so limfovaskularna invazija, histološki in biološki podtipi tumorjev, prisotnost mikro- in makrozasevkov v medeničnih ter paraaortnih bezgavkah, peritonealna karcinomatosa in – seveda – molekularna klasifikacija. Na tej podlagi danes ločimo štiri molekularne skupine z različnim tveganjem za ponovitev bolezni in posledično z različnimi priporočili za dopolnilno zdravljenje.

Sodobna obravnava raka endometrija je postala tako kompleksna, da si pravilno razvrstitev brez algoritmov in »plonk listkov« skoraj težko predstavljamo. V zadnjih letih je bolezen stopila v ospredje številnih strokovnih srečanj, saj se naše razumevanje nenehno pogloblja. Ob že uveljavljenih molekularnih podtipih (*POLE*, *MMRd*, *p53 in NSMP*) se pojavljajo dodatne natančnejše opredelitve, kot sta *NSMP ER-pozitivni* in *NSMP ER-negativni* podtip. In razvoj se še zdaleč ni ustavil.

Zdi se, da je napočil čas, da raku endometrija posvetimo znanstveni simpozij samo zanj.

Helena Barbara Zobec Logar in Maja Krajec v imenu Organizacijskega odbora

Novosti v zdravljenju raka endometrija, priporočila 2025

Maja Krajec, Helena Barbara Zobec Logar, Maja Ravnik

Povzetek

Sodobno kirurško zdravljenje raka endometrija postaja individualno usmerjeno. Poznavanje bioloških in molekularnih značilnosti tumorja predstavlja ključno osnovo za nadaljevanje individualiziranega adjuvantnega zdravljenja.

Ključne besede: rak endometrija, priporočila, molekularna klasifikacija, personalizirana onkologija

Uvod

Rak endometrija ostaja najpogostejši med ginekološkimi raki. Njegova incidenca se povečuje zaradi staranja prebivalstva in naraščajoče epidemije debelosti. V novih priporočilih uveljavitev molekularne klasifikacije v FIGO (angl. *International Federation of Gynaecology and Obstetrics*) stadij neposredno vpliva na natančnejšo opredelitev prognostičnih skupin in individualizirano načrtovanje zdravljenja. Prispevek povzema osrednje novosti v kirurškem in adjuvantnem zdravljenju raka endometrija po novih priporočilih.

Kirurško zdravljenje

Kirurško zdravljenje je osnovno zdravljenje raka endometrija. Osrednja novost posodobljenih priporočil je vključitev molekularnih karakteristik tumorja v osnovno klinično diagnostiko in načrtovanje adjuvantnega zdravljenja. Obseg zdravljenja se prilagaja stopnji tveganja za ponovitev bolezni (Tabela 1), ki temelji na molekularnem profilu tumorja (Tabela 2).

Tabela 1. Stopnje tveganja za ponovitev bolezni

5-letno tveganje za ponovitev bolezni	
NIZKO	< 8%
SREDNJE	8–14%
VISOKO SREDNJE	15–24%
VISOKO	≥25%

Tabela 2. Molekularni podtipi raka endometrija

Molekularna klasifikacija
POLE mut
MMRd/MSI-H
p53 abn
NSMP ER-pozitivni
NSMP ER-negativni

Legenda: POLE mut – tumorji z mutacijo v genu *POLE* (gen za katalitično podenoto DNA polimeraze ϵ , pomembne pri replikaciji DNA in popravljanju napak); MMRd/MSI-H – tumorji z okvaro sistema popravljanja neskladij v DNA (angl. *deficient mismatch repair*) oziroma z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo; p53 abn – tumorji z nenormalnim vzorcem izražanja beljakovine p53; NSMP ER-pozitivni – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) z izražanjem estrogenskih receptorjev; NSMP ER-negativni – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) brez izražanja estrogenskih receptorjev

Minimalno invazivni kirurški pristop je način kirurškega zdravljenja, ki je primeren za vse stadije bolezni, vključno pri bolnicah z visoko stopnjo tveganja ponovitve. Standardno kirurško zdravljenje lokalno razširjene bolezni je enostavna histerektomija z obojestransko adnektomijo in odstranitev varovalne bezgavke (angl. *sentinel lymph node*, SLN). Infrahilarna omentektomija je indicirana le pri seroznem karcinomu, karcinosarkomu in nediferenciranem karcinomu, medtem ko pri drugih histoloških podtipih

ni potrebna. Podatki retrospektivnih kliničnih raziskav o incidenci metastaz v omentumu in peritoneju so glede na molekularni profil tumorja omejeni. Kljub neugodnemu prognostičnem pomenu pozitiven izvid peritonealne citologije ni vključen v FIGO stadij bolezni. SLN je z uporabo barvila indocianin zeleno postal zlati standard za kirurško določanje stadija bolezni pri bolnicah z lokalno razširjeno boleznijo, ne glede na histološki podtip raka endometrija. Metoda omogoča visoko natančnost pri odkrivanju metastaz z uporabo angl. »*ultrastaging*« *bezgavke, hkrati pa pomembno zmanjšuje tveganje za po* operativne zaplete kot je limfedem.

Pri razširjeni bolezni, to sta stadija III in IV, je kirurško zdravljenje indicirano, v kolikor je možna popolna citoreduktivna operacija, brez makroskopskega ostanka bolezni. Odločitev o kirurškem zdravljenju mora biti sprejeta znotraj multidisciplinarnega tima (angl. *multidisciplinary tumor board*, MTB). Klasična limfadenektomija ni potrebna; odstranjujejo se le patološko spremenjene bezgavke. Pri bolnicah pri nepopolno odstranjeni bolezni se svetuje individualiziran pristop, v kolikor slednje vpliva pri odločitvah adjuvantnega zdravljenja.

Pri obravnavi ponovitve bolezni nova priporočila poudarjajo pomen multidisciplinarnega pristopa, kjer se kirurško zdravljenje dopolnjuje z radioterapijo (RT) in sistemsko terapijo glede na predhodno zdravljenje, in molekularni profil tumorja. Pri loko-regionalni ponovitvi bolezni ima kirurško zdravljenje mesto le, v kolikor je možna popolna odstranitev bolezni. Pri bolnicah, ki predhodno niso bile zdravljenje z RT je primarna terapija običajno RT, po potrebi s kemoterapijo (KT). Pri oligometastatski bolezni (ena do pet metastaz znotraj treh regij v telesu) je lokalno zdravljenje lahko kirurško, z radikalno RT ali lokalnimi ablativnimi tehnikami. Pri napredovali bolezni kirurško zdravljenje prihaja v poštev le izjemoma, upoštevajoč druge pridružene bolezni in pooperativno kakovost življenja. Paliativni kirurški posegi so potrebni v izbranih primerih za lajšanje simptomov, kot so krvavitve, fistule ali zapore črevesja.

Uporaba transcervikalnih manipulatorjev omogoča boljšo vizualizacijo tkiva in olajša izvedbo kirurškega posega. Uporaba je dovoljena vendar se z novimi podatki raziskav odpirajo vprašanja o njihovi onkološki varnosti. Vsekakor je pri uporabi potrebna previdnost in preprečevanje predrtja maternice.

Radioterapija

Dopolnilno obsevanje

Odločitev za dopolnilno obsevanje pri raku materničnega telesa temelji na oceni tveganja za ponovitev bolezni. Na stopnjo tveganja vplivajo patohistološki dejavniki (prisotnost limfovaskularne invazije – LVSI, prizadetost bezgavk, histološki tip in gradus tumorja, peritonealna karcinoza) ter molekularne značilnosti tumorja (POLEmut, MMRd/MSI-H, NSMP z ER statusom in p53abn). Na podlagi teh dejavnikov bolnice razvrščamo v skupine z nizkim, srednjim, srednje visokim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Skupina z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni

Petletno tveganje za ponovitev bolezni je manjše od 8 % (Tabela 3).

Dopolnilno obsevanje ni potrebno.

Tabela 3. Nizko tveganje za ponovitev bolezni – brez dopolnilnega zdravljenja

1	2
Stadij IA _m (IA1 _m , IA2 _m , IA3 _m) POLEmut, MMRd ali NSMP nizkega gradusa ER+ Stadij IB _m POLEmut Stadij IC _m POLEmut ali MMRd	Stadij IIA _m (IIA _m , IIB _m , IIC _m) POLEmut

Legenda: POLE mut – tumorji z mutacijo v genu *POLE* (gen za katalitično podenoto DNA polimeraze ϵ , pomembne pri replikaciji DNA in popravljanju napak); MMRd/MSI-H – tumorji z okvaro sistema popravljanja neskladij v DNA (angl. *deficient mismatch*

repair) oziroma z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo; NSMP ER+ – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) z izražanjem estrogenskih receptorjev

Skupina s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni

Petletno tveganje za ponovitev znaša 8–14 % (Tabela 4).

Priporočeno zdravljenje je intravaginalna brahiterapija. Pri bolnicah, mlajših od 60 let, je v izbranih primerih mogoča tudi opustitev dopolnilnega zdravljenja.

Tabela 4. Srednje tveganje za ponovitev bolezni – priporočeno zdravljenje intravaginalna brahiterapija

1	2
Stadij IBm MMRd ali NSMP nizkega gradusa ER+	Stadij IIAm NSMP nizkega gradusa ER+ Stadij IICm MMRd z invazijo v miometrijo (neodvisno od globine invazije, brez masivne LVSI, brez invazije v stromo cerviksa)

Legenda: MMRd/MSI-H – tumorji z okvaro sistema popravljanja neskladij v DNA (angl. *deficient mismatch repair*) oziroma z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo; NSMP ER+ – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) z izražanjem estrogenskih receptorjev; LVSI – limfovaskularna invazija

Skupina z visoko srednjim tveganjem za ponovitev bolezni

Petletno tveganje za ponovitev je 15–24 % (Tabela 5).

Priporočeno zdravljenje je zunanje obsevanje medenice.

Pri bolnicah s pN0 je možna tudi intravaginalna brahiterapija, v izjemnih primerih (nizek gradus, pN0, brez LVSI) pa tudi opustitev dopolnilnega zdravljenja.

Tabela 5. Visoko srednje tveganje za ponovitev bolezni – priporočeno zdravljenje je zunanje obsevanje

1
Stadij IIAm MMRd Stadij IIBm MMRd ali NSMP nizkega gradusa ER+ Stadij IICm MMRd z invazijo v cerviks (neodvisno od LVSI) ali z masivno LVSI

Legenda: MMRd/MSI-H – tumorji z okvaro sistema popravljanja neskladij v DNA (angl. *deficient mismatch repair*) oziroma z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo; NSMP ER+ – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) z izražanjem estrogenskih receptorjev; LVSI – limfovaskularna invazija

Skupina z visokim tveganjem za ponovitev bolezni

Petletno tveganje za ponovitev je ≥ 25 % (Tabela 6).

Priporočeno je multimodalno zdravljenje, ki vključuje:

- zunanje obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo (sočasno in/ali zaporedno), ali
- kemoterapijo in zunanje obsevanje, ali
- kemoterapijo in intravaginalno brahiterapijo.

Pri stadiju IIIm–IVAm z MMRd je priporočena dopolnilna kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo (glej poglavje Sistemsko zdravljenje).

Skupina z nezanesljivo oceno tveganja

V to skupino sodijo posamezni primeri stadija I, III in IV, kjer ocena tveganja ni povsem jasna (Tabela 6). Pri stadiju I je tveganje nekoliko višje kot v skupini z nizkim tveganjem. Odločitev o dopolnilnem zdravljenju je individualna in sprejeta na multidisciplinarnem konziliju.

Tabela 6. Skupina kjer ocena tveganje za ponovitev bolezni ni zanesljiva

1	2	3	4
Stadij IA1m NSMP visokega gradusa ali ER- (ali oboje) ali p53abn Stadij ICm NSMP high grade ali ER- (ali oboje) ali p53abn	/	Stadij IIIm POLEmut	Stadij IVA POLE mut

Legenda: POLE mut – tumorji z mutacijo v genu *POLE* (gen za katalitično podenoto DNA polimeraze ϵ , pomembne pri replikaciji DNA in popravljanju napak); p53 abn – tumorji z nenormalnim vzorcem izražanja beljakovine p53; NSMP ER- – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) brez izražanja estrogenskih receptorjev

Radioterapija ima pomembno vlogo tudi pri napredovali bolezni, ob ponovitvi, pri oligometastatski bolezni ter v paliativnem zdravljenju. Ker na tem področju ni bistvenih novosti, teh indikacij v tem prispevku posebej ne obravnavamo.

Sistemsko zdravljenje

Dopolnilno zdravljenje raka endometrija je odvisno od prognostičnega tveganja. Sistemska terapija se svetuje pri skupini z visokim tveganjem, ki vključuje 4 kategorije (Tabela 7).

Tabela 7. Visoko tveganje za ponovitev bolezni – priporočeno je multimodalno zdravljenje

1	2	3	4
Stadij IA2m, IA3m ali IBm NSMP visokega gradusa ali ER neg (ali oboje) Stadij IA2m, IA3m ali IBm p53abn	Stadij IIIm (IIA, IIB ali IIC) NSMP visokega gradusa ali ER neg (ali oboje) ali p53abn	Stadij IIIIm (IIIA, IIIB ali IIIC) MMRd, NSMP nizek gradus in ER poz, NSMP visokega gradusa ali ER neg (ali oboje) ali p53 abn.	Stadij IVAm MMRd, NSMP nizek gradus in ER poz, NSMP visok gradus ali ER neg (ali oboje) ali p53 abn.

Legenda: POLE mut – tumorji z mutacijo v genu *POLE* (gen za katalitično podenoto DNA polimeraze ϵ , pomembne pri replikaciji DNA in popravljanju napak); MMRd/MSI-H – tumorji z okvaro sistema popravljanja neskladij v DNA (angl. *deficient mismatch repair*) oziroma z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo; p53 abn – tumorji z nenormalnim vzorcem izražanja beljakovine p53; NSMP ER+ – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) z izražanjem estrogenskih receptorjev; NSMP ER- – tumorji brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) brez izražanja estrogenskih receptorjev

Pri skupini z visokim tveganjem se svetuje, da prejmejo radioterapijo s sočasno in nato dopolnilno kemoterapijo (KT) ali sekventno kemoterapijo in radioterapijo. V primeru stadija IIIIm – IVm MMRd se svetuje dopolnilna kemoterapija z imunoterapijo (IT).

1. linija zdravljenja pri neresektabilnih rakih III/IV ali pri ponovitvi brez predhodne terapije (razen dopolnilnega zdravljenja)

Pri odločanju o izboru sistemske terapije je nujno poznati MMR status. V kolikor je prisoten MMRd status tumorja, bolnici v 1 .liniji zdravljenja omogočimo zdravljenje z IT (dostarlimab, durvalumab, pembrolizumab) v kombinaciji s standardno KT (paklitaksel/karboplatin), ki ji nato sledi vzdrževalno zdravljenje z uvedeno IT. Priporočeno je 6 krogov KT.

Pri bolnicah z ne-MMRd tumorji, ki imajo hitro napredujočo bolezen in simptomatsko bolezen, zdravljenje pričnemo s standardno kemoterapijo. V posameznih primerih se lahko odločamo tudi o kombinaciji KT in IT ter nato nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja z IT (dostarlimab ali pembrolizumab) ali vzdrževalnega zdravljenja v kombinaciji z IT in PARP inhibitorja (durvalumab in olaparib).

V primeru kontraindikacij za KT lahko razmislimo o uvedbi zdravljenja pembrolizumab – levantinib.

V primeru močno izraženega HER2 receptorja je lahko terapija izbora karboplatin/paklitaksel in trastuzumab.

V kolikor ima bolnica rak endometrija z nizkim gradusom in pozitivnimi ER, majhno breme bolezni in asimptomatsko, počasi napredujočo bolezen, lahko bolnici ponudimo endokrino terapijo. V tem primeru je terapija izbora progestini (Megace®), alternativa so lahko aromatazni inhibitor in tamoksifen.

2. linija zdravljenja pri neresektabilni ponovljeni bolezni po zdravljenju kemoterapijo na osnovi platine

Pri bolnicah, ki **niso prejele IT** kot del zdravljenja 1. linije, lahko IT prejmejo v 2. liniji, vendar moramo upoštevati MMR status. V kolikor je le mogoče, se svetuje ponavljanje testiranja MMR statusa iz zasevkov. V kolikor IT ni bila dana in gre za MMRd tumor, se v tem primeru svetuje IT v monoterapiji (dostarlimab ali pembrolizumab). Kombinacija pembrolizumab in levantinib se svetuje kot terapija izbora pri IT naivnih ne-MMRd tumorjih. V kolikor bolnice niso primerne za to zdravljenje se pa svetuje standardna terapija (KT na osnovi platine, tedenskih taksanov ali endokrina terapija). V primeru izražanja HER2 receptorjev je svetovana tudi antiHER terapija.

Pri bolnicah, ki so v 1.liniji **prejele IT**, je v 2.liniji svetovana KT v kombinaciji s platino, doksorubicinom, taksani ali endokrino terapijo. V primeru izražanja HER2 receptorjev lahko uporabimo tudi antiHER terapijo.

Naslednje linije sistemskega zdravljenja

Naslednje linije zdravljenja, predvsem pri bolnicah, ki so že bile zdravljene s terapijo na osnovi platine in so že prejele IT, morajo biti individualno prilagojene, saj se učinkovitost naslednjega zdravljenja zmanjšuje.

Literatura:

1. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. Lancet Oncol. 2025 Aug;26(8):e423-e435.
2. Bogani G, Jamieson A, Caruso G et al. Integrating molecular classification into endometrial cancer management. Eur J Surg Oncol. 2026 Jan 29;52(4):111453.
3. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Aug;162(2):383-394.

Praktični vodnik: ključni elementi histopatološkega izvida, ki usmerjajo nadaljnje ukrepe

Snježana Frković Grazio

Povzetek

Ključni elementi histopatološkega izvida pri karcinomu endometrija, ki vplivajo na nadaljnjo obravnavo bolnice, so določeni v sodobnih smernicah, in sicer v 5. izdaji WHO klasifikacije tumorjev ginekološkega trakta iz leta 2020 (v letu 2026 pričakujemo 6. izdajo), ICCR smernicah za poročanje endometrijskega karcinoma (»International Collaboration on Cancer Reporting«, leto 2024), v katerih je upoštevana posodobitev FIGO zamejitvenega sistema iz 2023 in ESGO-ESTRO-ESP smernicah za obravnavo bolnic z endometrijskim karcinomom (posodobitev 2025).

Smernice določajo zahteve glede načina napotitve vzorca v pregled, načina makroskopske obdelave vzorca, vključno z načinom vzorčenja, nabora in načina poročanja makroskopskih, histopatoloških, imunohistokemičnih in molekularno genetskih lastnosti tumorja, ki naj bi bili vključeni v histopatološki izvid. Med podatki, ki naj bi jih vključili v izvid, razlikujemo obvezne podatke (angl. »core data«) in neobvezne podatke (angl. »non-core data«).

Obvezni podatki v histopatološkem izvidu so: histološki tip tumorja, histološki gradus, invazija v miometrijo, limfovaskularna invazija, infiltracija cervikalne strome, seroze uterusa, adneksov parametrijev, vagine, peritoneja, omentuma, stanje reseksijskih robov in status bezgavk. Priporočeno je tudi določiti molekularni tip karcinoma endometrija.

Ključne besede: karcinom endometrija, patologija, imunohistokemične in molekularne značilnosti

Uvod

Namen histopatološke preiskave je pri karcinomu endometrija, podobno kot pri drugih malignih tumorjih, določiti značilnosti tumorja, ki pomembno vplivajo na nadaljnjo obravnavo bolnice. Zaradi napredka v razumevanju patoloških in molekularno genetskih značilnosti karcinomov endometrija je na tem področju prišlo do bistvenih sprememb v priporočilih glede klasifikacije tumorjev in definicije posameznih prognostičnih skupin, ki sedaj istočasno upoštevajo anatomske, histološke in molekularno genetske lastnosti tumorja. Za pravilno razvrstitev določenega primera v posamezno prognostično skupino je zato ključnega pomena, da histopatološko preiskavo opravimo po določenih pravilih oz. zahtevah.

Naloga ginekologa pri napotitvi vzorca v histopatološko preiskavo

Ginekolog je v postopku histopatološke preiskave odgovoren za pravilen odvzem ustreznega/reprezentativnega vzorca in pravilno pripravo vzorca za pošiljanje v preiskavo ter za zagotovitev ustrezno izpolnjene napotnice, s katero bo patologu posredoval vse podatke o bolnici in vzorcu, ki jih patolog nujno potrebuje v diagnostičnem postopku.

Makroskopska obdelava vzorca

Patološki izvid mora vsebovati natančen makroskopski opis vzorca in morebitnih orientacij ter podrobno legendo z oznakami in opisom za histologijo odvzetih vzorcev (natančen opis videza in mesta odvzema posameznega vzorca). Pri resektatu maternice je potrebno z različno barvo tuša markirati površino sprednje in zadnje stene maternice do reseksijskega roba cerviksa / vagine (zaradi ocene stanja reseksijskih robov in lažje ocene morebitne infiltracije serozne površine maternice). Patolog opiše natančno lokacijo tumorja oz. področje, ki ga zajema tumor in vsaj največji premer tumorja (to sicer nista obvezna podatka v izvidu), opiše videz tumorja na reznih ploskvah in oceni globino infiltracije miometrija, opiše videz sluznice in stene cerviksa ter v primeru makroskopsko vidne infiltracije tumorja v cerviks, oddaljenost tumorja od cervikalnega/vaginalnega in globokega roba reseksijskega roba.

Jajčnika in jajcevoda natančno opišemo (mere in natančen videz – obvezno opišemo fimbrije jajcevodov) in ustrezno vzorčimo (fimbrije jajcevodov v celoti). Če operativni vzorci zajemajo parametrije, vagino, omentum in/ali vzorce peritoneja, tkivo natančno pregledamo in vzorčimo. Pregled omentuma opravimo tako, da ga narežemo na rezine do največ 5 mm debeline, v primeru nedvomnih zasevkov lahko vzorčimo le 1 do 2 vzorca. V primeru, da jasnih infiltratov ni, odvisno od histološkega tipa karcinoma, je priporočljivo vzorčiti več (po ICCR priporočilih vsaj 4 vzorca). Vse bezgavke vzorčimo v celoti - pri tem bezgavke večje od 2 mm narežemo perpendikularno na daljšo os na rezine debeline 2-3 mm. Pri opisu vzorcev natančno opišemo število in videz bezgavk.

Mikroskopski pregled vzorca

Histološki tip

Histološki tip tumorja določimo v skladu s 5. izdajo WHO klasifikacije tumorjev ginekološkega trakta. Pri določitvi tipa upoštevamo morfološke značilnosti in imunofenotip tumorja. Za diagnozo mešanega karcinoma morata dve komponenti tumorja dejansko kazati različno morfologijo in imunofenotip. Delež posamezne komponente ni odločilen za postavitev te diagnoze. Za potrebe določitve stadija tumorja (FIGO 2023) razlikujemo dve glavni skupini tumorjev: ne-agresivni tip (v to skupino sodi endometrioidni karcinom nizkega gradusa oz. endometrioidni karcinomi G1 in G2) in agresivni tip (v to skupino sodijo: endometrioidni karcinom visokega gradusa/G3, serozni, mešani, svetlocelični, nediferenciran/dediferenciran, mezonefritičnem podoben, mucinozni gastrointestinalni tip in karcinosarkom). Pri karcinosarkomu obvezno poročamo, ali je prisotna heterologna sarkomska diferenciacija (ki je pri tumorju nižjega anatomskega stadija neugoden napovedni dejavnik). Neobvezen podatek, ki ga lahko poročamo, je delež epitelijskih in sarkomatoznih elementov.

Histološki gradus

Histološki gradus določamo samo pri endometrioidnih karcinomi. Pri določitvi deleža solidne komponente, ki je odločilna pri določitvi gradusa, upoštevamo videz (delež solidne komponente) tumorja zajetega v biopsičnem vzorcu in ostanek tumorja v resektatu. Dokončno histološki gradus se pri pregledu resektata zato lahko razlikuje od primarno določenega gradusa v preoperativnem biopsičnem vzorcu abraziji (pri tem je pomembno, da pri določitvi deleža solidne komponente ne upoštevamo področji skvamozne diferenciacije). Pri določitvi gradusa uporabljamo binarni sistem, ki razlikuje tumorje nizkega gradusa (gradus 1 in 2) in visokega gradusa (gradus 3 tumorji; z >50% solidne komponente). Gradus tumorja zvišamo za eno stopnjo na podlagi hudih citoloških atipij tumorskih celic le v primeru, ko so le-te izražene v >50% tumorskih celic. Serozni, svetlocelični, nediferenciran/dediferenciran, mezonefritičnemu podoben, mucinozni gastrointestinalni tip, nevroendokrini karcinom in karcinosarkom so po definiciji karcinomi visokega gradusa.

Invazija v miometrijo in infiltracija seroze uterusa

Globino invazije merimo od endometrijske meje do najglobljega mesta invazije v miometriju, pri tem obvezno opredelimo globino invazije z eno izmed treh kategorij: brez invazije, <50% ali ≥50%. Neobvezni podatki, ki jih poročamo v izvidu so: delež miometrija (%), ki je zajet s tumorskim infiltratom, oddaljenost mioinvasivnega tumorja od seroze in vzorec invazije. Določanje globine invazije tumorja iz področja adenomioze je kontroveržno področje. Navodila/smernice so se z leti spreminjale – trenutno veljavno priporočilo (omenjeno v ICCR smernicah, prevzeto na podlagi mnenja ISGyP-a/Mednarodnega združenja za ginekološko patologijo) je, da globino invazije, ne glede na to ali je invazivni fokus izvora v adenomiozi zajeti s karcinomom, merimo od endometrijske meje do tega fokusa invazije – to pomeni, da v primeru, ko je adenomioza s fokusom invazije prisotna v zunanji plasti miometrija, bo globina invazije ocenjena kot >50% debeline miometrija. priporoča pa se, da v teh primerih, v izvidu patolog komentira, da klinični pomen te invazije ni znan in, da mogoče gre za precenjeno globino

invazije. Težave z oceno invazije so tudi pri polipoidno rastočih karcinomi, karcinomi, ki infiltrirajo intramuralno ležeč leiomiom pod karcinomom in karcinomi v področju materničnega roga. Pri merjenju globine invazije tkivo leiomioma upoštevamo kot miometrij (zato je pomembno vzorčiti celotno debelino endometrija skupaj z leiomiomom). Priporočilo je, da globino invazije karcinoma ne merimo v področju materničnega roga, razen v primerih, ko je mioinvaziven karcinom prisoten le na tem mestu, ali na tem mestu infiltrira serozo.

Ocena serozne površine maternice je obvezen podatek v izvidu, pri tem, razen primerov pri katerih nedvomno gre za preraščanje tumorja na/preko serozne površine maternice, po sodobnih priporočilih, kot infiltracijo seroze opredelimo tudi primere, v katerih tumor prerašča celotno debelino miometrija in sega vsaj do submezotelijskega veziva ali mezotelija na površini uterusa. Zajetje seroze uterusa (FIGO IIA2) predstavlja višje tveganje za lokoregionalno ponovitve bolezni kot zajetje adneksov (FIGO IIIA1).

Invazija v cervikalno stromo

Invazija tumorja v cervikalno stromo (ne pa širjenje tumorja le po sluznici v cerviks) vpliva na določitev FIGO stadija bolezni. Določitev invazije v cervikalno stromo je lahko težavno, ker je v določenih primerih težko zanesljivo ločiti med endocerviksom in endometrijem spodnjega uterinega segmenta – meja oz. prehod ni oster – v preparatu bomo praviloma mejo definirali z najbolj proksimalno ležečo mucinozno žlezo (žlezo z morfologijo endocervikalne kripe) in bomo invazijo tumorskih žlez v stromi pod to žlezo upoštevali kot invazijo cervikalne strome. Težave lahko povzročijo tudi ne-neoplastične/ eaktivne spremembe v endocervikalni sluznici (npr. tuboendometrialna metaplazija, reaktivne spremembe po predhodni biopsiji/abraziji), ki lahko posnemajo sliko tumorskih žlez, zato bo, v redkih primerih nemogoče povsem zanesljivo določiti, ali tumor invadira cervikalno stromo. Globina invazije v cervikalno stromo in delež cervikalne strome zajete s tumorjem so neobvezni podatki v izvidu.

Limfovaskularna invazija

Pri karcinomu endometrija je limfovaskularna invazija (LVI) pomemben prognostični dejavnik, zato je tudi obvezen podatek, ki ga moramo poročati v histopatološkem izvidu. Več sprememb lahko simulira limfovaskularno invazijo, med njimi so najbolj pogoste: artefakti (pseudoinvazija oz. dislokacija tumorskega tkiva v limfovaskularni prostor, zaradi disrupcije tumorja – pogostejše pri laparoskopskih/robotskih operacijah), MELF vzorec invazije tumorja v miometrij in retrakcijski artefakti.

V izvidu moramo ločiti med 3 kategorijami: ni LVI, fokalna LVI ali znatna (ekstenzivna) LVI. Kriteriji za znatno (ekstenzivno) LVI so nekoliko kontroverzni, razlikujejo se med posameznimi smernicami: po ISGyP smernicah je kriterij prisotnost LVI v ≥ 3 žilnih prostorih, po WHO smernicah in v FIGO 2023 v ≥ 5 , v ESGO-ESTRO-ESP smernicah iz leta 2025 pa menijo, da bi lahko kot kriterij uporabljali >4 žilne prostore. V FIGO 2023 je znatna LVI upoštevana kot pomemben prognostični dejavnik pri ne-agresivnem histološkem tipu karcinoma endometrija (FIGO IA endometrioidni karcinom nizkega gradusa z znatno LVI invazijo bo po FIGO 2023 opredeljen kot FIGO IIB tumor).

Termin sumljivo oz. nejasno lahko uporabimo le v redkih primerih, pri katerih dejansko ni mogoče povsem zanesljivo opredeliti ali morfološke spremembe ustrezajo LVI.

Tumorska infiltracija adneksov

V izvidu obvezno opišemo videz adneksov in, v primeru zajetja jajcevodov in/ali jajčnikov s tumorjem, natančno opišemo lokacijo tumorja. V določenih primerih je težko zanesljivo ločiti med zasevkom endometrijskega karcinoma v jajčniku in sinhronim primarnim tumorjem jajčnika. V primeru agresivnih tipov karcinoma endometrija, bo tumor v jajčniku praviloma opredeljen kot metastatski. V redkih primerih, ki jih je potrebno dokazati z uporabo IHK barvanj in/ali molekularno genetskih preiskav, gre lahko za sinhroni vznik seroznega karcinoma v endometrij in jajcevodu/jajčniku). Prosto ležeče tumorske celice v svetlini jajcevoda ne vplivajo na stadij bolezni.

V primerih sočasne prisotnosti endometrioidnega karcinoma nizkega gradusa v jajčniku in endometriju, so molekularne raziskave dokazale, da v veliki večini primerov gre za tumor primarnega izvora v endometriju, ki se je razširil v adneксе, vendar je v večini primerov potek bolezni indolenten. Sodobne smernice (vključno s FIGO 2023) priporočajo, da primeri, pri katerih tumor kaže morfolologijo nizkega gradusa v obeh lokacijah, v maternici pa ne kaže več kot povrhnjo infiltracijo miometrija, ne kaže LVI in ne kaže drugih zasevkov, opredelimo kot FIGO IA3 in jih obravnavamo konzervativno.

Infiltracija parametrijev, vagine, omentuma in peritoneja

V primerih ko odstranjeno tkivo zajema parametrije, vagino, omentum in/ali vzorce peritoneja drugih lokacij, je ocena teh vzorcev obvezni podatek v histopatološkem izvidu. Infiltracija vagine je ob primarni diagnozi redek dogodek (<1% primerov), hkrati pa je najbolj pogosta lokacija recidiva karcinoma endometrija. Glede zajetja peritoneja je pomembno ločiti med tumorskimi infiltrati pelvičnega peritoneja (FIGO IIIB stadij) in peritoneja abdomna (FIGO IVB stadij).

Status bezgavk

V izvidu obvezno poročamo status bezgavk po posameznih lokacijah – poročamo število histološko verificiranih bezgavk, število bezgavk, v katerih smo identificirali tumorske infiltrate in velikost največjega zasevka. Priporočljivo je (ni pa obvezen podatek) poročati o morebitnem širjenju tumorja iz bezgavke v perinodalno maščevje. Varovalne bezgavke pregledamo po protokolu za varovalno bezgavko z dodatnimi globljimi rezi in IHK barvanjem za širokospektralni citokeratin. Trenutno ni univerzalno sprejetega protokola obdelave varovalnih bezgavk (priporočajo vsaj tri globine na 50µm razmaka s kombiniranjem H&E in IHK barvanja na istem nivoju).

Prisotnost posameznih ali skupin tumorskih celic velikosti ≤0.2 mm in ≤200 celic ocenimo kot negativne bezgavke oz. označimo kot pT0 (i+), mikrometastaze merijo od >0.2 mm do 2 mm, makrometastaze pa >2 mm.

Imunohistokemične (IHK) in molekularno genetske preiskave - molekularna klasifikacija karcinoma

Po smernicah molekularno skupino karcinoma endometrija določimo po diagnostičnem algoritmu, ki vključuje IHK barvanja za MMR proteine (MMRp) in p53 ter molekularno genetsko preiskavo analize prisotnosti patogenih različic somatskih mutacij v genu POLE.

Razlikujemo 4 molekularne skupine karcinoma endometrija:

1. Ultramutiran s patogenim mutacijam gena POLE (POLEmut) (okrog 7% karcinomov)
2. Hipermutiran / MMR deficienten (MMRd) (okrog 30% karcinomov)
3. »High copy number« (visoko število kopij)/p53abn (abnormalni vzorec IHK reakcije za p53) (okrog 26% karcinomov)
4. »Low copy number« (nizko število kopij)/nespecifični molekularni profil (NSMP) (ohranjena ekspresija MMRp, "divji" tip ekspresije p53, brez patogenih mutacij gena POLE) (okrog 39% karcinomov)

Redki tumorji kažejo značilnosti več kot ene molekularne skupine (t.i. »multiple classifiers«).

V teh primerih po trenutnih priporočilih:

- tumorje, ki so POLEmut in MMRd, klasificiramo kot POLEmut tumorje
- tumorje, ki so POLEmut in p53abn, klasificiramo kot POLEmut tumorje
- tumorje, ki so MMRd in p53abn, klasificiramo kot MMRd tumorje
- tumorje, ki so POLEmut, p53abn in MMRd, klasificiramo kot POLEmut tumorje.

Pri vseh endometrijskih karcinomih obvezno določamo status MMR proteinov (vsaj PMS2 in MSH6, v primeru izgube ekspresije MSH6 pa še MSH2, v primeru izgube ekspresije PMS2 pa še MLH1). Testiranje

opravimo z diagnostičnim in prognostičnim namenom, namenom preseganja za sindrom Lynch in namenov predikcije odgovora na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Okrog 3% vseh endometrijskih karcinomov in okrog 10% MMRd karcinomov je povezanih z obstojem zarodnih mutacij enega izmed MMR genov (MSH2, MSH6, PMS2 in MLH1) ali gena EPCAM. Po priporočilih je testiranje bolje opraviti v biopsiji (zaradi boljše ohranjenega/fiksiranega vzorca). Pri karcinomih, v katerih bo dokazana izguba ekspresije MLH1 in PMS2, dodatno opravimo molekularno genetsko analizo metilacije promoterja MLH1 – bolnice z MMRd tumorji, pri katerih ne dokažemo povišane stopnje metilacije, je priporočljivo poslati na genetsko svetovanje. V primeru nekonkluzivnega izvida IHK za MMRp, opravimo molekularno genetsko testiranje določanja mikrosatelitne nestabilnosti (MSI), čeprav za to preiskavo praviloma potrebujemo vzorec normalnega tkiva iste pacientke, kar v primeru biopsijskega vzorca ni možno.

Imunohistokemično barvanje za p53, pri katerem rezultat pokaže abnormalni/mutiran tip imunoreakcije (difuzno, močno pozitivna ali povsem negativna ali citoplazemsko pozitivna reakcija) z veliko verjetnostno napoveduje, da gre za tumor, v katerem je prisotna klinično pomembna različica genetske aberacije v genu TP53, zato ga lahko uporabimo kot nadomestilo za molekularno genetsko preiskavo. V primerih nekonkluzivnega izvida IHK barvanja za p53 je priporočljivo opraviti molekularno genetsko testiranje (sekveniranje TP53 gena).

Imunohistokemično določamo tudi status estrogenskih in progesteronskih receptorjev (ER in PR) v tumorju - ocenimo delež pozitivnih tumorskih jeder, pri čem je priporočena mejna vrednost pozitivnega statusa $\geq 10\%$. Določitev statusa hormonskih receptorjev ima diagnostični (mezonefričnem podobni in svetlocelični karcinomi so običajno ER in PR negativni) in prognostični pomen (pri endometrioidnih karcinomih napoveduje odgovor na morebitno hormonsko terapijo). Še zlasti je priporočljiva določitev statusa hormonskih receptorjev v NSMP molekularni skupini tumorjev. To skupino, glede na status hormonskih receptorjev in histološki gradus, lahko razdelimo na skupino NSMP tumorjev nizkega gradusa (ER +, nizek histološki gradus) in skupino NSMP tumorjev visokega gradusa (G3 in/ali ER-). V določenih primerih v tumorju določimo tudi status HER-2, ki ima napovedno in prognostično vrednost (zlasti pri seroznih karcinomih in karcinosarkomih oz. drugih p53ab karcinomih endometrija).

Določene IHK markerje (širokospektralni keratin, EMA, PAX8, ER, E-cadherin, NapsinA, AMACR, INSM1, kromograninA, sinaptofizin, GATA3, TTF1, CD10, p16) uporabljamo predvsem z diagnostičnim namenom in sicer; pri razlikovanju slabo diferenciranega endometrioidnega karcinoma od nediferenciranega karcinoma, diagnozi mezonefričnem-podobnega karcinoma, svetloceličnega karcinoma, nevroendokrinega karcinoma in izključitvi diagnoze endocervikalnega karcinoma, s HPV povezanega.

Literatura:

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, WHO 2020, IARC Press, Lyon.
2. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D and Concin N (2023). FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(2):383-394.
3. Matias-Guiu X, Anderson L, Buza N, Ellenson LH, Fadare O, Ganesan R, Ip PPC, Palacios J, Raspollini MR, Werner HMJ, Lax SF, McCluggage WG. Endometrial Cancer Histopathology Reporting Guide. 5th edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive/endometrial/>
4. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma:update 2025. *Lancet Oncol* 2025; 2; 423-435.
5. Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, Ali-Fehmi R, Quick CM, Singh N, Horn LC, Alvarado-Cabrero I, Matias-Guiu X, Hirschowitz L, Duggan M, Ordi J, Parkash V, Mikami Y, Ruhul Quddus M, Zaino R, Staebler A, Zaloudek C, McCluggage WG and Oliva E. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the international society of gynecologic pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38 (Suppl 1); 9-24.
6. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, Euscher E, Hecht JL, Horn LC, Ioffe O, Matias-Guiu X, McCluggage WG, Mikami Y, Ordi J, Parkash V, Quddus MR, Quick CM, Staebler A, Zaloudek C, Nucci M, Malpica A and Oliva E. Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade). *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38 (Suppl 1); 93-113.

Molekularna klasifikacija raka endometrija: interpretacija izvida za vsakodnevno prakso

Vita Šetrajčič Dragoš, Vida Stegel

Povzetek

Rak endometrija je biološko heterogena bolezen, pri kateri je v zadnjem desetletju molekularna klasifikacija pomembno dopolnila tradicionalno morfološko razvrščanje in izboljšala prognostično stratifikacijo. V rutinski praksi se uporablja molekularna klasifikacija, ki razvrsti karcinome endometrija v podtipе POLEmut, MMRd, NSMP in p53abn. Določitev dMMR/MSI ima poleg vloge pri molekularni klasifikaciji tudi presejalni pomen za sindrom Lynch; ob izgubi proteinov MLH1/PMS2 je zato priporočena analiza metilacije promotora gena *MLH1* za razlikovanje sporadičnih primerov od bolnic s povečano verjetnostjo zarodnih različ v MMR genih in potrebo po germinalnem genetskem testiranju. Standardizirana interpretacija molekularno-genetskih izvidov tako omogoča bolj natančno oceno prognoze, podpira odločanje o zdravljenju in prispeva k prepoznavanju bolnic, pri katerih je indicirana genetska obravnava.

Ključne besede: karcinom endometrija; molekularna klasifikacija; POLE; MMRd/MSI; p53; NSMP; sindrom Lynch

Molekularni podtipi raka endometrija

Rak endometrija predstavlja približno 80–90 % vseh malignih bolezni telesa maternice. V preteklosti je klasifikacija raka endometrija temeljila na morfoloških značilnostih tumorja, danes pa je uveljavljena molekularno-genetska klasifikacija. Molekularna klasifikacija temelji na izsledkih projekta The Cancer Genome Atlas (TCGA), ki je opredelil štiri glavne molekularne podtipе karcinoma endometrija z značilnimi genetskimi značilnostmi. Za rutinsko uporabo v diagnostičnih laboratorijih je bila uvedena nadomestna molekularna klasifikacija, ki za razvrstitev karcinomov endometrija temelji na treh osnovnih analizah: sekvenciranje gena *POLE*, imunohistokemično določitev statusa proteinov za popravljanje neujemanja (angl. mismatch repair - MMR) ter imunohistokemično določitev statusa p53 (po potrebi dopolnjeno s sekvenciranjem *TP53*). Molekularna klasifikacija raka endometrija je povzeta v tabeli 1 in je priporočena, da se izvede pri vseh tipih endometrijskega karcinoma.

Tabela 1: Molekularna razvrstitev endometrijskih karcinomov glede na TCGA molekularne potipe, nadomestne molekularne potipe, ki se uporabljajo v rutinski diagnostiki, ter molekularni markerji potrebni za uvrstitev v zapisane potipe. MMRd – izguba izražanja MMR proteinov (angl. MMR deficient); MSI – mikrosatelitna nestabilnost, IHK – imunohistokemija; WT – divji tip (angl. wild type); NSMP – potip brez specifičnega molekularnega profila (angl. no specific molecular profile); p53abn – izguba izražanja proteina p53

Nadomestne molekularne potipe	TCGA molekularne potipe	Molekularni markerji
POLEmut	POLE-ultramutiran	Patogena različica v eksonukleazni domeni gena <i>POLE</i> (sekvenciranje DNA)
MMRd (= MSI)	MSI-hipermutiran	Izguba izražanja MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) proteinov (imunohistokemija - IHK) ob nejasnem/heterogenem izvidu dopolnitev z določitvijo mikrosatelitne nestabilnosti z metodo MSI PCR
NSMP	Copy-number low (CNL) Podtip z malo spremembami v številu kopij genov	Tumor brez patogene <i>POLE</i> različice, z ohranjenim barvanjem MMR proteinov in izraženim p53 proteinom (p53 WT) priporočeno je testiranje izražanje estrogenskega receptorja (ER) z IHK

p53abn	Copy-number high (CNH) Podtip z veliko spremembami v številu kopij genov	Izguba izražanja proteina p53 določena z IHK V primeru, da je IHK nejasna → sekvenciranje <i>TP53</i>
---------------	---	--

Pri podtipu NSMP se dodatno priporoča določitev izražanja estrogenskega receptorja (ER) z imunohistokemijo (IHK), saj ER status omogoča nadaljnjo prognostično stratifikacijo in s tem natančnejšo razmejitev znotraj NSMP skupine.

Pri približno 5 % karcinomov endometrija se izkaže, da tumor ne izkazuje zgolj enega molekularnega potipa, temveč kombinacijo več molekularnih označevalcev (t. i. »multiple classifiers«). V takih primerih je končna razvrstitev odvisna od gonilne mutacije tumorja (Tabela 2).

Tabela 2: Možne kombinacije molekularnih markerjev in končna molekularna klasifikacija. MMRd – izguba izražanja MMR proteinov; p53abn – izguba izražanja proteina p53

Kombinacija molekularnih markerjev	Končen molekularni podtip
POLEmut + MMRd	POLEmut
POLEmut + p53abn	POLEmut
POLEmut + MMRd + p53abn	POLEmut
MMRd + p53abn	MMRd

Najnovejše smernice evropskih združenj ESGO–ESTRO–ESP, objavljene leta 2025, priporočajo razvrstitev bolnic z rakom endometrija v štiri prognostične skupine glede na ocenjeno tveganje za ponovitev bolezni v petih letih: nizko, srednje, visoko-srednje in visoko tveganje. Razvrstitev v prognostične skupine temelji bodisi na kombinaciji molekularne klasifikacije in FIGO (fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) 2023 klasifikacije ali na kombinaciji molekularne klasifikacije in histopatološki oceni značilnosti tumorja (obširnosti tumorja, prisotnosti limfovaskularne invazije).

Molekularno-genetske najdbe pri karcinomu endometrija po histoloških tipih

Endometrioidni karcinom endometrija (EEC) predstavlja približno 70–80 % vseh na novo diagnosticiranih malignih tumorjev telesa maternice.

Med najpogostejše mutiranimi geni pri EEC so *PTEN*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *ARID1A*, *KRAS*, *TP53*. EEC visoke stopnje imajo pogosto izgubo izražanja *ARID1A*, *PTEN* ali MMR. Pri EEC nizke stopnje se mutacije v genu *TP53* ali abnormalno izražanje *TP53* se pojavljajo v 2-5% in pri EEC visoke stopnje pa v 20%. Pri endometrioidnih karcinomi endometrija, ki so razvrščeni v molekularni podtip NSMP lahko odkrijemo amplifikacije 1q ali mutacije v eksonu 3 gena *CTNNB1*, ki so prognostično neugodne. Pri detekciji sprememb v *CTNNB1* so molekularno-genetske metode (npr. sekvenciranje) praviloma zanesljivejše od IHK.

Serozni karcinom endometrija (SEC) (10% vseh karcinomov endometrija) je povezan z zarodnimi ali somatskimi mutacijami v genih *BRCA1/2*. Večina tumorjev SEC ima mutiran *TP53*. Drugi najpogostejše mutirani geni pri SEC so *PIK3CA*, *PP2R1A*, in *FBXW7*. V 30 % tumorjev SEC je pomnožen gen *ERBB2* (HER2), pomnožitev je običajno heterogena. Med SEC so redko okvarjeni *PTEN*; *CTNNB1* (β-catenin) *ARID1A* ali MMR. Glede na skupine TCGA sodijo vsi SEC v skupino »copy number –high«.

Svetlocelični karcinom endometrija (< 10% karcinomov endometrija) so zelo heterogeni in se lahko prekrivajo s SEC ali EEC ali obema. Pri tem tipu tumorja so najpogostejše mutirani geni *TP53*, *PPP2R1A*,

PIK3CA, *PIK3R1*, *KRAS*, *ARID1A* in *SPOP*. 11-14% svetloceličnih karcinomov endometrija je MSI-H (MMRd).

Nediferencirani in dediferencirani karcinomi endometrija so zelo redki, predstavljajo le 2% vseh endometrijskih karcinomov. Tako dediferenciran kot nediferenciran karcinom sta klonsko povezana z diferenciranim karcinomom. Dve tretjini dediferenciranih in polovica nediferenciranih karcinomov je dMMR ali mikrosatelitno nestabilnih. Več kot polovica tumorjev ima mutacije v PI3K signalni poti, ki vključuje *PTEN*, *PIK3CA* in/ali *PIK3R1*, ki so hkrati prisotni v diferencirani in nediferencirani komponenti. V dveh tretjinah dediferenciranih in polovici nediferenciranih karcinomov so mutacije prisotne v proteinih SWI/SNF kompleksa, kar vključuje *SMARCA4*, *SMARCB1* in oba *ARID1A* in *ARID1B*. Tumorji z okvarami v SWI/SNF kompleksu so agresivnejši, kot tisti brez sprememb v SWI/SNF kompleksu.

Mešani karcinom endometrija je redek. Najpogosteje se pojavlja mešan endometroidni in serozni karcinom (10% karcinomov endometrija). Nekateri mešani karcinomi endometrija so sinhrono nastali tumorji, ki niso biološko povezani. Drugi pa so nastali z divergentno diferenciacijo ali progresom iz endometroidnega karcinoma nizkega gradusa. V tem primeru ima vsaka komponenta specifične genetske spremembe, in hkrati nekatere, ki so skupne obema komponentama.

Drugi karcinomi endometrija. Mezonefrični in mezonefričnemu podobni adenokarcinomi imajo v velikem deležu mutacijo v genu *KRAS* in imajo pomnožen dolg krak kromosoma 1 (1q), manjši delež ima mutiran gen *ARID1A*. Primarni skvamoznocelični karcinom endometrija nima značilne molekularne slike, razen v redkih primerih prisotnost visoko-rizičnega HPV. Gastrointestinalni tip karcinoma endometrija ima lahko okvaro MMR proteinov.

Karcinosarkomi telesa maternice predstavljajo 5% vseh malignih bolezni telesa maternice. V karcinoski in sarkoski komponenti so prisotne iste genetske spremembe. Mutacije v TP53 so prisotne v 90% karcinosarkomov, podobno kot pri seroznem karcinomu endometrija. Pri karcinosarkomih endometrija so pogosto prisotne mutacije v genih *PIK3CA*, *PTEN*, *PIK3R1*, *FBXW7*, *PPP2R1A*, *CDH4*, *KRAS*, *ARID1A*, *ARHGAP35*, *SPOP*, *RB1* in *U2AF1*. Glede na TCGA klasifikacijo bi bile dve tretjini endometrijskih karcinosarkomov klasificirana v skupino z obsežnimi spremembami v št. kopij (CNH), tretjina v skupino z malo spremembami v številu kopij (CNL), manj kot 5% je ultramutiranih z mutacijo v POLE.

Molekularno genetske preiskave pri tumorjih telesa maternice

Testiranje okvare MMR popravljalnih mehanizmov se običajno izvede z imunohistokemičnim barvanjem (IHK) proteinov MMR (MLH1, PMS2, MSH6, MSH2) v tumorju. Kot dopolnilna ali alternativna metoda – zlasti v primeru nejasnega IHK barvanja se uporablja molekularno-genetsko določanje mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) s PCR. Ujemanje rezultatov IHK MMR in testiranja MSI je 93-95%. Pri določanju MSI ocenjujemo prisotnost genetskih sprememb (delecij) v mononukleotidnih zaporedjih. Izvajamo jo z metodo PCR (pomnoževanje 5-6 mononukleotidnih markerjev), kateri sledi analiza dolžine DNA fragmentov. dMMR/MSI karcinomi endometrija so lahko primerni za zdravljenje z inhibitorji imunskih kontrolnih točk.

Določanje okvare TP53 (p53abn) se izvaja z IHK barvanjem ali s sekvenciranjem gena *TP53*. Skladnost med IHK in sekvenciranjem *TP53* je 90,7-92,3%. Različne vzorce IHK barvanja povezujejo z značilnimi genetskimi spremembami; različice ki povzročijo zamenjavo aminokislina so povezane z difuznim barvanjem in močno pozitivnim jedrom; mutacije, ki povzročijo premik bralnega okvirja in nastanek stop kodona, povzročijo odsotnost ekspresije; mutacije C-terminalni ali tertamerizacijski domeni povzročijo povečano ekspresijo v citoplazmi celice.

Izraz subklonska populacija p53abn se uporablja, kadar IHK barvanje pokaže, da je <10 % tumorskih celic p53-abnormalnih (p53abn) v ozadju sicer normalnega (angl. wild-type) vzorca izražanja p53. V takem primeru pri sekvenciranju tumorja praviloma pričakujemo prisotnost mutacije v genu *TP53* pri nižji alelni frekvenci, običajno <10 %. Subklonski p53abn je pogostejši pri tumorjih POLEmut in MMRd, njegov klinični pomen pa za zdaj ni jasno opredeljen. V literaturi se pogosto navaja domneva, da mutacija TP53 v teh primerih najverjetneje predstavlja sekundarni dogodek in ni glavna gonilna mutacija tumorja.

Testiranje na prisotnost mutacij v POLE se lahko izvaja z določanjem »hot-spot« mutacij z metodo PCR v realnem času (RT-PCR) ali s sekvenciranjem eksonukleazne domene POLE s sekvenciranjem po Sangerju ali s sekvenciranjem druge generacije (angl. Next generation sequencing - NGS). Med klinično pomembne mutacije v genu *POLE* sodijo le nekatere mutacije v eksonukleazni domeni proteina POLE. Do sedaj je jasna povezava med mutacijo in ultramutiranim fenotipom dokazana pri 11 hot spot mutacijah gena *POLE* (P286R, V411L, S297F, S459F, A456P, F367S, L424I, M295R, P436R, M444K, D368Y). Pri ostalih manj pogostih mutacijah v eksonukleazni domeni gena *POLE* je potrebna previdnost pri interpretaciji. Različice v genu *POLE*, ki se nahajajo v eksonukleazni domeni proteina, je potrebno klasificirati skladno s priporočili, ki upoštevajo različne dokaze o patogenosti (pojavljanje v splošni populaciji, *in silico* predviden vpliv na funkcijo proteina, funkcionalno dokazan vpliv na funkcijo proteina, ultramutiran tumor in prisotnost molekularnega podpisa značilnega za *POLE*). Pravilna klasifikacija različice v *POLE* je zelo pomembna. Napačna ocena patogenosti *POLE* mutacije bi lahko vplivala na napačno oceno prognoze bolezni. Prisotnost klinično pomembne patogene različice v *POLE* uvrsti tumor v skupino ultramutiranih tumorjev karcinomov endometrija z dobro prognozo.

Genotipizacija tumorjev z večgenskimi paneli z metodo NGS omogoča tudi opredelitev mutacij v dodatnih genih, ki so lahko klinično pomembni pri posameznih podtipih endometrijskega karcinoma. V ospredje prihaja serozni karcinom endometrija in okvare v genih *BRCA1/2* in potencialna možnost zdravljenja z zaviralci PARP proteinov. Potencialno klinično pomembna je lahko tudi identifikacija mutacije *KRAS* p.G12C za namen uporabe tarčnega zdravljenja.

Interpretacija rezultatov testiranja se vedno izvaja v kontekstu tipa tumorja in kliničnega vprašanja, zaradi katerega je bil vzorec poslan na preiskavo. Genetske različice so v izvidu navedene skladno s priporočili AMP/ASCO/CAP. V rubriki Klinično pomembne najdbe so izpostavljene vse ugotovljene genetske različice (mutacije, biomarkerji), ki so pri preiskovanem tipu tumorja pomembne za diagnozo, prognozo ali izbiro zdravljenja. V rubriki Druge najdbe so navedene različice z možnim kliničnim pomenom, zlasti take, pri katerih obstaja sum na potencialno zarodni izvor; v tem primeru izvid poudari pomen napotitve bolnice k specialistu klinične genetike in na genetsko testiranje.

Rezultat molekularno genetskega testa je zelo odvisen od izbire pravilnega vzorca in od realnega deleža tumorskih celic v vzorcu. Pri interpretaciji rezultatov molekularno-genetskih testov je potrebno vedno upoštevati tudi omejitve testa, predvsem v primeru negativnega izvida.

Presejanje za sindrom Lynch pri karcinomu endometrija

Karcinom endometrija je lahko povezan z dednimi sindromi raka, najpogosteje s sindromom Lynch, ki je posledica zarodnih patogenih različic v genih za popraviljanje neujemanja baz (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*), redkeje pa s sindromom Cowden, povezanim z zarodnimi patogenimi različicami v genu *PTEN*. Rak endometrija je lahko redko del dednega sindroma PPAP (angl. polymerase proofreading-associated polyposis), ki je povezan z zarodnimi patogenimi različicami v genu *POLE* in *POLD1*.

Testiranje MSI/dMMR ima pri karcinomu endometrija dvojni namen: (1) omogoča razvrstitev tumorja v ustrezen molekularni podtip in (2) služi kot presejalni test za sindrom. Smernice za odkrivanje

sindroma Lynch priporočajo IHK MMR presejanje pri vseh karcinomi endometrija. Pri tumorjih z izgubo obarvanja MLH1/PMS2 je priporočljivo dodatno opraviti analizo metilacije promotorja gena *MLH1*, saj je hipermetilacija promotorja *MLH1* značilna za sporadično obliko endometrijskega karcinoma. S tem testom izločimo večino sporadičnih primerov in opredelimo bolnice, pri katerih je večja verjetnost prisotnosti zarodne patogene različice v MMR genih. Bolnice z izgubo ekspresije MLH1/PMS2 in nemetiliranim promotorjem *MLH1* je zato priporočljivo napotiti na posvet s kliničnim genetikom in germinalno testiranje genov MMR. Pri tumorjih z izgubo obarvanja MSH2/MSH6 (ali izolirano izgubo MSH6) praviloma ne gre za epigenetsko utišanje (metilacijo promotorja), zato je priporočena neposredna napotitev na posvet s kliničnim genetikom in germinalno testiranje ustreznih genov (*MSH2* ± *EPCAM* oziroma *MSH6*), skladno z IHK vzorcem izgube. Pomembno je poudariti, da je pri izrazito obremenjujoči osebni ali družinski anamnezi, skladni s sumom na sindrom Lynch, bolnico treba napotiti na posvet s kliničnim genetikom tudi v primeru, ko je promotor gena *MLH1* metiliran. Določen delež dMMR karcinomov endometrija pa je lahko posledica sporadičnih okvar v genih MMR, ki nastanejo zgolj v tumorju.

Zaključek

Molekularna klasifikacija raka endometrija je postala ključni del sodobne diagnostične in klinične obravnave bolnic. Z vključevanjem analize mutacij gena *POLE*, določanja statusa MMR/MSI ter ocene izražanja proteina p53 omogoča natančnejšo razvrstitev tumorjev v biološko in prognozično opredeljene podtipе. Standardizirana interpretacija molekularno-genetskih izvidov ima neposreden vpliv na klinično odločanje, saj podpira izbiro optimalnega zdravljenja, omogoča boljšo prognozično stratifikacijo ter pomaga prepoznati bolnice, ki bi lahko imele korist od tarčnih ali imunoterapevtskih pristopov. Poseben pomen ima tudi presejalna vloga testiranja dMMR/MSI pri odkrivanju sindroma Lynch, kar omogoča pravočasno genetsko obravnavo bolnic in njihovih sorodnikov.

Literatura:

1. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucheralapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C, Espenel S, Fagotti A, Fotopoulou C, Gattus S, González-Martin A, Lax S, Levy B, Lorusso D, Macchia G, Marth C, Morice P, Oaknin A, Raspollini MR, Schwameis R, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Planchamp F, Nout RA. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol*. 2025 Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2025 Oct;26(10):e522. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00560-1. PMID: 40744042.
3. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Dostop na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
4. Matias-Guiu X, Oliva E, McCluggage WG, Nucci MR, Longacre TA. *Female Genital Tumours (5th ed.), Tumours of the uterine corpus. WHO Classification of Tumours WEB, 5th edition. 2020.*

Rak endometrija: vloga kliničnega genetika

Ksenija Stojnik

Povzetek

Dedne oblike raka endometrija so redke. Najpogosteje se pojavlja v sklopu dednega sindroma Lynch, ki je vzročno povezan s približno 3 % vseh karcinomov endometrija. Pri vseh bolnicah se zato opravlja presejanje za sindrom Lynch, in sicer z imunohistokemičnim barvanjem za izražanje beljakovin popravljanja neujemanja in/ali z določanjem mikrosatelitne nestabilnosti iz primarnega tumorja. Zaradi določanja prognostičnih in prediktivnih faktorjev se v zadnjih letih vse bolj opravlja tudi genotipizacija primarnega tumorja, s katero lahko ugotovimo somatske in zarodne patogene različice. Pri vseh bolnicah je pomembno natančno preveriti tudi družinsko in osebno anamnezo drugih malignih ali benignih tumorjev. Na te načine aktivno iščemo tiste, ki imajo večjo verjetnost, da so nosilke genetskih okvar, povezanih z dedno obliko raka endometrija. Te potrebujejo napotitev in obravnavo pri kliničnem genetiku. V Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana obravnava teh bolnic in njihovih krvnih sorodnikov poteka v okviru multidisciplinarne obravnave. Nosilci podedovanih genetskih okvar lahko na podlagi genetskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom.

Ključne besede: rak endometrija, sindrom Lynch, genetska obravnavo

Uvod

Približno 3 % rakov endometrija se pojavlja v sklopu dednega sindroma Lynch, poznamo pa tudi nekatere druge dedne sindrome, ki so povezani z večjo ogroženostjo za razvoj raka endometrija. Pri vseh bolnicah je zato pomembno natančno preveriti osebno in družinsko anamnezo rakavih bolezni. Preverimo, ali je še kdo v družini po isti krvni veji zbolel bodisi za rakom telesa maternice, debelega črevesa/danke, ali drugimi raki (Tabela 1), in tako aktivno iščemo tiste, ki potrebujejo napotitev v ambulantno kliničnega genetika. Z genetskim testiranjem iz vzorca krvi ugotavljamo prisotnost morebitnih zarodnih patogenih različic v dednem zapisu (t. i. genetskih okvar), ki so povezane z večjo ogroženostjo za razvoj nekaterih vrst rakov, tudi raka endometrija. S tem nosilkam genetskih okvar omogočimo dodatne preventivne ukrepe in sledenje, ki so na voljo, njihovim krvnim sorodnikom pa kaskadno testiranje. Obravnavo bolnic in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija multidisciplinarnega tima za onkološko klinično genetiko.

Nosilci podedovanih genetskih okvar lahko na podlagi genetskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečimo, zmanjšamo tveganje za njihov razvoj ali jih odkrijemo v nižjih stadijih, ter načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genetski izvid. Nosilce takih genetskih okvar spremljamo v naši ustanovi v za to subspecializiranih ambulantah (Center za bolezni dojke – Genetika in Center za bolezni rodila – Genetika), ter v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za gastroenterologijo UKC Ljubljana, kjer v subspecialistični ambulanti poteka spremljanje nosilcev patogenih različic, povezanih s povečanim tveganjem za rake v prebavnem traktu (Ambulanta za predrakave spremembe prebavne cevi oz. APC ambulanta). Smo ena redkih ustanov, ki pacientom omogoča poleg celovitega genetskega svetovanja in testiranja tudi spremljanje (angl. surveillance) ter preventivne kirurške posege.

Rak endometrija in dedni sindromi

Najpogostejši nevarnostni dejavniki za raka endometrija so višja starost, stanja povezana s presežkom estrogena (debelost, metabolični sindrom, vključno s sladkorno boleznijo in sindromom policističnih

jajčnikov, hormonska nadomestna terapija z estrogeni brez progestagenov, jemanje tamoksifena) ter reproduktivni dejavniki (zgodnja menarha, nuliparost, pozna menopavza, anovulatorni ciklusi).

Čeprav je večina sporadičnih in so posledica somatskih genetskih okvar v tumorju, imajo lahko tudi genetski dejavniki vlogo pri nagnjenosti k razvoju raka endometrija. Pozitivna družinska anamneza raka endometrija pri sorodnici v prvem kolenu zveča verjetnost za pojav tega raka do dvakrat. Genetske dejavnike, ki vplivajo na povečano tveganje, predstavljajo tako pogoste genetske različice (oz. polimorfizmi z nizko penetranco), kot tudi redke patogene različice z visoko penetranco (monogenske dedne predispozicije). Najpogostejša in napomembnejša monogenska dedna predispozicija je sindrom Lynch, ki ga odkrijemo pri 3 % vseh bolnic z rakom endometrija, pogosteje pri mlajših.

Sindrom Lynch

Sindrom Lynch (prej imenovan tudi dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke) je povezan z zarodnimi patogenimi različicami v MMR (angl. mismatch repair oz. MMR) genih (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) in genu *EPCAM*. Deduje se avtosomno dominantno. Značilna je povečana ogroženost predvsem za raka endometrija in raka debelega črevesa in/ali danke, pa tudi drugih rakov prebavil (raka želodca, trebušne slinavke, tankega črevesa, biliarnega trakta), raka jajčnikov, rakov urotelnega trakta, tumorjev centralnega živčevja (predvsem glioblastoma) ter nekaterih tumorjev kože (sebacealni adenom, sebacealni karcinom, keratoakantom). Doživljenjsko tveganje za raka endometrija pri nosilkah okvar v MMR genih je bistveno povečano (40 do 60 % v primerjavi z 2 do 3 % v splošni populaciji žensk), in dejavniki okolja lahko pospešijo kancerogenezo pri nosilkah teh okvar. Značilno je, da zbolevalo mlajše (povprečna starost 48 proti 63 let v splošni populaciji žensk). Zadnje raziskave kažejo, da sindrom Lynch ugotovimo celo pri 8 do 9 % bolnic z rakom endometrija v starostni skupini 40 do 49 let. Pri zelo mladih bolnicah, pred 40. letom starosti, je stopnja detekcije zarodnih okvar v MMR genih nizka (le pri 2 % so ugotovili predvsem zarodne patogene različice v genu *MLH1*); različne raziskave kažejo na heterogenost te bolezni pri zelo mladih ženskah, večinoma gre za sporadične tumorje, ki so posledica presežka estrogenov in metabolnega sindroma.

Pri nosilcih obeh spolov je povečana verjetnost pojavljanja multiplih primarnih tumorjev iz spektra sindroma Lynch. Tveganje za razvoj raka endometrija in drugih rakov iz spektra sindroma Lynch ter starost obolenja so odvisni od vrste genetske okvare in so prikazani v Tabeli 1.

Raki iz spektra sindroma Lynch	<i>MLH1</i>		<i>MSH2</i> in <i>EPCAM</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
	ogroženost (%)	leta ob diagnozi	ogroženost (%)	leta ob diagnozi	ogroženost (%)	leta ob diagnozi	ogroženost (%)	leta ob diagnozi
debelo črevo/danka	46-61	44	33-52	44	10-44	42-69	9-20	61-66
telo maternice	34-54	49	21-57	48	16-49	54	13-26	50
želodec	5-7	52	0.2-9	52	1-8	NP	NP*	NP*
jajčniki	4-20	46	8-38	43	1-13	46	NP*	NP*
biliarni trakt	≤3.7	50	≤1.7	57	≤1	NP	NP*	NP*
urinarni trakt	0.2-5	60	2-28	54-61	0.7-5.5	65-69	NP*	NP*
tanko črevo	0.4-11	47	1-10	48	1-4	54	NP*	NP*
pankreas	6	NP	≤1.6	NP	1.5	NP	NP*	NP*
možgani	≤1.7	NP	2.5-7.7	NP	≤1.8	43-54	NP*	NP*

Tabela 1. Ogroženost za nastanek rakov iz spektra sindroma Lynch glede na vrsto genetske okvare do 80. leta starosti. Glede na podatke SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, National Cancer Institute) je doživljenjska ogroženost v splošni populaciji za raka endometrija okoli 3 %, za raka debelega črevesa /danke pa okoli 4 %. Legenda: NP: ni podatkov. *Pri nosilcih zarodnih patogenih različic v genu *PMS2* so poleg rakov debelega črevesa/danke ter endometrija ugotavljali pojavljanje tudi drugih rakov, povezanih z sindromom Lynch, vendar ni jasno, ali je tveganje za pojav le-teh povečano napram populacijskemu tveganju; oceno tveganja in spremljanje teh nosilcev je potrebno personalizirati glede na osebno in družinsko anamnezo.

Več kot 90 % rakov, ki se pojavijo pri nosilcih genetskih okvar povezanih s sindromom Lynch, ima nepravilno delovanje mehanizma popravljanja neujemanja baznih parov (angl. MMR deficient oz. dMMR). Taki tumorji imajo visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnost (angl. MSI-high oz. MSI-H) in/ali imajo imunohistokemično (IHK) ugotovljeno izgubo izražanja vsaj ene izmed MMR beljakovin. Standardna patohistološka obravnava vseh epitelijskih karcinomov telesa maternice je tudi presejanje za sindrom Lynch z IHK ugotavljanjem izražanja MMR beljakovin in/ali z določanjem MSI v primarnem tumorju. S pomočjo teh testiranj odkrivamo tiste bolnice, ki imajo povečano verjetnost, da so nosilke zarodnih genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch. MMR beljakovine so namreč vpletene v proces popravljanja neujemanja baznih parov in manjših delecij/insercij, ki je ključnega pomena za ohranjanje stabilnosti genoma. Posledično okvare v MMR genih vodijo v mikrosatelitno nestabilnost, kjer zaradi pomanjkljivega popravljanja prihaja do razlik v dolžini mikrosatelitnih zaporedij. MSI lahko dokazujemo v tumorskem tkivu z molekularnogenetskim testom, ki uporablja nabor mononukleotidnih in dinukleotidnih markerjev. V rutinski klinični praksi za dokazovanje motnje v delovanju MMR beljakovin uporabljamo tudi IHK barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. Glede na podatke iz literature ima približno četrтина bolnic z rakom endometrija dMMR tumor, pri 29 % od teh z genetskim testiranjem ugotovimo prisotnost zarodnih patogenih različic v genih, povezanih s sindromom Lynch.

V večini primerov (glede na podatke iz literature 88 %) mikrosatelitno nestabilnih tumorjev z izgubo izražanja beljakovin MLH1 ali MLH1 in PMS2 gre za posledico sporadične, somatske epimutacije - metilacije promotora *MLH1*, zato je potrebno pred nadaljnjimi genetskimi preiskavami izključiti možnost *MLH1* metilacije. Pri bolnicah, kjer preiskave tumorskega tkiva z IHK kažejo na izgubo vsaj ene izmed MMR beljakovin in je bila v primeru izgube izražanja MLH1 ali MLH1/PMS2 izključena metilacija *MLH1* gena, obstaja povečana verjetnost zarodne okvare v MMR genih, zato je indicirano genetsko testiranje iz vzorca krvi. V kolikor je genetski test iz vzorca krvi negativen in zarodne patogene različice v genih za MMR beljakovine nismo našli, pa je izguba izražanja MMR beljakovin najpogostejše posledica bialelnih somatskih različic v tumorju.

Identifikacija dedne genetske okvare omogoča kaskadno testiranje tudi pri krvnih sorodnikih. Bolnicam ter njihovim krvnim sorodnikom, pri katerih smo ugotovili prisotnost zarodne genetske okvare, povezane s sindromom Lynch, v sklopu multidisciplinarne obravnave v Ambulanti za onkološko klinično genetiko pripravimo program preventivnih in kontrolnih pregledov ter preventivnih operativnih posegov z namenom zgodnjega odkrivanja ali celo preprečevanja nastanka novih rakov. Program je individualiziran glede na starost, vrsto genetske okvare in pojavljanje raka endometrija oz. drugih rakov ter glede na starost zbolelih sorodnic in sorodnikov v družini.

Spremljanje zdravih nosilk z namenom zgodnjega odkrivanja morebitnega raka endometrija se prične med 30. in 35. letom starosti in ga opravljajo v subspecializirani ginekološki ambulanti na Onkološkem inštitutu (Center za bolezni rodil – Genetika), ki je namenjena tudi nosilkam drugih zarodnih genetskih okvar, povezanih z povečano ogroženostjo za razvoj ginekoloških rakov. Glede na trenutna mednarodna priporočila imajo nosilke genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch, možnosti preventivne histerektomije, ki sicer zmanjša incidenco raka telesa maternice, ne vpliva pa na zmanjšanje umrljivosti. Glede na povečano ogroženost za raka jajčnikov se lahko odločijo tudi za hkratno preventivno obojestransko adnektomijo. Čas preventivne operacije je individualiziran in je predviden po zaključku rodne dobe, v odvisnosti od vrste genetske okvare in starosti ob diagnozi raka endometrija ali raka jajčnikov pri krvnih sorodnicah (pri nosilkah zarodnih patogenih različic v genih *MLH1*, *MSH2* in *MSH6* od 40. leta ter pri *PMS2* od 50. leta dalje). Ker lahko raka endometrija pogosto odkrijemo v zgodnjem stadiju zaradi težav, ki jih povzroča (neredne in/ali pomenopavzne krvavitve), vsem ženskam z navedenimi težavami svetujemo čim hitrejšo diagnostično ginekološko obravnavo (običajno v Centru za bolezni rodil - Genetika na Onkološkem inštitutu, kjer se tudi spremljajo). Zaenkrat z dokazi podprtega presejanja za raka telesa maternice ne poznamo. Je pa glede na odločitve ginekologa, ki jih

spremlja, pri nosilkah zarodnih patogenih različic v MMR genih možno opravljati presejanje za raka endometrija in jajčnikov z letnim transvaginalnim UZ, določanjem serumske vrednosti tumorskega markerja CA125 ter biopsijami endometrija na eno do dve leti do histerektomije. V primeru hkratne adnektomije se premenopavznim ženskam ponudi možnost nadomestne hormonske terapije z estrogeni.

Drugi genetski sindromi, povezani z raki endometrija

Rak endometrija se lahko pojavlja tudi v sklopu drugih, redkejših genetskih sindromov. Okvare gena *PTEN* so vzrok dednega sindroma s *PTEN* povezanih hamartomov (angl. *PTEN* hamartoma tumor syndrome oz. PHTS), ki se lahko fenotipsko izraža kot sindrom Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus oz. Proteus-like. Pri PHTS ugotavljamo večjo ogroženost še za razvoj raka dojk, ščitnice, ledvic, debelega črevesa/danke in kože. Ogroženost za razvoj raka endometrija je med 20 in 30 %, pogosto so prisotni tudi leiomiomi. Za bolnice je sicer značilno pojavljanje mukokutanih lezij, kot so trihilemomi in papilomatozne papule, akralne in plantarne keratoze, običajno je prisotna tudi makrocefalija.

Povečano tveganje za pojav raka endometrija opisujejo tudi pri nekaterih genetskih sindromih, povezanih s polipozo debelega črevesa/danke. Sindrom PPAP (angl. polimerase proofreading-associated polyposis) je povezan s patogenimi različicami v genih *POLE* in *POLD1* in se deduje avtosomno dominantno. Zanj je značilno pojavljanje tubularnih adenomov in raka debelega črevesa/danke pri mlajših, pred 40. letom starosti, opisovali pa so tudi pojavljanje raka endometrija, jajčnikov, dojk in tumorjev centralnega živčevja. Z *NTHL1* povezana polipoza (angl. *NTHL1*-associated polyposis oz. NAP) in z *MUTYH* povezana polipoza (angl. *MUTYH*-associated polyposis oz. MAP) sta avtosomno recesivno dedni bolezni, za katere je značilno pojavljanje polipov in raka debelega črevesa/danke, lahko že pri mlajših od 40. let, pojavljajo pa se tudi drugi raki, podobno kot pri PPAP.

Študije so pokazale, da z večgenskim testiranjem z metodo sekvenciranja naslednje generacije (angl. next generation sequencing oz. NGS) pri 10 do 15 % bolnic z rakom endometrija ugotovimo prisotnost zarodnih patogenih različic, najpogosteje v MMR genih, pa tudi v drugih genih, predvsem tistih, povezanih s homologno rekombinacijo. Največjo stopnjo detekcije zarodnih patogenih različic v različnih genih poročajo v starostni skupini 40 do 49 let (19 %), najnižjo pa pri mlajših od 40 let (9 %) ter starejših od 80 let (3 %). Zaenkrat vseh tovrstnih najdb še ne znamo jasno vzročno povezati z večjo ogroženostjo za raka endometrija, so pa lahko povezane s povečano ogroženostjo za druge rake in so tako pomembne za spremljanje ter za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov. Med omenjenimi geni najpogosteje odkrijemo zarodne patogene različice v genih *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51D*, *ATM*. V teh primerih je pomembna družinska in osebna anamneza drugih rakov in obravnava v okviru multidisciplinarnega tima. Nekatere raziskave kažejo predvsem na možno povezavo med seroznim karcinomom telesa maternice in zarodnimi patogenimi različicami v genu *BRCA1*. Bolnicam s tem podtipom raka telesa maternice je glede na trenutno veljavna priporočila možno ponuditi genetsko svetovanje in testiranje, predvsem glede na nove možnosti tarčnega zdravljenja, pa tudi zaradi možnosti spremljanja in kaskadnega testiranja zdravih krvnih sorodnikov.

Monogeno dedno predispozicijo, ki je povezana z visoko ogroženostjo za raka endometrija, kot že omenjeno, ugotovimo le pri manjšem številu bolnic. K razvoju bolezni pa naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (polimorfizmi oz. v populaciji pogosti aleli z nizko penetranco), ki lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake posameznice. Čeprav asociacijske študije na velikem številu preiskovank (t.i. GWAS – genome-wide association studies) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj raka endometrija, je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena.

Indikacije za napotitev na obravnavo v Ambulanto za onkološko klinično genetiko na Onkološki inštitut zaradi suma na sindrom Lynch ali drugi dedni sindrom pri bolnicah z rakom endometrija:

- če je v družini že znana patogena različica v genu, povezanem s sindromom Lynch ali drugim znanim dednim sindromom;
- če je zbolela pred 50. letom starosti;
- če ima sinhroni ali metahroni rak iz spektra sindroma Lynch (Tabela 1), ne glede na starost ob diagnozi;
- če ima vsaj enega sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom iz spektra sindroma Lynch (Tabela 1), ki je zbolel pred 50. letom starosti;
- če ima 2 ali več sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom iz spektra sindroma Lynch (Tabela 1), ne glede na starost ob diagnozi;
- če je izračun verjetnosti za sindrom Lynch z orodjem PREMM $\geq 2.5\%$;
- če ima dMMR karcinomom telesa maternice: v primarnem tumorju z IHK ugotovljena izguba izražanja vsaj ene izmed MMR beljakovin (v primeru izgube izražanja MLH1 ali MLH1/PMS2 je potrebno prej izključiti metilacijo promotorja *MLH1*), ali z molekularnogenetsko preiskavo (običajno PCR) ugotovljen MSI-H tumor;
- če je iz vzorca primarnega tumorja opravljeno večgensko testiranje z NGS in ugotovljena ena ali več patogenih/verjetno patogenih različic v genih, povezanih s sindromom Lynch ali drugimi znanimi dednimi sindromi;
- če je prisotna osebna anamneza drugih primarnih benignih ali malignih tumorjev, ki bi lahko govorile za katerega izmed znanih dednih sindromov (kot so npr. PHTS, PPAP, NAP, MAP,).
- genetsko testiranje je možno pri osebni anamnezi seroznega karcinoma telesa maternice.

Pravni in etični vidik genetskega testiranja

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo pacienta. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezane k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati. Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih posameznikov pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarne obravnave, ki jo nudimo tudi na Onkološkem inštitutu.

Zaključek

Genetsko testiranje za zarodne genetske okvare, ki so povezane z večjim tveganjem za razvoj nekaterih rakov, so lahko pomembne tako za zdravljenje že obolelih, kot za načrtovanje kontrolni in preventivnih pregledov ter za kaskadno testiranje njihovih krvnih sorodnikov. Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za raka in vedo, da so nosilci genske okvare, lahko lažje in bolj informirano soodločajo pri programu kontrolnih in preventivnih pregledov ali celo preventivnih operativnih posegov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genetske okvare, opustijo pogoste kontrolne preglede. V primeru znane genetske okvare v družini negativen izvid testa lahko predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike. Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za raka tudi pri teh posameznikih z negativnimi izvidi ostaja in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (presejalni programi DORA, ZORA in SVIT).

Literatura:

1. Strojnik K., Blatnik A., Krajc M. Dedni rak telesa maternice – kdaj je indicirano genetsko svetovanje? V: *Rak telesa maternice* [na spletu]. Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci. Ljubljana: Onkološki inštitut. 2023. p. 88–94.
2. Wang JJ, et al. Age-Related Germline Landscape of Endometrial Cancer: Focus on Early-Onset Cases. *JCO Precis Oncol.* 2026 Jan 10.
3. Concin N, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* 2025 Aug;26(8):e423-e435.
4. Karen HL, Boraddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053-64.
5. Gordhandas S, Rios-Doria E, Cadoo KA, et al. Comprehensive analysis of germline drivers in endometrial cancer. *JNCI*, 2023,00(0),1-10.
6. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric. V1.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
7. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. V3.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
8. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2022;399:1412-28.
9. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [Updated 2025 Aug 7]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
10. Wang X, Glubb DM, O'Mara TA. 10 Years of GWAS discovery in endometrial cancer: Aetiology, function and translation. *EBioMedicine.* 2022 Mar;77:103895.
11. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med.* 2019 Oct;21(10):2167-2180.
12. Spurdle AB, Bowman MA, Shamsani J, Kirk J. Endometrial cancer gene panels: clinical diagnostic vs research germline DNA testing. *Mod Pathol.* 2017 Aug;30(8):1048-1068.
13. Palles C, Martin L, Domingo E, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Familial Cancer* 2022;21:197–209.
14. Levine MD, Pearlman R, Hampel H, et al. Up-Front Multigene Panel Testing for Cancer Susceptibility in Patients With Newly Diagnosed Endometrial Cancer: A Multicenter Prospective Study. *JCO Precis Oncol.* 2021 Nov;5:1588-1602.
15. Krajc M., Blatnik A. Dedni rak materničnega telesa in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V: Merlo S. (ur.), Smrkolj Š. (ur.), Šegedin B. (ur.). *Rak materničnega telesa: zbornik.* Ljubljana, 2016: 28-36.

Minimalno invazivna kirurgija: meje in kriteriji – kdaj lahko in kdaj moramo poseči po klasičnem pristopu

Nina Kovačević, Sebastjan Merlo

Povzetek

Minimalno invazivna kirurgija (MIK), vključno z laparoskopijo in robotsko asistirano kirurgijo, je v zadnjih dveh desetletjih postala standardni kirurški pristop pri bolnicah z zgodnjim stadijem raka endometrija, ki je klinično omejen na maternico. Poglavitne prednosti MIK so manjša izguba krvi, krajša hospitalizacija, nižja stopnja zapletov in hitrejše okrevanje v primerjavi z odprto laparotomijo, pri čemer MIK nima negativnega vpliva na onkološke izide. Retrospektivne raziskave in sistematične analize kažejo primerljive rezultate preživetja in obdobja brez bolezni med MIK in klasičnim pristopom pri zgodnjih stadijih ter tudi pri določenih visokorizičnih histoloških podtipih, če je operacija tehnično izvedljiva in varna.

Ključne besede: rak telesa maternice, minimalno invazivna kirurgija, laparoskopija, laparotomija, robotska kirurgija

Uvod

Rak telesa maternice je najpogostejši ginekološki malignom v razvitih državah. Standardno kirurško zdravljenje obsega histerektomijo z obojestransko salpingo-ooforektomijo in oceno bezgavk. Tradicionalno je bil kirurški pristop abdominalna laparotomija, vendar je razvoj minimalno invazivnih tehnik, predvsem laparoskopije in robotsko asistirane kirurgije, močno vplival na pristop k kirurškemu zdravljenju. Danes MIK velja za standard izbire pri ustrezno izbranih bolnicah z zgodnjim stadijem bolezni, saj dokazi kažejo izboljšane perioperativne izide vpliva na onkološki izid.

Zgodovina in razvoj minimalno invazivne kirurgije

Minimalno invazivne metode v ginekološki onkologiji so začele prodirati v klinično prakso v 90. letih prejšnjega stoletja in so postale široko dostopne z razvojem naprednih laparoskopsko-robotskih sistemov. Prvi večji konsenz o varnosti in učinkovitosti MIK pri zdravljenju endometrijskega karcinoma so potrdile klinične raziskave in Cochranovi pregledi, ki so pokazali, da laparoskopija zmanjša izgubo krvi, peri- in po- operativne zaplete in dolžino hospitalizacije v primerjavi z laparotomijo, brez slabšanja onkoloških izidov pri zgodnjih stadijih bolezni.

Tabela 1: Primerjava minimalno invazivne kirurgije in klasične laparotomije

Parameter	Minimalno invazivna kirurgija (MIS)	Klasična laparotomija
Kirurški dostop	Laparoskopija / robotsko asistirana kirurgija	Abdominalni rez
Izguba krvi	Manjša	Večja
Potreba po transfuziji	Nižja	Višja
Pooperativna bolečina	Manjša	Večja
Dolžina hospitalizacije	1–3 dni	4–7 dni
Čas do okrevanja	Hitrejši	Daljši
Stopnja okužb rane	Nižja	Višja
Tveganje za hernijo	Minimalno	Povečano
Onkološki izidi (FIGO I–II)	Primerljivi	Referenčni standard
Konverzija	2–10 % (odvisno od kompleksnosti)	Ni relevantno
Strošek opreme	Višji (robotika)	Nižji

Onkološki in perioperativni izidi pri MIK

Sistematične analize in meta-analize kažejo, da MIK (laparoskopija ali robotika) daje podobne onkološke izide kot odprta kirurgija v zgodnjih stadijih raka endometrija, hkrati pa zmanjša intra- in postoperativne zaplete, izgubo krvi ter dolžino hospitalizacije. Raziskave nakazujejo, da je pri visokorizičnih histoloških podtipih (npr. serozni, svetlocelični, karcinosarkom) MIK povezan s primerljivimi preživetvenimi izidi kot laparotomija, če je operacija pravilno izbrana in izvedena.

NCCN smernice jasno navajajo, da je minimalno invaziven pristop (laparoskopija ali robotsko asistirana kirurgija) preferiran kirurški pristop pri zdravljenju raka endometrija, če je tehnično izvedljiv in če ni kontraindikacij glede obsega bolezni ali pridruženih bolezni. Istočasno NCCN smernice navajajo, da je primarna operacija histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomija in oceno bezgavk, z možnostjo biopsije varovalne bezgavke.

Kriteriji in kontraindikacije za minimalno invazivno kirurgijo

- Bolnice s tumorjem omejenim na maternico, so primerne kandidatke za MIK, če ni tehničnih ali medicinskih ovir.
- Pri bolnicah s sumom na metastaze je laparotomija pogosto bolj primeren kirurški pristop.
- Morcelacija tumorja je kontraindicirana.

- Primerna usposobljenost kirurga, razpoložljivost opreme in izkušnje tima močno določajo ali je MIK izvedljiva. Pri kompleksnih primerih ali ne izkušeni kirurški ekipi velja razMIKliti o klasičnem pristopu.

Tabela 2: Kriteriji za izbiro minimalno invazivne kirurgije

Klinični dejavnik	MIS priporočljiv	Previdnost / razmislek	Laparotomija priporočljiva
Klinično omejena bolezen (FIGO I–II)	✓	–	–
Visokorizična histologija brez makroskopske razširitve	✓ (v izkušenem centru)	✓	–
Povečane bezgavke na slikovni diagnostiki	–	✓	✓
Dokazana peritonealna razširjenost	–	–	✓
Ekstremno velika maternica	–	✓	✓
BMI > 35	✓ (robotika prednost)	–	–
Potreba po obsežnem debulkingu	–	–	✓
Slaba toleranca pneumoperitoneja	–	✓	✓

Tabela 3: Absolutne in relativne kontraindikacije za minimalno invazivno kirurgijo

Absolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
Hemodinamska nestabilnost	Ekstremna debelost brez robotske podpore
Obsežna intraabdominalna adhezivna bolezen	Velika maternica (>16–18 tednov velikosti)
Potreba po masivnem citoreduktivnem posegu	Sum na invazijo v sosednje organe
Nezmožnost vzpostavitve varnega pneumoperitoneja	Izrazita kardiopulmonalna obolenja

Prednosti minimalno invazivne kirurgije

- Manj peri- in po-operativnih zapletov - nižja incidenca okužb, tromboemboličnih dogodkov in dehiscenc rane.
- Krajša hospitalizacija in okrevanje - bolnice se hitreje vrnejo v domače okolje okolje.
- Hitrejši začetek adjuvantnega zdravljenja - kemoterapije ali radioterapije.

Robotsko asistiran pristop: prednosti in izzivi

Raziskave in klinične serije potrjujejo pomembno vlogo robotsko asistirane kirurgije pri zdravljenju endometrijskega karcinoma

- Omogoča boljšo ergonomijo in natančnost pri manipulaciji tkiv.
- Manjša stopnja konverzije na odprto kirurgijo v primerjavi s klasično laparoskopijo.
- Je še posebej koristen pri debelih, visokorizičnih ali kompleksnih anatomijah.
- Omogoča natančno sentinel node mapiranje z uporabo ICG, s čimer se zmanjša potreba po obsežnih limfadenektomijah.
- Kljub višjim začetnim stroškom podatki kažejo, da se zaradi manj zapletov in krajše hospitalizacije dolgoročno izravna ali celo zmanjšajo skupni stroški zdravljenja.

Tabela 4: Prednosti robotsko asistirane kirurgije

Klinični vidik	Vpliv robotske platforme
Vizualizacija	3D povečava, boljša anatomija
Preciznost disekcije	Večja natančnost
Ergonomija kirurga	Manj utrujenosti
Stopnja konverzije	Nižja kot pri klasični laparoskopiji
Sentinel node mapiranje	Izboljšana detekcija z ICG
Uporabnost pri debelosti	Zelo primerna

Algoritem odločanja o minimalno invazivnem pristopu

Tabela 5: Algoritem odločanja o minimalno invazivnem pristopu

Korak	Klinično vprašanje	Priporočeni pristop
1	Je bolezen omejena na maternico?	Če DA → MIS
2	So prisotne povečane bezgavke ali sum na metastaze?	Če DA → razmislek o laparotomiji
3	Je potrebna citoredukcija?	Če DA → laparotomija
4	Ali obstajajo tehnične omejitve?	Individualna odločitev
5	Izkušnost centra z MIS?	Če visoka → MIS

Zaključek

Minimalno invazivna kirurgija je danes standardni kirurški pristop pri zdravljenju zgodnjih stadijev raka telesa maternice, če je to tehnično izvedljivo in klinično primerno. Brez kompromisa glede onkoloških izidov omogoča boljše perioperativne rezultate in manjšo morbidnost kot klasičen abdominalni pristop. NCCN smernice priporočajo MIK kot prvo izbiro kirurškega pristopa, če so izpolnjeni kriteriji glede razširjenosti bolezni, velikosti tumorja in bolnikovih zdravstvenih pogojev. Vendar pa obstajajo meje in kontraindikacije, pri katerih je laparotomija še vedno priporočljiva ali nujna. Odločanje mora temeljiti na multidisciplinarnem pristopu, individualnih značilnostih bolnice in izkušnjah kirurške ekipe.

Literatura:

1. Bergstrom J, Aloisi A, Armbruster S, Yen TT, Casarin J, Leitao MM Jr, et al. Minimally invasive hysterectomy surgery rates for endometrial cancer performed at National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Centers. *Gynecol Oncol.* 2018 Mar;148(3):480-484.
2. Natarajan P, Delanerolle G, Dobson L, Xu C, Zeng Y, Yu X, et al. Surgical Treatment for Endometrial Cancer, Hysterectomy Performed via Minimally Invasive Routes Compared with Open Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 May 13;16(10):1860.
3. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M, Biasioli A, Della Martina M, Mariuzzi L, et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 8;15(4):1091.
4. Sznurkowski JJ, Bodnar L, Dańska-Bidzińska A, Marszałek A, Blecharz P, Chudecka-Głaz A, et al. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma: The Polish Society of Gynecological Oncology (2025v). *Curr Oncol.* 2025 Jun 9;32(6):340.
5. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39.
6. Awada A, Byrd N, Ahmad S. Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer. *Minerva Obstet Gynecol.* 2025 Aug;77(4):316-324.
7. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 2.2026. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026. Available from: <https://www.nccn.org>*

Nova priporočila za določanje stadija bolezni pri raku endometrija: biopsija varovalne bezgavke

Vid Janša, Branko Cvjetičanin

Povzetek: Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu. Kirurško določanje stadija bolezni je ključnega pomena za načrtovanje adjuvantnega zdravljenja in prognozo. Tradicionalna sistemska limfadenektomija je bila dolgo časa standard pri ocenjevanju bezgavk, vendar je povezana z znatno obolevnostjo, vključno z limfedemom spodnjih okončin. Biopsija varovalne bezgavke (sentinel lymph node biopsy, SLNB) se je v zadnjem desetletju uveljavila kot natančna in manj invazivna alternativa. Prospektivne študije kažejo visoko stopnjo zaznave (86-91%) in odlično občutljivost (92-97%) pri odkrivanju metastaz v bezgavkah. Mednarodna priporočila, vključno z NCCN in ESGO smernicami, zdaj priporočajo biopsijo varovalnih bezgavk kot prednostno metodo za kirurško določanje stadija pri bolnicah z rakom endometrija brez slikovno zaznanih patološko povečanih bezgavk. V najnovejših ESGO smernicah je biopsija varovalne bezgavke svetovana tudi pri bolnicah z agresivnimi histološkimi oblikami (rak endometrija visokega gradusa). Uporaba indocianin zelenega barvila (ICG) z bližnjo infrardečo fluorescenco in cervikalna injekcija sta postala standardna tehnika. Biopsija varovalnih bezgavk omogoča natančnejše določanje stadija z histološkim ultrastagingom, hkrati in zmanjšuje kirurške zaplete.

Ključne besede: rak endometrija, biopsija varovalne bezgavke, kirurško določanje stadija, ICG, limfadenektomija

Uvod

Rak endometrija predstavlja najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu in šesti najpogostejši rak pri ženskah globalno. Večinoma bolezen diagnosticiramo v zgodnjem stadiju bolezni, kar omogoča kirurško zdravljenje. Kirurško določanje stadija je ključnega pomena za natančno prognozo in načrtovanje adjuvantnega zdravljenja, saj status bezgavk pomembno vpliva na terapevtske odločitve.

V preteklosti je kirurško določanje stadija vključevalo totalno histerektomijo z bilateralno adnektomijo ter sistematično pelvično in včasih tudi paraaortno limfadenektomijo. Vendar pa so velike randomizirane kontrolirane študije pokazale, da rutinska limfadenektomija ne izboljša preživetja bolnic, hkrati pa je povezana z zapleti in neugodnimi posledicami zdravljenja. Limfedem spodnjih okončin se razvije pri več kot 30% bolnic po popolni limfadenektomiji, kar pomembno vpliva na kakovost življenja.

V zadnjem desetletju se je kot alternativa uveljavila biopsija varovalne bezgavke (SLNB), ki omogoča natančno oceno statusa bezgavk z manjšo obolevnostjo. Ta pristop temelji na konceptu, da prva drenažna bezgavka iz tumorja (varovalna bezgavka) najbolj verjetno vsebuje metastaze, če so te prisotne v limfatičnem sistemu.

Koncept biopsije varovalne bezgavke

Varovalna bezgavka je definirana kot prva bezgavka ali skupina bezgavk, ki drenira limfo iz primarnega tumorja. Koncept temelji na predpostavki, da varovalna bezgavka brez metastaz, pomeni, da so tudi ostale bezgavke v drenažnem področju negativne. Ta pristop je že dolgo uveljavljen pri zdravljenju raka dojke in melanoma ter se je v zadnjih letih uspešno prenesla tudi na ginekološke malignome.

Pri raku endometrija se varovalne bezgavke identificirajo z injekcijo sledilnih snovi (ang. tracer) v maternični vrat. V zadnjem času je metoda izbora aplikacija indocianin zelenega barvila (ICG), ki se vizualizira z bližnjo infrardečo (ang. near-infrared) fluorescenco integrirano v laparoskop ali robotske

sisteme. Aplikacija v maternični vrat omogoča prehajanje barvila v limfatične vode maternice, ki se zbirajo v parametriju in vodijo do pelvičnih in občasno paraaortalnih varovalni bezgavk.

Najpogostejša lokacija pelvičnih varovalni bezgavk je medialno od zunanje iliakalne arterije, ventralno od hipogastrične arterije ali v zgornjem delu obturatorne jame. Manj pogosta lokacija je v področju skupne iliakalne arterije ali presakralno.

Diagnostična natančnost biopsije varovalne bezgavke

Številne prospektivne študije so potrdile visoko diagnostično natančnost SNB pri raku endometrija. Pomembna raziskava FIRES (Fluorescence Imaging for Robotic Endometrial Sentinel Lymph Node Mapping) je vključevala 385 bolnic s kliničnim stadijem I raka endometrija vseh histoloških tipov in stopenj. Študija je pokazala občutljivost 97,2% in negativno napovedno vrednost 99,6% pri odkrivanju bezgavčnih metastaz. Stopnja lažno negativnih rezultatov je bila le 2,8%.

Cochrane-ova sistematična analiza iz leta 2021 je analizirala 33 študij z 2237 bolnicami in pokazala skupno stopnjo zaznave varovalni bezgavk 86,9% ter občutljivost 91,8%. Pomembno je, da je bila občutljivost podobna pri različnih sledilnih snoveh, čeprav je ICG dosegel najvišje stopnje bilateralne identifikacije varovalne bezgavke.

Meta-analiza, ki je vključevala bolnice z agresivnimi histološkimi tipi raka endometrija (endometrioidni karcinom visokega gradusa, serozni karcinom, svetlocelični karcinom, karcinosarkom), je pokazala občutljivost 92% pri odkrivanju bezgavčnih metastaz z lažno negativno stopnjo 8%. Ti rezultati so primerljivi z rezultati pri endometoidnem karcinomu endometrija nizkega gradusa in drugih lokalizacijah, kjer se SNB rutinsko uporablja.

Kirurška tehnika in algoritem

Uspešna izvedba SNB zahteva standardiziran pristop in upoštevanje specifičnega algoritma. Ključni elementi vključujejo:

Injekcija sledilne snovi: Metoda izbora je aplikacija ICG v maternični vrat. Aplikira se površinsko (1-3 mm) v maternični vrat, kar omogoča prehajanje ICG do limfatičnih vodov v vratu in telesu maternice.

Identifikacija varovalnih bezgavk: Identifikacija se izvede pred histerektomijo z uporabo bližnje infrardeče fluorescence. Odstranijo se vse identificirane varovalne bezgavke ter vse sumljive ali povečane bezgavke, ne glede na mapiranje.

Algoritem pri neuspešnem mapiranju: Pri nizkorizičnih oblikah raka endometrija (endometrioidni karcinom nizkega gradusa) v primeru neuspešnega mapiranja in odsotnosti patološko povečanih bezgavk lahko ponovno apliciramo ICG in ponovno napravimo mapiranje in morebiti identificiramo varovalno bezgavko. Pri tej obliki raka od limfadenektomije odstopimo v primeru neuspešne identifikacije varovalne bezgavke. Pri bolnicah z agresivnimi histološkimi tipi raka endometrija v primeru neuspešnega mapiranja na eni strani izvedemo limfadenektomijo na tej strani. V primeru neuspešnega mapiranja na obeh straneh izvedemo pelvično limfadenektomijo obojestransko. Pred odločitvijo za limfadenektomijo se svetuje ponovna aplikacija ICG.

Odstranitev sumljivih bezgavk: Ne glede na rezultate mapiranja je treba odstraniti vse sumljive ali makroskopsko povečane bezgavke.

Patohistološka analiza – »ultrastaging«

Pomembna prednost SLNB je možnost natančne patohistološke analize z ultrastagingom. Ta tehnika vključuje serijsko rezanje varovalni bezgavk na tanke rezine (običajno 2 mm) z pregledom večjega števila preparatov. Ultrastaging omogoča odkrivanje okultnih metastaz, ki bi lahko ostale neopažene pri standardni patohistološki obdelavi. Študije kažejo, da SLNB z ultrastagingom lahko odkrije več metastaz v bezgavkahv primerjavi s sistemsko limfadenektomijo s standardno patološko obdelavo.

Klasifikacija metastaz v bezgavkah vključuje:

- makrometastaze (>2 mm)
- mikrometastaze (>0,2 mm do 2 mm)
- izolirane tumorske celice ($\leq$ 0,2 mm)

Pri raku endometrija se izolirane tumorske celice označijo kot pNO(i+) in ne pomenijo povišanja stadija. Na ginekološko onkološkem konziliju informacijo o izoliranih tumorskih celicah vseeno upoštevamo pri razmisleku o adjuvantnem zdravljenju.

Primerjava z limfadenektomijo

Neposredna primerjava SLNB s sistematično limfadenektomijo kaže pomembne prednosti SLNB. Cochrane-ov sistematični pregled iz leta 2025 je primerjal različne pristope k oceni bezgavk pri raku endometrija. Rezultati kažejo, da odsotnost limfadenektomije v primerjavi s pelvično limfadenektomijo verjetno ne vpliva na splošno preživetje, hkrati pa pomembno zmanjša limfedem (RR 0,12) in tvorbo limfocist (RR 0,20).

Preliminarni rezultati primerjave SLNB s pelvično/paraaortno limfadenektomijo kažejo, da SLNB zmanjša možnost za razvoj limfedema (RR 0,30).

Pomembno je, da s SLNB lahko odkrijemo metastaze na netipičnih anatomskih legah bezgavk, kar predstavlja potencialno prednost pred kompletno limfadenektomijo. Študije so pokazale, da je bilo pri nekaterih bolnicah varovalne bezgavke odkrite v netipičnih lokacijah, ki morda ne bi bile odstranjene pri standardni limfadenektomiji.

Naši rezultati

V 18 mesecih (leto 2024 in del leta 2025) smo na KO za ginekologijo, Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana operirali 170 bolnic z rakom endometrija. Povprečna starost bolnic je bila 64.89 ± 10.42 . Bolnice so v povprečju imele indeks telesne teže (ITM) 31.48 ± 0.22 . 84,1% bolnic smo operirali po principih minimalno invazivnega kirurškega pristopa. Kljub temu, da smo z robotsko asistirano kirurgijo začeli marca 2024 smo že v prvem letu uporabe robotske platforme pri 22,9% napravili robotsko asistirano operacijo (tabela 1). Metodo SLNB smo uporabili pri 80,6% bolnic, pri nekaterih bolnicah smo nadaljevali s kompletno pelvično limfadenektomijo (skladno s takrat veljavnimi smernicami), pri nekaterih je bila že izhodiščno narejena kompletna limfadenektomija (skladno s takrat veljavnimi smernicami) (Tabela 1). Varovalnih bezgavk nismo uspešno identificirali pri 5,3% bolnic.

Kirurški pristop	n	%
Vaginalni	3	1.8
Laparotomija	10	5.9
LAVH	43	25.3
TLH	35	20.6
Robotsko asistirana operacija	39	22.9
Radikalna abdominalna histerektomija	17	10.0
Radikalna laparoskopska histerektomija z adnektomijo	23	13.5
Konverzija v laparotomijo	n	%
Da	8	4.7
Ne	154	90.6
Ni ustreznih podatkov	8	4.7
Adnektomija	n	%
Da	168	98.8
Ne	2	1.2
SLNB	n	%
Da	137	80.6
Ne	31	18.2
Ni ustreznih podatkov	2	1.2
Bilateralna SLNB	n	%
Da	126	74.1
Ne	7	4.1
Ni ustreznih podatkov	37	21.8
Sistematična pelvična limfadenektomija	n	%
Da	44	25.9
Ne	124	72.9
Ni ustreznih podatkov	2	1.2
Paraaortna limfadenektomija	n	%
Da	38	22.4
Ne	132	77.6
Omentektomija	n	%
Da	48	28.2
Ne	122	71.8
Biopsije peritoneja	n	%
Da	33	19.4
Ne	137	80.6
Peritonealna tekočina - citologija	n	%
Da	17	10.0
Ne	149	87.6
Ni ustreznih podatkov	4	2.4

Tabela 1: Podatki o kirurškem zdravljenju bolnic z rakom endometrija (n=170)

Mednarodna priporočila

Mednarodna priporočila priporočajo SLNB kot prednostno metodo za kirurško določanje stadija pri raku endometrija. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smernice iz leta 2025 jasno navajajo, da je SLNB prednostna metoda za oceno bezgavk pri bolnicah z rakom endometrija, omejenim na maternico. Avgusta 2025 so bile objavljene tudi prenovljene ESGO-ESTRO-ESP smernice za obravnavo bolnic z rakom endometrija. V kontekstu biopsije varovalne bezgavke je ključna novost, da je omenjena metoda priporočljiva pri vseh histoloških tipih raka endometrija, vključno z agresivnimi histološkimi oblikami raka endometrija. V primeru neuspešnega mapiranja in neuspešne identifikacije SLNB se pri bolnicah z visoko-zmernim tveganjem in visokim tveganjem svetuje pelvična limfadenektomija na strani, kjer varovalne bezgavke ne identificiramo. Omenjen pristop lahko uporabimo tudi pri bolnicah z zmernim tveganjem. V primeru uporabe metode SLNB je ultrastaging s strani patologa ključnega pomena.

Ključna sporočila smernic objavljenih v lanskem letu glede biopsije varovalne bezgavke:

- SLNB se lahko uporablja pri vseh histoloških tipih, vključno z visoko stopnjo tveganja (serozni karcinom, svetlocelični karcinom, karcinosarkom)
- ICG je prednostno sledilno barvilo
- Cervikalna aplikacija je prednostna tehnika
- Obvezno je upoštevanje algoritma SLNB z stransko-specifično limfadenektomijo pri neuspešnem mapiranju pri zmerno-visoki in visoko rizični bolezni
- Priporoča se ultrastaging varovalnih bezgavk

Klinični pomen in prihodnost SLNB

Uvedba SLNB predstavlja pomemben napredek v kirurški obravnavi raka endometrija. Metoda omogoča natančno določanje stadija z zmanjšano obolevnostjo, kar je še posebej pomembno pri bolnicah z rakom endometrija, ki so pogosto starejše in imajo številne pridružene bolezni ter povečano telesno težo. SLNB je v razvitem svetu sprejeta in razvita metoda. V ZDA se je uporaba SLNB metode povečala z 0,2% leta 2005 na 29,7% leta 2018. Po letu 2018 je SLNB postala pogostejša od popolne limfadenektomije. Pomembno je, da uvedba SLNB ni negativno vplivala na preživetje, povezano z rakom. Raziskave, ki že potekajo, se osredotočajo na vlogo molekularne klasifikacije raka endometrija pri odločanju o potrebi po oceni bezgavk ter na optimizacijo adjuvantnega zdravljenja na podlagi obsega bezgavčnih metastaz. Trenutno potekajo randomizirane kontrolirane študije, ki primerjajo SLNB z opustitvijo kirurške ocene bezgavk pri bolnicah z rakom endometrija nizke stopnje tveganja.

Zaključek

Biopsija varovalne bezgavke predstavlja pomemben napredek v kirurški obravnavi raka endometrija. Metoda omogoča natančno določanje stadija bolezni z visoko občutljivostjo in negativno napovedno vrednostjo, hkrati pa pomembno zmanjšuje kirurške zaplete v primerjavi s kompletno limfadenektomijo. Trenutna mednarodna priporočila podpirajo uporabo SLNB kot prednostno metodo za kirurško določanje stadija pri bolnicah z rakom endometrija, omejenim na maternico. Ključni elementi uspešne izvedbe vključujejo uporabo ICG s cervikalno aplikacijo, upoštevanje standardiziranega algoritma ter histopatološki ultrastaging varovalnih bezgavk. Z nadaljnjim razvojem molekularnega profiliranja tumorjev in personalizirane medicine bo vloga SLNB v prihodnosti verjetno še bolj natančno definirana.

Literatura:

1. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy to Lymphadenectomy for Endometrial Cancer Staging (FIRES Trial): A Multicentre, Prospective, Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):384-392.
2. Nagar H, Wietek N, Goodall RJ, et al. Sentinel Node Biopsy for Diagnosis of Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6:CD013021.
3. Marchocki Z, Cusimano MC, Clarfield L, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in High-Grade Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Performance Characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):367.e1-367.e39.
4. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the Management of Patients With Endometrial Carcinoma: Update 2025. *Lancet Oncol.* 2025;26(8):e423-e435.
5. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2025. Accessed November 14, 2025.
6. Moffatt J, Webster KE, Dwan K, Frost JA, Morrison J. Lymphadenectomy or Sentinel Node Biopsy for the Management of Endometrial Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;6:CD015786.
7. Matsuo K, Klar M, Nusbaum DJ, et al. Utilization and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2022;139(5):809-820.

Obsevanje raka endometrija v dobi molekularne diagnostike

Miha Oražem

Povzetek

V letu 2025 so bile v pisni obliki objavljene težko pričakovane skupne smernice za obravnavo bolnic z rakom endometrija evropskih strokovnih združenj s področja ginekološke onkologije, radioterapije in patologije (ESGO-ESTRO-ESP), ki upoštevajo posodobljeno FIGO klasifikacije iz leta 2023. Slednja pri razvrščanju v prognostične skupine poleg anatomske dejavnosti vključuje tudi histološke in molekularne značilnosti, kar je privedlo do pomembnih sprememb pri vsakodnevnem kliničnem odločanju glede pooperativnega obsevanja, v manjši meri pa tudi glede radikalnega obsevanja inoperabilnih ali neresektabilnih rakov endometrija.

Ključne besede: rak endometrija, pooperativno obsevanje, molekularna klasifikacija, prognostične skupine, radikalno obsevanje

Pooperativno obsevanje

Pooperativno obsevanje je namenjeno zmanjšanju možnosti lokalne ali lokoregionalne ponovitve bolezni. Vključuje lahko intravaginalno brahiterapijo (VBT; pri nas uporabljamo režim 4x5 Gy s HDR tehniko), zunanje obsevanje medenice (EBRT; 45-50 Gy v 23-25 frakcijah 5-krat tedensko v primeru R0 resekcije; 55-60 Gy pri R1 resekciji in do 66 Gy za makroskopski ostanek) ali kombinacijo obojega. Optimalni interval za začetek pooperativnega obsevanja je 4-8 tednov po operaciji ali okvirno mesec dni po zaključku pooperativnega sistemskega zdravljenja. Odločitev za pooperativno obsevanje je odvisna od prognostične skupine, v katero je glede na obseg in karakteristike tumorja uvrščena bolnica.

Skupina z nizkim tveganjem (Low risk)

To skupino opredeljuje verjetnost ponovitve bolezni pod 8 %. Sestavljajo jo stadiji IA1m, IA2m in IA3m (pri molekularnih podtipih POLE, MMRd ali NSMP z nizko stopnjo malignosti [low-grade] in pozitivnimi estrogenskimi receptori [ER+]), stadij IBm s POLE mutacijo, stadij ICm s POLE mutacijo ali MMRd ter vsi stadiji IIm (IIAm, IIBm in IICm) s POLE mutacijo. Za bolnice v tej skupini adjuvantno zdravljenje (obsevanje ali kemoterapija) ni priporočljivo, saj koristi ne odtehtajo tveganj.

Skupina s srednjim tveganjem (Intermediate risk)

V to skupino so uvrščene bolnice z verjetnostjo ponovitve med 8 % in 15 %. Vključuje stadij IBm (podtipa MMRd ali NSMP low-grade ER+), stadij IIAm (podtip NSMP low-grade ER+) ter stadij IICm podtipa MMRd z invazijo v miometrijo, vendar brez invazije v cervikalno stromo in brez znatne limfovaskularne invazije (LVSI). Priporočljivo je razmisliti o adjuvantni VBT za izboljšanje lokalnega nadzora bolezni. Kot možnost se dopušča tudi zgolj opazovanje brez dodatnega zdravljenja, zlasti pri bolnicah, mlajših od 60 let, ali tistih z rakom nizke stopnje malignosti.

Skupina z visoko-srednjim tveganjem (High-intermediate risk)

Skupino z visoko-srednjim tveganjem označuje verjetnost ponovitve med 15 % in 25 %. Sestavljajo jo stadij IIAm podtipa MMRd, stadij IIBm (podtipa MMRd ali NSMP low-grade ER+) ter stadij IICm podtipa MMRd, kadar je prisotna invazija cervikalne strome ali znatna LVSI. Standardno priporočilo za to skupino je EBRT. Pri bolnicah s potrjenimi negativnimi bezgavkami (pN0) je VBT sprejemljiva alternativa obsevanju celotne medenice, v določenih primerih (nizek gradus, brez znatne LVSI) pa se lahko razmisliti tudi o opazovanju.

Skupina z visokim tveganjem (High risk)

V tej skupini je verjetnost ponovitve bolezni več kot 25 %. Vključuje vse stadije od III do IVA (razen tistih s POLE mutacijami), stadij IICm podtipa p53abn (kar vključuje p53abn tumorje z invazijo miometrija v stadijih I in II) ter agresivne histološke tipe (NSMP visoke stopnje [high-grade] ali ER-negativni) v stadijih I in II. Zdravljenje običajno vključuje kombinacijo EBRT in kemoterapije ali kemoterapijo z ali brez VBT. Pri stadijih IIIm–IVAm s podtipom MMRd se priporoča kemoterapija v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk, z ali brez EBRT.

Nekaj aktualnih vprašanj glede pooperativnega obsevanja

Ali začeti pooperativno zdravljenje z obsevanjem ali sistemsko kemoterapijo?

Pri skupini z visokim tveganjem velja konsenz glede zaporedja dopolnilnega zdravljenja, da se pri večini bolnic najprej začne s kemoterapijo, ki ji sledi obsevanje. Zaporedje sicer ne vpliva bistveno na celotno preživetje ali preživetje brez ponovitve bolezni, vendar lahko začetek s kemoterapijo zmanjša pojavnost oddaljenih ponovitev in prepreči tveganje za zmanjšano hematološko rezervo, do katere včasih pride po EBRT.

Radiokemoterapija?

Najbolj razširjen režim konkomitantne kemoterapije pri EBRT je tedenski cisplatin v odmerku 40 mg/m² telesne površine, ki ima dokazan radiosenzibilizacijski učinek in sprejemljiv profil neželenih učinkov. V primeru kombiniranja nato s sekvenčno kemoterapijo pa raziskava PORTEC-3 podpira tudi dve aplikaciji cisplatina v odmerku 50 mg/m² (1. in 29. dan EBRT).

Ali je smiselno opustiti obsevanje v primeru, da bolnica prejme šest ciklov dopolnilne kemoterapije?

Raziskava GOG258 podpira tudi režim šestih pooperativnih ciklov kemoterapije in opustitve obsevanja, vendar je to povezano s slabšo lokoregionalno kontrolo bolezni, kljub enakemu celokupnemu preživetju. Dejavniki tveganja za lokoregionalno ponovitev vključujejo globoko invazijo v miometrij (≥ 50 %), obsežno limfovaskularno invazijo, histologijo visokega gradusa in napredovali anatomske stadij (izhodiščno veliko breme bolezni v medenici).

Kaj pa v primeru dopolnilne imunoterapije?

Raziskava DUO-E (adjuvantni durvalumab) ni specifikirala protokola, kar se tiče obsevanja, v raziskavi KEYNOTE-B21 (adjuvantni pembrolizumab) pa je bilo obsevanih več kot 50 % bolnic s stadijem III (MMRd) in preko 80 % bolnic v stadijih I-II MMRd brez endometrioidne histologije.

Radikalno obsevanje

Inoperabilni zgodnji stadiji (FIGO I in II)

To skupino sestavljajo bolnice s stadiji FIGO 2023 IA1/IA2 (z visokim molekularnim tveganjem), IA3, IB, IC ter stadijem II, ki so zaradi internističnih razlogov (komorbidnosti) neprimerne za kirurški poseg. Standardno zdravljenje v teh primerih je radikalno obsevanje. Pri tumorjih nizke stopnje (low-grade) s površinsko invazijo miometrija se lahko uporabi izključno slikovno vodena brahiterapija (IGBT). Pri tumorjih z globoko invazijo miometrija ali tumorjih visoke stopnje (high-grade) pa je nujna kombinacija zunanega obsevanja (EBRT) in brahiterapije (IGBT), da se doseže kurativni odmerek, v kolikor bolnično stanje dopušča brahiterapevtski poseg.

Lokalno napredovala neresektabilna bolezen (FIGO III in IVA)

V to skupino spadajo bolnice s stadiji FIGO 2023 III (razširitev na adneксе, serozo, parametrije ali nožnico) in IVA (invazija mehurja ali črevesja), kjer tumorja zaradi lokalne razširjenosti ni mogoče varno odstraniti z operacijo. Primarno zdravljenje se pogosto začne s sistemsko terapijo (kemoterapija in/ali imunoterapija), po kateri se oceni možnost radikalnega operativnega posega ali obsevanja. Definitivno zdravljenje vključuje kombinacijo EBRT (z vključitvijo bezgavk, če so prizadete) in kurativne brahiterapije (IGBT). Pri teh bolnicah se za izboljšanje nadzora bolezni močno svetuje sočasna ali zaporedna uporaba kemoterapije.

Inoperabilna bolezen z agresivnim molekularnim podtipom (p53abn)

To skupino opredeljujejo bolnice vseh stadijev (od I do IV), pri katerih biopsija pokaže p53 abnormalni podtip, kar nakazuje na visoko biološko agresivnost in tveganje za oddaljene metastaze. Ker samo obsevanje pri tem podtipu pogosto ne zadostuje za preprečitev ponovitve bolezni zunaj obsevanega polja, smernice 2025 priporočajo radikalno obsevanje (EBRT + IGBT) v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo. Pri podtipu MMRd se v napredovalih ali neresektabilnih primerih zdravljenju doda še imunoterapija (zaviralci imunskih kontrolnih točk).

Paliativno obsevanje

Paliativno obsevanje prihaja v poštev pri bolnicah, pri katerih sta tako kurativna operacija kot radikalno obsevanje kontraindicirana zaradi izjemno slabega splošnega stanja. Cilj zdravljenja ni ozdravitev, temveč nadzor simptomov, predvsem krvavitve in bolečin. Zdravljenje vključuje paliativno (hemostiptično ali protibolečinsko) obsevanje s krajšimi režimi (npr. 10x3 Gy, 4x5 Gy, 3x7 Gy, 1x8 Gy) ali uporabo hormonske terapije ter lokalnih ukrepov, kot je maternični vložek s progestinom.

Literatura

1. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* 2025 Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2025 Oct;26(10):e522. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00560-1.
2. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923. Epub 2023 Jun 20. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Sep;166(3):1374. doi: 10.1002/ijgo.15193
3. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2317-2326. doi: 10.1056/NEJMoa1813181.
4. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Sep 20;42(27):3262. doi: 10.1200/JCO.24-01660.
5. Post CCB, de Boer SM, Powell ME, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): 10-year clinical outcomes and post-hoc analysis by molecular classification from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Oct;26(10):1370-1381. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00379-1.
6. Van Gorp T, Cibula D, Lv W, Backes F, et al. ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: a randomised, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2024 Nov;35(11):968-980. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2242.

Karcinom endometrija - sistemsko zdravljenje: mesto imunoterapije in hormonskega zdravljenja

Breda Škrbinc

Povzetek

V sistemskem zdravljenju karcinoma endometrija smo v zadnjih letih priča popolnemu preporodu paradigme zdravljenja. Molekularno-genetske analize so na podlagi izsledkov TCGA projekta in drugih analiz privedle do molekularne opredelitve karcinoma endometrija, ki je kot prognostičen dejavnik vključena v aktualno FIGO klasifikacijo karcinoma endometrija iz l. 2023 in kot prediktiven dejavnik v ESGO/ESTRO/ESP smernice zdravljenja karcinoma endometrija iz l. 2025. Poglavitno vlogo v sodobnem zdravljenju visoko maligne razsejane in recidivne bolezni igra poleg klasične KT paklitaksel/karboplatin (P/K) imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT). V skupini bolnic z MMRd boleznijo v prvi liniji sistema zdravljenja ZINT učinkovito uporabljamo v kombinaciji s klasično KT P/K, v skupini bolnic z MMRp boleznijo, kjer je dobrobit zdravljenja s kombinacijo P/K+ZINT pomembno manjša kot pri MMRd skupini pa nekatere raziskave kažejo na ključno izboljšanje dobrobiti sistema zdravljenja, če kombinaciji P/K+ZINT v vzdrževalnem zdravljenju priključimo tudi PARPi. V 2. liniji sistema zdravljenja je v skupini bolnic z molekularnim profilom MMRd/MSI-H, ki so predhodno že bile zdravljene s KT, ne pa še tudi z ZINT, indicirano zdravljenje z ZINT pembrolizumabom ali dostarlimabom v monoterapiji. Pri bolnicah z MMRp/MSI-S boleznijo, ki je načeloma neodzivna na ZINT v monoterapiji, pa je v 2. liniji priporočeno zdravljenje s kombinacijo pembrolizumaba in zaviralca tirozinkinaz (TKI) lenvatiniba.

Pri bolnicah z razsejanim in recidivnim nizkomalignim endometrioidnim karcinomom endometrija s pozitivnimi ER/PR ter z manjšim bremenom bolezni, ki tudi ne povzroča klinične simptomatike, ostaja stalnica sistema zdravljenja hormonsko zdravljenje (HZ) s progestini, antiestrogeni in zaviralci aromataz. Velika večina teh bolnic ima endometrioidni karcinom endometrija, ki ga uvrščamo v molekularno skupino NSMP.

Ključne besede: karcinom endometrija, molekularna opredelitev karcinoma endometrija, MMRd/MMS-H, MMRp/MMS, HR, kombinirana kemo-imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk, hormonsko zdravljenje, ESGO/ESTRO/ESP smernice za zdravljenje bolnic s karcinomom endometrija

Uvod

Karcinom telesa maternice v razvitem svetu sodi med najpogostejše vrste raka žensk, incidenca te vrste raka je v konstantnem porastu, kar pogojujeta predvsem podaljševanje življenjske dobe in sodoben življenjski slog. V velikem deležu gre sicer za dobro ozdravljivo bolezen, ki jo lahko odkrijemo v zgodnjih fazah in učinkovito obvladamo z zgolj kirurškim zdravljenjem. Pri približno četrtini bolnic, pa je rak telesa maternice odkrit v razširjeni, napredovali fazi bolezni, kar kljub sodobnim metodam intenziviranega multidisciplinarnega zdravljenja še vedno predstavlja slabo prognozo in pogosto vodi v smrt teh bolnic. Glede na to, potekajo na področju raka endometrija številne pred-klinične in klinične raziskave. Na podlagi izsledkov teh raziskav je karcinom endometrija danes prepoznan kot precej raznolika bolezen, ki vključuje heterogen spekter vrst raka, ki se precej bolj kot po histološki sliki razlikujejo po genetsko-molekularnih in bioloških značilnostih, te pa nakazujejo prognozo bolezni, vse bolj pa tudi usmerjajo postopke sodobnega zdravljenja.

Vloga molekularne klasifikacije karcinoma endometrija kot napovednega dejavnika poteka bolezni in napovednega dejavnika odziva na zdravljenje

Ključne spremembe v sistemsko zdravljenje raka endometrija je prinesla molekularno-genetska klasifikacija, ki rak endometrija prognostično klasificira v štiri molekularne skupine.

1. V skupini bolnic, ki jo označuje mutacija v POLE genu, je razširjena (st III in IV) ali recidivantna bolezen zelo redka. Praviloma bolezen pri teh bolnicah odkrijemo v lokalno omejenih stadijih. Analize kažejo, da za ozdravitev lokalno omejene bolezni zadošča kirurško zdravljenje brez dopolnilnega zdravljenja z RT in/ali s KT. Prognoza teh bolnic je odlična, po podatkih molekularnih analiz bolnic vključenih v raziskave PORTEC imajo POLEm bolnice 100% 5-letno preživetje. V to podskupino sodi dobrih 10% bolnic.
2. V skupino bolnic z MMRd/MSI-H karcinomom endometrija sodi približno 30% bolnic. Gre za bolnice s srednje dobro prognozo, njihova bistvena značilnost pa je zelo dobra odzivnost na zdravljenje z ZINT
3. Skupina z mutiranim genom P53 oz. z aberantnim izražanjem njegovega proteina (p53), kamor se uvršča približno 15 % bolnic, ima najslabšo prognozo. Bolezen pogosto diagnosticiramo v razširjenih, napredovalih fazah, kljub sprva učinkovitemu zdravljenju se bolezen praviloma hitro ponovi in hitro napreduje.
4. Skupina bolnic z nespecifičnim molekularnim profilom (NSMP), je najštevilčnejša, zajema približno 45% bolnic s karcinomom endometrija. Gre za molekularno neopredeljeno in zelo heterogeno skupino, pri kateri je prognoza slabša kot pri skupinah POLEm in MMRd/MSI-H, vendar boljša kot pri bolnicah z aberantnim izražanjem p53. Pri tem molekularnem podtipu potekajo raziskave za jasnejšo molekularno opredelitev, med doslej priznanimi je razdelitev v podskupino s pozitivnimi hormonskimi receptorji ((ER+)-/-(PR+)) in v podskupino z negativnimi hormonskimi receptorji.

Imunoterapija v zdravljenju raka endometrija

Druga in linija sistemskega zdravljenja ob progresu bolezni po predhodnem zdravljenju s KT

Glede na visok delež MMRd/MSI-H tumorjev pri karcinomu endometrija (do 30%), kar govori v prid visoke imunogenosti, ne presenečajo rezultati že zgodnjih raziskav ZINT, ki so pri MMRd/MSI-H podskupini bolnic z napredovalim rakom endometrija po predhodnem zdravljenju s KT, pokazali visok delež odzivov na zdravljenje (ORR) in tudi dolgotrajne odzive na zdravljenje z ZINT (DOR). Raziskavi KeyNote 158 in Garnet sta pri teh bolnicah preizkušali učinkovitost in varnost zaviralcev PD-1 pembrolizumaba in dostarlimaba. V raziskavi KeyNote 158 so analize pokazale ORR 50%, v raziskavi Garnet pa ORR 45%. V obeh raziskavah je bil delež popolnih remisij (CR) 16%, srednji čas trajanja remisije (DOR) ni bil dosežen v nobeni raziskavi, v raziskavi KN 158 je znašal preko 4 leta in v raziskavi Garnet preko 3 leta. Zdravljenje so bolnice dobro prenašale, v obeh raziskavah je prišlo do neželenih učinkov Gr 3/4 le pri 7 % bolnic. Na podlagi teh izsledkov so regulatorni organi (FDA, EMA) pri bilnicah z MMRd/MSI-H karcinomom endometrija že v začetku tega desetletja odobrili uporabo pembrolizumaba in dostarlimaba za drugolinjsko zdravljenje MMRd/MSI-H bolnic ob napredovanju bolezni po predhodnem zdravljenju s KT.

V raziskavo Garnet so bile vključene tudi bolnice z MMRp/MSI-L karcinomom endometrija, odziv na dostarlimab pri teh bolnicah je bil 15%, kar je enako odzivu na takratno standardno zdravljenje s posameznimi citostatiki v monoterapiji (paklitaksel, docetaksel, cisplatin, ...). Glede na slab odziv MMRp/MSI-L karcinoma endometrija na ZINT v monoterapiji, so sledile raziskave kombinacije ZINT in tarčnih zdravil in dvojne kombinacije ZINT. Obsežna randomizirana klinična raziskava III. faze KeyNote

775 je v 2. liniji zdravljenja bolnic s karcinomom endometrija proučevala učinkovitost in varnost kombinacije pembrolizumaba in TKI lenvatiniba v primerjavi z monoterapijo s KT docetaksel ali paklitaksel. V raziskavo je bilo vključenih 827 bolnic ne glede na molekularni profil tumorja, je pa bilo dejansko v raziskavo vključenih le dobrih 15% MMRd bolnic. Raziskava je pokazala značilno boljše PFS (angl. *progression free survival*) bolnic, ki so prejemale kombinacijo pembrolizumab/lenvatinib, kar se je izkazalo tako za celotno populacijo bolnic (HR 0.56), kot za MMRp (HR 0.60) podskupino bolnic. Kombinacija pembrolizumab/lenvatinib je bila na podlagi raziskave KN 775 s strani regulatornih organov odobrena za drugolinjsko zdravljenje bolnic ob napredovanju karcinoma endometrija po predhodnem zdravljenju s KT, ne glede na MMR status.

Vse tri indikacije ostajajo v veljavi tudi v najnovejših ESGO/ESTRO/ESP smernicah za zdravljenja bolnic z rakom endometrija iz l. 2025.

Prva linija sistemskega zdravljenja napredovalega karcinoma endometrija

Kombinacija KT z imunoterapijo ima biološko podlago v razmisleku, da KT povzroči odmiranje tumorskih celic, kar omogoči sproščanje tumorskih antigenov, ki senzibilizirajo pacientov imunski sistem za protirakavo delovanje in hkrati zmanjša tumorsko breme, s tem pa načeloma zmanjša tudi breme celic, ki povzročajo tumorsko zavoro imunskega sistema v protirakavem delovanju. V končni fazi kombinacija KT in imunoterapije privede do večplastnega učinkovitega obvladovanja bolezni.

V prvi liniji sistemskega zdravljenja napredovalega karcinoma endometrija smo v zadnjih nekaj letih priča pomembnemu napredku zdravljenja, predvsem v skupini bolnic z MMRd/MSI-H karcinomom, kažejo pa se tudi možnosti boljšega obvladovanja bolezni pri bolnicah z MMRp/MSI-S boleznijo. V obeh skupinah bolnic z rakom endometrija je potekalo/poteka več kliničnih raziskav III. faze z ZINT v kombinaciji s standardno KT paklitaksel/karboplatin (P/K). V vseh raziskavah je po zaključeni KT predvideno tudi vzdrževalno zdravljenje z ZINT, nekatere raziskave proučujejo tudi vzdrževalno zdravljenje kombinacije ZINT in PARPi.

Na voljo je že nekaj rezultatov ključnih kliničnih raziskav prve linije sistemskega zdravljenja napredovalega ali razsejanega karcinoma endometrija :

- Raziskava RUBY je proučevala učinkovitost in varnost kombinacije P/K+dostarlimab. V primerjalni roki so bolnice ob P/K namesto dostarlimaba prejemale placebo. Raziskava je vključevala 494 bolnic, primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), 2-letno PFS v roki z dostarlimabom pri vseh bolnicah, ne glede na MMR/MSI status je znašalo 36.1%, v roki s placebom pa 18.1% (HR 0,64). 2-letno preživetje (OS) bolnic z MMRd/MSI-H boleznijo je bilo 61.4%, če so prejemale dostarlimab, v roki s placebom pa 15.7%. 2-letno OS celotne populacije bolnic je v roki z dostarlimabom znašalo 71.3%, v roki s placebom pa 56.0% (HR 0.64).
- Tudi raziskava NRG-GY018 je bila s placebom kontrolirana raziskava, proučevala je učinkovitost in varnost kombinacije P/K+pembrolizumab. V raziskavo je bilo vključenih 816 bolnic. Primarni cilj raziskave je bil PFS v MMRd podskupini in v MMRp podskupini. Prva analiza je bila izvedena po 10-ih mesecih opazovanja, v MMRd roki je pri bolnicah zdravljenih s pembrolizumabom pokazala 70-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni (HR 0.30), v MMRp roki pa 46-odstotno zmanjšanje za napredovanje bolezni (HR 0.54) Zadnja analiza v septembru 2024 je pokazala zmanjšanje dobrobiti pembrolizumaba v MMRp podskupini, ugotovljeno je bilo 26-odstotno zmanjšano tveganje za progres bolezni (HR 0.74), vendar prevedeno v podaljšanje PFS to predstavlja le 0.8 meseca (11.4 mes. vs 10.6 mes.)

- Raziskava AtTEnd je bila prav tako s placebom kontrolirana raziskava, ki je proučevala učinkovitost kombinacije P/K+atezolizumab, vključenih je bilo 551 bolnic. Primarna končna cilja raziskave sta bila PFS v MMRd in pa v celotni populaciji ter OS v celotni populaciji vključenih bolnic. Analize so po 28-ih mesecih opazovanja v celotni populaciji pokazale izboljšanje PFS v roki z atezolizumabom (HR 0,74), ter v MMRd roki (HR 0.36).
- Raziskava DUO-E, precej kompleksna, prav tako s placebom kontrolirana raziskava, je proučevala učinkovitost kombinacije P/K+durvalumab z dodatkom olapariba v vzdrževalnem zdravljenju. Vključenih je bilo 718 bolnic, raziskava je imela 3 roke: kontrolno roko P/K z dvojnimi placebom (za durvalumab in za olaparib), P/K+durvalumab s placebom za olaparib in celotno kombinacijo P/K+durvalumab+olaparib. Primarni končni cilj raziskave je bil PFS. Raziskava je bila statistično zasnovana tako, da sta bili izvedeni primerjavi učinkovitosti obeh eksperimentalnih rok s kontrolno roko (P/K), ne pa tudi med seboj. Analize so pokazale podaljšanje PFS tako v roki P/K+durvalumab (10.2 mes. vs. 9.6 mes., HR 0.71) kot v roki P/K+durvalumab+olaparib (15.1 mes. vs. 9.6 mes., HR 0.55). Analiza PFS prespecificirane podskupine MMRd ni pokazala dodatnega izboljšanja PFS bolnic, ki so prejemale zdravljenje s kombinacijo P/K+durvalumab+olaparib (HR 0.41) napram kombinaciji P/K+durvalumab (HR 0.42). V MMRp podskupini bolnic pa je bila dosežena razlika PFS med bolnicami, ki so prejemale P/K+durvalumab+olaparib (HR 0.54) in bolnicami, ki so prejemale P/K+durvalumab (HR 0.77).
- Raziskava RUBY 2 je bila s placebom kontrolirana raziskava, ki je proučevala učinkovitost kombinacije P/K+dostarlimab+niraparib proti P/K + dvojni placebo (placebo za dostarlimab in placebo za niraparib). Vključenih je bilo 291 bolnic. Primarni končni cilj je bil PFS v MMRp/MSS populaciji in v celokupni populaciji vseh v raziskavo vključenih bolnic. PFS celokupne populacije bolnic je bil v roki s kombinacijo P/K+dostarlimab+niraparib v primerjavi s kontrolno roko P/K izboljšan (HR 0.60), prav tako je bil v primerjavi s kontrolno roko PFS izboljšan v MMRp/MSS podskupini, ki je prejela P/K+dostarlimab+niraparib (HR 0.63).

Navedene raziskave so imele precej različne zasnove, vključevale so različne populacije bolnic (vključitveni, izključitveni kriteriji, različni deleži posameznih histoloških tipov, različni deleži posameznih molekularnih podenot tako v okviru MMRd kot non-MMRd tumorjev, razlike v predhodnem zdravljenju lokalizirane bolezni s kirurgijo, RT, KT ...), imele so različne končne cilje, različne opazovalne dobe, analize so potekale v različnih časovnih intervalih in bile prikazane z različnimi objektivnimi kazalniki, itd. Glede na navedeno, neposredne primerjave njihovih rezultatov niso upravičene, niti niso možne. Kljub temu pa je neizpodbitno dejstvo, da so vse raziskave potrdile dobrobit kombinacije P/K+ZINT pri MMRd bolnicah, bistveno manjša in redko klinično pomembna pa je bila dobrobit kombinacije P/K+ZINT pri MMRp bolnicah. Pri MMRp bolnicah se kaže dobrobit intenziviranega zdravljenja z dodatkom PARPi v vzdrževalni fazi zdravljenja. V skupini MMRp, ki je sicer najštevilčnejša, predvsem pa gre za heterogeno, ne še ustrezno molekularno opredeljeno populacijo bolnic, potekajo nadaljnje intenzivne raziskave za učinkovitejšo molekularno opredelitev.

Mesto hormonskega zdravljenja v sodobnem sistemskega zdravljenju raku endometrija

Hormonsko zdravljenje (HZ), ki ga že desetletja uporabljamo v zdravljenju karcinoma endometrija, v onkologiji na sploh predstavlja prvo uporabo tarčnega zdravljenja. Učinkovitost HZ je pri raku endometrija povezana z izraženostjo hormonskih receptorjev (ER,PR), ki so napovedni dejavnik poteka bolezni, predvsem pa tudi napovedni dejavnik odziva bolezni na zdravljenje. ER/PR so sicer izraženi pri vseh histoloških tipih in pri vseh stopnjah malignosti (gradusih) raka endometrija, najvišja pa je njihova izraženost pri endometrioidnem karcinomu nizkega gradusa (Gr 1 in 2), kjer je, glede na izsledke številnih kliničnih raziskav, HZ tudi najbolj učinkovito sistemsko zdravljenje. Odziv na HZ je pri bolnicah z razsejano ali z recidivno boleznijo 11%-56%, PFS pa znaša do 14 mesecev. Odziv na HZ je višji pri bolnicah s pozitivnimi ER in PR (37%-40%). Glede na to so vse strokovne smernice zdravljenja endometrioidnega karcinoma že do sedaj HZ priporočale kot zdravljenje izbora recidivnega in razsejanega nizko-malignega karcinoma endometrija z manjšim bremenom bolezni.

Aktualne molekularne analize karcinoma endometrija so pokazale, da je izraženost ER/PR najintenzivnejša v molekularni podskupini NSMP, kjer so dokazali tudi preko 85% ER pozitivnih primerov. Tako sodobna molekularna klasifikacija raka endometrija v okviru NSMP skupine opredeljuje še podskupini s HR pozitivno in podskupino s HR negativno boleznijo. Takšno molekularno opredelitev upoštevajo tudi zadnje ESGO/ESTRO/ESP smernice zdravljenja karcinoma endometrija. Tudi po priporočilu teh smernic je pri asimptomatskih bolnicah z manjšim obsegom nizko-maligne recidivne in/ali razsejane bolezni z molekularnim podtipom NSMP ter s pozitivnimi HR, HZ zdravljenje izbora.

Zaključek

Sistemsko zdravljenje karcinoma endometrija postaja v zadnjih letih na račun podrobnejše klinično-patološke klasifikacije bolezni ter na račun vključevanja novih skupin zdravil v sistemsko zdravljenje vse bolj učinkovito in individualno naravnano pa tudi kompleksno in dolgotrajno. Obstoječa pato-morfološka in molekularna opredelitev karcinoma endometrija na 4 (oz. sedaj že na 5) molekularnih pod-tipov ima poleg prognostičnega pomena tudi vlogo napovednega dejavnika odziva na zdravljenje, ki nas usmerja k izbiri čim bolj optimalnega zdravljenja. V bližnji prihodnosti pa dosedanja spoznanja predvsem odpirajo vrata novim raziskavam in nadaljnjim možnostim podrobnejše individualne opredelitve bolezni pa tudi novim metodam sistemskega zdravljenja, s katerimi se nadejamo nadaljnjega hitrega napredka učinkovitosti zdravljenja v vseh fazah bolezni ob hkratnem zagotavljanju čim bolj ugodnega profila neželenih učinkov sistemskega zdravljenja bolnic z rakom endometrija.

Literatura

1. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Mar 6;33(3):333-342. doi: 10.1136/ijgc-2022-003772. PMID: 36878561.
2. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1180-1188. doi: 10.1093/annonc/mdy058. PMID: 29432521.
3. Murakami K, Takamura S, Kakimi K, Matsumura N. Tumor immunology and immunotherapy for endometrial cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2025 Jan-Feb;34(1-2):37-48. doi: 10.1080/13543784.2025.2463091. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39912523.
4. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD et al; Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437-448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35045221; PMCID: PMC11651366.
5. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD et al; Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2904-2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37058687; PMCID: PMC10414727.
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R et al; Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
7. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG et al; Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
8. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J et al; DUO-E Investigators. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 20;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2024 Sep 20;42(27):3262. doi: 10.1200/JCO-24-01660. PMID: 37864337; PMCID: PMC10824389.
9. Mirza MR, Ghamande S, Hanker L, Stevens S. et al; Dostarlimab plus chemotherapy followed by dostarlimab plus niraparib maintenance therapy among patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. *Gynecologic Oncology*, 2024; V 190, S6
10. Villacampa G, Eminowicz G, Navarro V, Carità L, García-Illescas D, Oaknin A, Pérez-Fidalgo JA. Immunotherapy and PARP inhibitors as first-line treatment in endometrial cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2025 May 2;220:115329. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115329. Epub 2025 Feb 26. PMID: 40031426.
11. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M et al; Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer*. 2023 Mar;128(7):1360-1368. doi: 10.1038/s41416-023-02141-0. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36690721; PMCID: PMC10050005.
12. Kailasam A, Langstraat C. Contemporary Use of Hormonal Therapy in Endometrial Cancer: a Literature Review. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Dec;23(12):1818-1828. doi: 10.1007/s11864-022-01031-6. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36417148.
13. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C et al; ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol*. 2025 Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2025 Oct;26(10):e522. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00560-1. PMID: 40744042.

Zdravljenje ponovitve bolezni

Jure Knez

Povzetek

Rak endometrija (RE) je v večini primerov bolezen z ugodno prognozo, ki jo ugotovimo v zgodnjem stadiju, v približno 15 % primerov pa bolezen ugotovimo v napredovalem stadiju. Kljub temu, da je zdravljenje zgodnje oblike RE povezano z več kot 90 % uspešnostjo in petletnim preživetjem, je zdravljenje ponovitve bolezni pogosto še vedno težko ozdravljiva bolezen s povezanim petletnim preživetjem <20 %. Standardna kemoterapija na osnovi platine je še danes metoda izbora zdravljenja. V zadnjih letih pa je prihod možnosti imunoterapije dramatično spremenil zdravljenje ponovitve bolezni, saj je pokazal dobrobit pri bolnicah, pri katerih kemoterapija ni bila uspešna. Glede na omenjeno, so trenutno v poteku raziskave, ki skušajo določiti mesto uporabe imunoterapije tudi kot alternativo standardnim možnostim kemoterapije. Ob tem je potrebno poudariti, da RE danes ni več enotna bolezen, ampak je molekularna TCGA klasifikacija bistveno spremenila pristop k obravnavi bolnic. Tako poznamo štiri skupine bolnic, ki imajo značilno različne prognostične lastnosti z različnim odzivom na terapijo.

Ključne besede:

Uvod

Ponovitev RE zajema širok spekter kliničnih stanj, od izolirane ponovitve na krnu nožnice do razširjene metastatske bolezni. Zdravljenje ponovitve bolezni zahteva upoštevanje vseh predhodnih modalitet zdravljenja, razširjenosti bolezni, molekularne klasifikacije, komorbidnosti bolnic in ciljev zdravljenja. V okviru tega prispevka se bomo osredotočili predvsem na nedavno objavljene ESGO-ESTRO-ESP smernice za zdravljenje RE, ki poudarjajo molekularno stratifikacijo in multidisciplinarno odločanje pri načrtovanju zdravljenja. Namen zdravljenja se razlikuje od potencialno kurativnega pri izolirani lokoregionalni ponovitvi bolezni do nadzora bolezni in lajšanja simptomov pri razširjeni bolezni oz. oddaljenih metastazah.

Osnovni principi zdravljenja

Bolnice s ponovitvijo RE je smiselno obravnavati v terciarnih centrih v okviru multidisciplinarnega konzilija. Ključni dejavniki, ki jih je potrebno upoštevati pri zdravljenju so anatomsko mesto in obseg ponovitve bolezni, prejšnja izpostavljenost radioterapiji in sistemski terapiji, interval brez bolezni, funkcionalni status in želje bolnice. Molekularna klasifikacija – razlikovanje med tumorji z mutacijo POLE (POLEmut), z okvaro popravljanja neskladij (MMRd), brez specifičnega molekularnega profila (NSMP) in z abnormalnim p53 (p53abn) – je bistvena, zlasti kadar je načrtovana sistemska terapija. Smiselno je tudi načrtovati ponovno biopsijo tumorja, še posebej, če je molekularni status bolezni neznan ali se je morda spremenil.

Lokoregionalna ponovitev bolezni

Lokalno-regionalna ponovitev bolezni najpogosteje zajema krn nožnice in pogosto so na mestu metode, ki omogočajo radikalno odstranitev bolezni.

Bolnice, ki še niso bile zdravljene z radioterapijo

Pri bolnicah, ki še niso prejele radioterapije, je radioterapija standardni pristop k zdravljenju. Pri izoliranem ponovnem pojavu bolezni na krnu nožnice, zdravljenje običajno vključuje radioterapijo medenice (EBRT) v kombinaciji s slikovno vodeno intrakavitarno brahioterapijo (IGABT), z ali brez intersticialne komponente, odvisno od debeline in velikosti tumorja. Pri skrbno izbranih bolnicah z majhnimi, površinskimi ponovitvami bolezni je lahko zadostna samo brahiradioterapija. V izbranih primerih se pred obsevanjem lahko opravi kirurška ekscizija lahko dostopne površinske lezije. V skladu s priporočili ESGO–ESTRO–ESP je EBRT z ali brez IGABT prednostna primarna terapija pri bolnicah ki še niso bili obsevane in imajo lokoregionalno ponovitev bolezni. Na ta način, je pri skrbno izbranih bolnicah mogoče doseči dolgoročni lokalni nadzor, ki presega 60–70 %.

Bolnice, ki so že predhodno bile zdravljene z radioterapijo

Obravnava ponovitve pri prej obsevanih bolnicah je precej bolj zapletena. Radikalna kirurgija, vključno s pelvično eksenteracijo, je opcija, če je izvedljiva popolna makroskopska resekcija z jasnimi robovi in je morbidnost sprejemljiva. Ponovno obsevanje z namenom zdravljenja se lahko upošteva v izbranih primerih v specializiranih centrih.

Če radikalna kirurgija ni izvedljiva, je smiselna sistemska terapija, ki danes že temelji na molekularni klasifikaciji. Za bolnice z MMRd tumorji, ki še niso bile zdravljene z zaviralci imunskih kontrolnih točk, se priporoča kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo, ki ji sledi vzdrževalna imunoterapija.

Oligometastatska ponovitev bolezni

Oligometastatska bolezen se običajno opredeljuje kot ena do pet metastaz v največ treh anatomskeh regijah. Predstavlja posebno stanje, v katerem lahko uporabimo agresivno lokalno terapijo. Možnosti zdravljenja vključujejo kirurško metastazektomijo, radikalno radioterapijo, kot je stereotaktična radioterapija (SBRT) in druge lokalne ablacijske tehnike. Po lokalnem zdravljenju se lahko razmisli o sistemske terapiji, odvisno od biologije tumorja in vzorca ponovitve.

Diseminirana ponovitev bolezni

Diseminirana ponovitev vključuje peritonealno karcinomatozo, oddaljene zasevke v bezgavkah in visceralne metastaze. V tem primeru je sistemske zdravljenje glavni steber terapije. Kirurški poseg je primeren le, če je mogoče doseči popolno makroskopsko resekcijo s sprejemljivo morbidnostjo posega. Paliativni kirurški posegi so lahko primerni pri izbranih bolnicah za lajšanje simptomov, kot so ileus ali krvavitev.

Sistemske zdravljenje

Izbira sistemskega zdravljenja je danes odvisna predvsem od MMR statusa tumorja, predhodnega zdravljenja, histologije tumorja, statusa HER2 v primeru seroznih tumorjev ali p53 mutiranih tumorjih in izražanja hormonskih receptorjev.

Prva linija terapije pri ponovitvi bolezni

Pri bolnicah z MMRd tumorji, ki prej niso prejemale sistemske terapije, se priporoča kombinacija karboplatina in paklitaksela z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, ki ji sledi vzdrževalna imunoterapija. Zdravila, ki se trenutno uporabljajo v tej situaciji, vključujejo dostarlimab, pembrolizumab in durvaluma. Ta strategija je v randomiziranih raziskavah značilno izboljšala preživetje brez napredovanja bolezni. Pri bolnicah s tumorji, ki niso MMRd in pri bolnicah s hitro progresivno ali simptomatsko boleznijo ostaja kemoterapija s karboplatinom in paklitakselom standardna prva izbira zdravljenja. V

izbranih primerih se lahko razmisli o dodatku imunoterapije. Pri bolnicah kjer je kemoterapija kontraindicirana pri ne-MMRd ponovitvi bolezni je možna uporaba imunoterapije v kombinaciji z zaviralci tirozin kinaz (lenvatinib). Pri tumorjih s prekomerno ekspresijo HER2, zlasti seroznih ali p53abn podtipih, je lahko koristen dodatek trastuzumaba h kemoterapiji. Nasprotno je pri bolnicah s počasi rastočo ponovitvijo bolezni, kjer so pozitivni estrogenski receptorji, imajo majhen obseg ali indolenten potek bolezni, možnost hormonske terapije kot sistemsko zdravljenje prve izbire. Priporočajo se progestini, kot sta medroksiprogesteron acetat ali megestrol acetat, z aromataznimi zaviralci ali tamoksifenom kot alternativami.

Druga linija izbora in nadaljnje zdravljenje

Za bolnice z MMRd tumorji, ki še niso prejele terapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk in pri katerih je po kemoterapiji na osnovi platine prišlo do napredovanja bolezni, je najprimernejša možnost imunoterapija v monoterapiji. Pri tumorjih, ki so ne-MMRd, se kot standardna terapija druge linije priporoča kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba. V nadaljnjih korakih je v primeru predhodne kemoterapije na osnovi platine ali že uporabljene imunoterapije, nadaljnje korake in linije zdravljenja v luči nizke uspešnosti potrebno skrbno pretehtati v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem.

Paliativna radioterapija

Paliativna radioterapija ima pomembno vlogo pri simptomatskem zdravljenju. Je učinkovita pri bolečih kostnih metastazah, krvavitvah v medenici, simptomatskih metastazah v bezgavkah in metastazah v možganih. Uspešnost lajšanja simptomov je visoka, zdravljenje pa je na splošno povezano z nizko stopnjo zapletov.

Posebnosti glede na molekularni podtip tumorja

Tumorji z mutacijami POLE so povezani z odlično prognozo v zgodnji fazi bolezni, vendar so podatki o zdravljenju ponovitve bolezni še vedno omejeni. Tumorji MMRd kažejo visoko občutljivost na zaviralce imunskih kontrolnih točk, kar bistveno spreminja izide v tej podskupini. Tumorji p53abn so pogosto biološko agresivni in jih je potrebno oceniti glede na prekomerno izražanje HER2. Tumorji NSMP predstavljajo heterogeno kategorijo, v kateri status hormonskih receptorjev določa terapevtsko usmeritev. Nekateri raziskave v tej skupini kažejo tudi na možnost uporabe Pi3K/AKT/mTOR inhibitorjev. Trenutno imamo dokaze o prilagoditvi terapije na osnovi molekularnih kazalcev predvsem v okviru primarnega zdravljenja. V prihodnosti lahko pričakujemo rezultate novih raziskav, ki bodo vodile k novim usmeritvam zdravljenja tudi v primeru ponovitev bolezni, predvsem na osnovi molekularnih lastnosti tumorjev, kot je npr. RAINBO raziskava.

Zaključek

Zdravljenje ponovitve raka endometrija se je bistveno razvilo z vključitvijo molekularne klasifikacije in imunoterapije v rutinsko prakso. Radioterapija ponuja možnost ozdravitve v primeru lokoregionalne ponovitve, kjer bolnice še niso prejele radioterapije, medtem ko lahko pri izbranih bolnicah z oligometastatsko boleznijo uporabimo lokalne radikalne strategije zdravljenja. Hormonsko odvisne, počasi potekajoče ponovitve bolezni lahko zdravimo s hormonskimi zdravili. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so spremenili izide trenutno predvsem pri MMRd tumorjih, v prihodnosti pa lahko z rezultati novih raziskav na področju molekularne klasifikacije pri ponovitvah bolezni, pričakujemo bistvene spremembe tudi na tem področju. Optimalno zdravljenje zahteva individualizirano načrtovanje zdravljenja v multidisciplinarnem okviru, ob skrbnem upoštevanju biologije tumorja, predhodnega zdravljenja in individualiziranih ciljev bolnice.

Literatura:

1. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg C, Ledermann J et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol* 2025; 26 (8): E423-35.
2. Willis JA, Reyes-Urbe L, Chang K et al. Immune Activation in Mismatch Repair-Deficient Carcinogenesis: More than just mutational rate. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (1): 11-7.
3. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R, Novak Z, Black D et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 288 (23): 2145-58.
4. Heudel P, Frenel J, Dalban C, Bazan F, Joly F, Aranud A, Abdeddaim C. Safety and Efficacy of the mTOR Inhibitor, Vistusertib, Combined With Anastrozole in Patients With Hormone Receptor-Positive Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: The VICTORIA Multicenter, Open-label, Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022; 8(7): 1001-9.
5. RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Oncol* 2023; 3(33): 109-17.

Zgodnja paliativna obravnava bolnic z rakom endometrija

Maja Ivanetič Pantar

Povzetek

Endometrijski karcinom je najpogostejši ginekološki rak. V večini primerov se odkrije v zgodnji fazi bolezni, pri manjšem deležu bolnic (okoli 20%) pa je odkrit v napredovali ali metastatski fazi bolezni. Te bolnice se soočajo s številnimi simptomi bolezni, od katerih so najpogostejši vaginalna krvavitev, bolečine v medenici ali na mestih kostnih metastaz, nabiranje ascitesa, kaheksija, utrujenost, težave z odvajanjem vode in blata, limfedemi nog ter psihološke stiske. Simptomi so večinoma posledica napredovanja osnovne bolezni, lahko pa se prekrivajo tudi z zapleti zdravljenja. Ob napredovanju bolezni, zlasti v zadnjem obdobju življenja (v zadnjih mesecih do tednih), se bolnice pogosto znajdejo na urgenci, so večkrat hospitalizirane in deležne intenzivnega zdravljenja, ki ni vedno skladno z njihovimi potrebami. Študije dokazujejo, da zgodnja integracija paliativne oskrbe z onkološkim zdravljenjem izboljša kakovost življenja, zmanjša depresijo in anksioznost, zmanjša tveganje za agresivno zdravljenje ob koncu življenja in lahko celo podaljša preživetje.

Ključne besede: endometrijski karcinom, zgodnja paliativna oskrba, kvaliteta življenja

Uvod

Endometrijski karcinom je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu. V večini primerov se odkrije v zgodnji fazi bolezni, pri manjšem deležu bolnic (okoli 20%) pa je odkrit v napredovali ali metastatski fazi bolezni ali pa pride do ponovitve bolezni po primarnem zdravljenju. V primeru napredovale, recidivne in metastatske bolezni so povprečna preživetja bolnic slaba (5 letno preživetje 20-25%). Te bolnice se soočajo s številnimi simptomi bolezni, od katerih so najpogostejši vaginalna krvavitev, bolečine v medenici ali na mestih kostnih metastaz, nabiranje ascitesa, kaheksija, utrujenost, težave z odvajanjem vode in blata, ter psihološke stiske. Lahko so prisotni tudi simptomi, ki so posledica zdravljenja, tako operativnega, sistemskega kot tudi radioterapevtskega, kot so na primer limfedemi nog, polinevropatije, dizurije, driske, spolna disfunkcija in drugo. Pravočasna in ustrezna prepoznavna in obravnava simptomov lahko izboljša kvaliteto življenja bolnic. Pravočasni pogovori o ciljih zdravljenja, prognozi, vrednotah in željah glede nadaljnjih postopkih zdravljenja ter načrtovanja oskrbe ob koncu življenja, vpliva na adherentnost pri zdravljenju ter omogoča obravnavo skladno z bolničnimi vrednotami in željami. Zato je pomembno, da se paliativno oskrbo vključuje zgodaj v poteku zdravljenja bolnic z napredovalim in metastatskim karcinomom endometrija.

Kaj je zgodnja paliativna oskrba in kakšna je njena dobrobit

Paliativna oskrba je aktivna celostna oskrba posameznikov vseh starosti, katerih trpljenje je posledica resnega bolezenskega stanja, še zlasti ob koncu življenja. Namen paliativne oskrbe je izboljšati kakovost življenja in lajšanju trpljenja tako bolniku kot tudi njegovim bližnjim s pravočasnim prepoznavanjem in lajšanjem simptomov, tako telesnih, duševnih, socialnih in duhovnih. Nudi tudi podporo bolnikovim bližnjim tako v času bolezni kot tudi v času žalovanja.

Paliativno oskrbo delimo v več obdobjih:

- zgodnjo paliativno oskrbo, kjer gre za integracijo paliativne oskrbe s specifičnim onkološkim zdravljenjem, lahko tudi s potencialno kurativnim namenom,
- pozno, ko specifično onkološko zdravljenje ni možno, ker ni več učinkovito, ali je izčrpano, ali ni možno zaradi bolnikovega slabega splošnega stanja in/ali pridruženih obolenj,

- obdobje umiranja
- obdobje žalovanja

Zgodnja paliativna oskrba se osredotoča na lajšanje simptomov bolezni, nudi psihološko svetovanje, podporo družini, vključitev socialne službe, duhovno oskrbo (po želji bolnice) in omogoča pogovore o ciljih zdravljenja, razumevanju prognoze, bolničinih vrednot, želja glede nadaljnjih postopkov zdravljenja ter pravočasno načrtovanje oskrbe ob koncu življenja.

Študije kažejo, da ima pravočasna integracija paliativne oskrbe 3 pomembne učinke:

- izboljšuje kvaliteto življenja z boljšo kontrolo simptomov in zmanjševanjem duševnih stisk
- racionalizira zdravstvene vire z zmanjševanjem nepotrebnih hospitalizacij, manj agresivnim zdravljenjem ob koncu življenja in večjo verjetnostjo umiranja v skladu z bolničnimi željami
- morda vpliva na preživetje

Zgodnja paliativna oskrba se izvaja ambulantno vzporedno z onkološkim zdravljenjem pri lečečem onkologu ali onkološkem ginekologu. Obravnava mora namreč biti multidisciplinarna, saj le tako lahko zagotovimo optimalno oskrbo bolnika in njegovih bližnjih. Poleg onkologa/ginekologa in paliativnega tima se glede na potrebe bolnika in družine v obravnavo vključi še druge strokovnjake: psihologe, dietetike, socialne delavce, fizioterapevte, anesteziologe za zdravljenje kompleksne bolečine in druge.

Zelo je pomembno, da se pri vsakem obisku bolnice v ambulanti sistematično ocenjuje simptome bolezni (npr vprašalnik ESAS), ki jih sicer lahko spregledamo oziroma ne prepoznamo. Pomembno se je tudi zavedati, da komunikacija z bolnikom in svojci predstavlja terapevtski ukrep in je večšina, ki se jo je potrebno naučiti.

Kdaj pomisliti na vključitev bolnice v zgodnjo specializirano paliativno oskrbo?

Kadar je prisoten eden ali več spodnjih kriterijev oziroma predvsem kadar z osnovno paliativno oskrbo ne moremo obvladovati bolničinih težav. Napotitev naj temelji predvsem na potrebah bolnic in ne le na podlagi prognoze bolezni.

Kriteriji za napotitev so sledeči:

- lokalno naporedovala ali metastatska bolezen
- izrazito simptomatsko breme (bolečina, krvavitve, ascites, dispneja, utrujenost)
- hiter progres bolezni ali slab performance status (PS po WHO ≥ 2)
- psihološke ali socialne stiske
- odločanje o prekinitvi aktivnega onkološkega zdravljenja

Nekaj specifičnih simptomov bolnic z napredujočim ali metastatskim rakom endometrija

1. Bolečine

Bolnice imajo pogosto bolečine v medenici ali v križu, ki so posledica lokalno napredujoče bolezni, lahko tudi fibroze po operaciji ali obsevanju ali pa se bolečina pojavi v predelih skeletnih ali drugih zasevkov.

Načela zdravljenja bolečine so enaka kot pri drugih bolnikih z rakavo bolečino. Pri skeletnih zasevkih je potrebno pomisliti na paliativno protibolečinsko obsevanje.

2. Vaginalne krvavitve

Za vaginalne krvavitve so učinkoviti ukrepi lahko hemostiptično obsevanje, prehodno traneksaminska kislina, pri hujših krvavitvah pa vaginalna tamponada in embolizacija.

3. Nabiranje ascitesa

V primeru simptomatskega ascitesa prihaja v vpoštev paracenteza oziroma pri hitrem nabiranju ascitesa vstavev trajne abdominalne drenaže. Nadomeščanje albuminov pri paracentezi v primeru malignega ascitesa ni potrebno. Diuretiki so le redko učinkoviti in se jih načeloma ne priporoča.

4. Utrujenost in kaheksija

Utrujenost je pri bolnicah z rakom endometrija pogosta. Smiselno je, da se opredeli in zdravi morebitne reverzibilne vzroke utrujenosti, kot so npr. anemija, hipotiroza, nespečnost, depresija. V kolikor reverzibilnih vzrokov ne najdemo, pa so učinkoviti ukrepi predvsem spodbujanje telesne aktivnosti glede na zmožnosti bolnice in psihosocialna podpora.

Kar se prehranskega stanja tiče, je potrebno prehransko presejanje in svetovanje in v pri prehransko ogroženih bolnic ocena prehranskega stanja in usmerjena prehranska podpora.

S prehransko podporo bolnikov z rakom preprečujemo podhranjenost, ohranjamo funkcionalno maso ter s tem bolničino zmogljivost in kakovost življenja, vendar se ukrepi spreminjajo in prilagajajo glede na stanje bolezni.

5. Spolna disfunkcija

Bolnice z rakom endometrija imajo zaradi narave same bolezni, zdravljenja, pa tudi spremembe izgleda, psiholoških stisk in sprememb v partnerskih odnosih pogosto spolno disfunkcijo. Mednje sodi suha nožnica, disparevnija, zmanjšan libido. Le-to slabo vpliva na kvaliteto življenja, samopodobo in partnerske odnose. Ta tematika je pogosto spregledana, bolnice se o tem le redko pogovorijo z zdravnikom. Priporoča se odprt pogovor, se opredeli vzroke in bolnici priporoča ustrezne farmakološke in nefarmakološke ukrepe.

Zaključek

Zgodnja paliativna oskrba pri napredujočem endometrijskem karcinomu predstavlja standard sodobne celostne onkološke obravnave, saj zmanjšuje simptome bolezni, izboljšuje kvaliteto življenja, spodbuja bolnice k soodločanju glede zdravljenja in zmanjšuje agresivno zdravljenje ob koncu življenja.

Literatura:

1. Davidson BA, Moss HA, Arquette J, Kamal AH. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know When Caring for Patients with Endometrial Cancer. *J Palliat Med.* 2018 Jun;21(6):857-861. doi: 10.1089/jpm.2018.0053. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29649395.
2. Davidson BA, Puechl AM, Watson CH, Lim S, Gatta L, Monuszko K, Drury K, Ryan ES, Rice S, Truong T, Ma J, Power S, Jordan W, Kurtovic K, Havrilesky LJ. Promoting timely goals of care conversations between gynecologic cancer patients at high-risk of death and their providers. *Gynecol Oncol.* 2022 Feb;164(2):288-294. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.009. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34922770; PMCID: PMC8799508.
3. Segev Y, Lavie O, Stein N, Saliba W, Samuels N, Shalabna E, Raz OG, Schiff E, Ben-Arye E. Correlation between an integrative oncology treatment program and survival in patients with advanced gynecological cancer. *Support Care Cancer.* 2021 Jul;29(7):4055-4064. doi: 10.1007/s00520-020-05961-5. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33404816.
4. Poort H, de Rooij BH, Uno H, Weng S, Ezendam NPM, van de Poll-Franse L, Wright AA. Patterns and predictors of cancer-related fatigue in ovarian and endometrial cancers: 1-year longitudinal study. *Cancer.* 2020 Aug 1;126(15):3526-3533. doi: 10.1002/cncr.32927. Epub 2020 May 21. PMID: 32436610.
5. Sanders JJ, Temin S, Ghoshal A, Alesi ER, Ali ZV, Chauhan C, Cleary JF, Epstein AS, Firn JI, Jones JA, Litzow MR, Lundquist D, Mardones MA, Nipp RD, Rabow MW, Rosa WE, Zimmermann C, Ferrell BR. Palliative Care for Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2024 Jul 1;42(19):2336-2357. doi: 10.1200/JCO.24.00542. Epub 2024 May 15. PMID: 38748941.
6. Bernot M, Ebert Moltara M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji. Onkološki inštitut, 2023.

Rak endometrija: kirurški klinični primer

Gregor Vivod

Povzetek

V prispevku je opisan klinični primer 64-letne bolnice s sinhronim endometrioidnim adenokarcinomom endometrija nizkega gradusa in seroznim karcinomom endometrija visokega gradusa, ki sta nastala v dveh ločenih polipih. Bolnica je bila zdravljena na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V kliničnem primeru je prikazana multidisciplinarna obravnava, ki je ključna pri zdravljenju zahtevnejših rakavih obolenj. Pri kirurškem zdravljenju so sodelovali ginekologi onkologi, vaskularni in abdominalni kirurg. Prikazano je sodelovanje z izkušenimi radiologi pri oceni malignosti z analizo slikovne diagnostike in natančnem odvzemu vzorcev za verifikacijo bolezni. Opisana je natančna histopatološka analiza izkušenega patologa. Vse bolnice z ginekološkimi rakavimi obolenji morajo biti predstavljene na ginekološko-onkološkem konziliju. Ženske z malignimi ginekološkimi obolenji, zdravljene v terciarnih centrih za ginekološko onkologijo, imajo dokazano boljše preživetje.

Ključne besede: rak telesa maternice, rak endometrija, endometrioidni adenokarcinom, serozni karcinom, limfadenektomija, recidiv

Uvod

V prispevku je opisan klinični primer 64-letne bolnice s sinhronim endometrioidnim adenokarcinomom endometrija nizkega gradusa in seroznim karcinomom endometrija visokega gradusa, ki sta nastala v dveh ločenih polipih. Bolnica je bila zdravljena na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Podpisala je soglasje za objavo kliničnega primera v znanstvene in strokovne namene.

Klinični primer

Zaradi pomenopavzalne krvavitve je bila 64-letna bolnica obravnavana v sekundarni ustanovi. Opravili so ji abrazijo. Histološki izvid je pokazal endometrioidni adenokarcinom endometrija nizkega gradusa, p53 divji tip ekspresije, ER + (100%), PR + (80%), povišana stopnja metilacije MLH1.

Bolnica je bila pregledana s strani ginekološko-onkološkega konzilija v UKC Ljubljana, ki je indiciral kirurško zdravljenje: histerektomijo z obojestransko adnektomijo ter pelvično obojestransko biopsijo varovalnih bezgavk. Za nadaljnjo obravnavo je bila napotena na Onkološki inštitut Ljubljana.

V družinski anamnezi ni bilo rakavih obolenj rodil. Gospa je imela arterijsko hipertenzijo, hipotireozo in hiperlipoproteinemijo. Od prejšnjih kirurških posegov je imela v predelu trebuha opravljeno laparoskopsko prekinitev jajcevodov zaradi sterilizacije. Rodila je dvakrat vaginalno, enkrat je splavila.

Po standardni predoperativni pripravi je bila opravljena totalna laparoskopska histerektomija z obojestransko salpingo-ovariektomijo ter odstranitvijo varovalnih bezgavk pelvično levo in desno. Bolnica je po operaciji dobro okrevala, zapletov ni bilo. Dokončni histološki izvid je pokazal endometrioidni adenokarcinom endometrija nizkega gradusa (gradus 2), ki je vzniknil v endometrijskem polipu. Tumor je bil omejen na polip in je odrival miometrij, ki je bil brez posebnosti. Tumor ni vraščal v parametrije, niti v endocerviks. Limfovaskularne invazije ni bilo. Jajčnika in jajcevoda sta bila brez posebnosti. V področju desnega tubarnega kota sta bila še dva manjša endometrijska polipa. V enem od polipov je bilo 6 mm veliko žarišče seroznega karcinoma visokega gradusa.

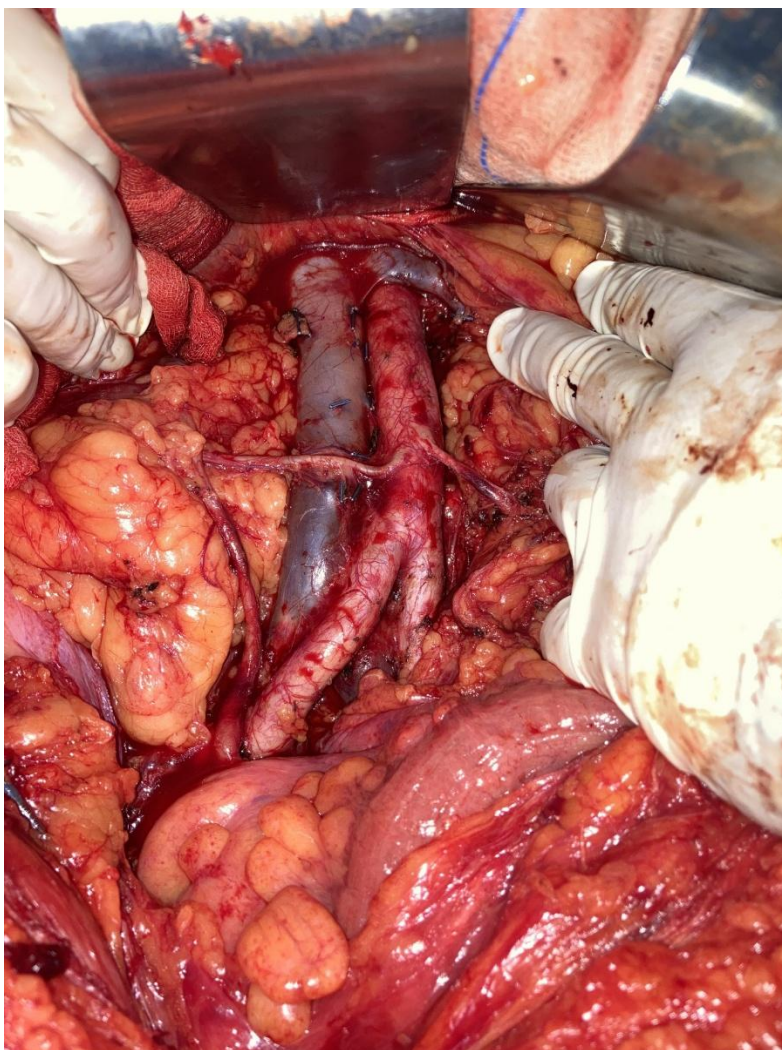
Imunofenotip žarišča seroznega karcinoma visokega gradusa je pokazal pozitiven p16 ter aberantni tip ekspresije p53. POLE gen je bil nemutiran. Varovalni bezgavki sta bili brez tumorske rasti.

Dokumentacija bolnice je bila predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju v UKC Ljubljana, ki je indiciral kirurško staging operacijo s pelvično in paraaortno limfadenektomijo, omentektomijo, biopsijami peritoneja ter izpirkom iz trebušne votline. Bolnica je bila ponovno operirana na Onkološkem inštitutu Ljubljana s popolno odstranitvijo pelvičnih in paraaortnih bezgavk, omentektomijo, biopsijami peritoneja ter izpirkom iz medenice (slika 1). Pooperativni potek je minil brez zapletov. Histološki izvid je pokazal 39 odstranjenih bezgavk brez zasevkov. Omentum in biopsije peritoneja so bili brez tumorske infiltracije. V izpirku iz medenice ni bilo malignih celic.

Ginekološko-onkološki konzilij je indiciral nadaljevanje zdravljenja z dopolnilnim obsevanjem. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je prejela štiri aplikacije intravaginalne brahiradioterapije s tumorsko dozo 4×5 Gy po HDR tehniki.

Po končanem obsevanju je bolnica hodila na redne kontrole. Sedemindvajset mesecev po končanem zdravljenju je bila na redni kontroli z vaginalnim ultrazvokom v medenici vidna deloma hipoehogena, deloma hiperehogena tumorska formacija velikosti 40×30 mm. Tumorska markerja Ca-125 in HE4 sta bila v mejah normale. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je opravila CT trebuha, kjer so opisali desno ingvinalno povečane bezgavke mejne širine do 10 mm z zadebeljenim korteksom, potencialno morfološko suspektnega videza. V maščevju male medenice je bila vidna mehkoktivna lobulirana tumorska formacija velikosti 41×33 mm, v tesnem stiku s priležnim sigmoidnim kolonom; vraščanja v sigmoidni kolon niso mogli izključiti. Postavljen je bil sum na lokalni progres osnovne maligne bolezni ali nov malignom. Drugje v trebušni votlini ni bilo videti znakov razsoja malignega obolenja.

Bolnica je nato na Onkološkem inštitutu Ljubljana opravila UZ ingvinalnega predela desno in UZ vodeno verifikacijo spremembe v medenici. Ob UZ ingvinalnega predela desno niso zanesljivo prikazali patološko povečanih ali morfološko suspektnih bezgavk. Vidne so bile bezgavke nesuspektnega videza. Za potrditev benignosti je bil odvzet en vzorec iz bezgavke, ki je bila na CT najbolj suspektnega videza, širine 9 mm. Citološki izvid je pokazal reaktivni limfadenitis, v vzorcu ni bilo malignih celic. Opravljena je bila citološka punkcija tumorske formacije v medenici, pri kateri so bili pridobljeni štirje vzorci. Citološki izvid je pokazal nekrozo brez vitalnih celic.



Slika 1. Staging operacija s popolno pelvično in paraaortno limfadenektomijo, omentektomijo, biopsijami peritoneja ter izpirkom iz medenice. Stanje po histerektomiji z obojestransko salpingo-o-variektomijo.



Slika 2. Recidiv endometrioidnega karcinoma endometrija nizkega gradusa v perikoličnem maščevju s preraščanjem v sigmoidni kolon (označeno z rumenim krogom).

Bolnica je zaradi suma na vraščanje tumorske formacije v sigmoidni kolon na Onkološkem inštitutu Ljubljana opravila MR medenice, kjer so opisali, da je tumor velikosti 46×36 mm in deluje kot patološki depozit (slika 2). Tumor je bil v dolgem stiku s priležno potekajočo vijugo sigmoidnega kolona, v katero pa prepričljivo ni vraščal, temveč je nanjo nalegal. Ginekološko-onkološki konzilij je indiciral kirurško odstranitev tumorske formacije v medenici.

Predoperativno so bili bolnici preventivno vstavljeni stenti v sečevoda. Med ponovnim kirurškim posegom na Onkološkem inštitutu Ljubljana so bile prisotne čvrste zarastline tankega črevesa na trebušno steno ter adhezije črevesnih vijug med seboj. Opravljena je bila obsežna adhezioliza. Ob vstopu v medenico je bila prisotna tumorska formacija premera približno 5 cm, čvrsto adherentna na sigmoidni kolon. Prisotne so bile tudi čvrste zarastline ob sigmoidnem kolonu ter v celotni okolici tumorja. Obojestransko je bila opravljena preparacija iliakalnih žil in sečevodov ter preparacija okolice tumorske formacije presakralno ob sigmoidnem kolonu. Tumorska formacija je bila odstranjena en bloc skupaj s približno 15 cm sigmoidnega kolona. Ostanek sigmoidnega kolona je bil povezan s steplersko anastomozo brez formiranja protektivne stome. Pooperativni potek je potekal brez zapletov, bolnica je normalno odvajala blato. Histološki izvid je pokazal v perikoličnem maščevju 5×3 cm velik zasevek

endometrioidnega karcinoma endometrija nizkega gradusa. Tumor je infiltriral perikolično maščevje in debelo črevo do mukoze. Kirurški robovi so bili v zdravem.

Ginekološko-onkološki konzilij je bil mnenja, da je kirurška terapija dokončna. Na prvem rednem kontrolnem pregledu štiri mesece po zadnjem kirurškem posegu ni bilo znakov ponovitve bolezni. Blato je odvajala normalno.

Zaključek

V kliničnem primeru je prikazana multidisciplinarna obravnava bolnice z dvema sinhronima karcinomoma materničnega telesa. Pri operativnih posegih so sodelovali ginekologi onkologi, vaskularni in abdominalni kirurg. Prikazana je pomembnost izkušenj radiologa pri oceni malignosti slikovnih preiskav in natančnem odvzemu vzorcev za verifikacijo bolezni. Ključna je natančna histopatološka analiza izkušenega patologa. Vse bolnice z ginekološkimi rakavimi obolenji morajo biti predstavljene na ginekološko-onkološkem konziliju. Ženske z malignimi ginekološkimi obolenji, zdravljene v terciarnih centrih za ginekološko onkologijo, imajo dokazano boljše preživetje.

Literatura:

1. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* 2025;26(8):e423-e435. doi:10.1016/S1470-2045(25)00167-6
2. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860–77. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009
3. 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(1):12–39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
4. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š in drugi. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo 2018, p. 33–4
5. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(2):383–94. doi:10.1002/ijgo.14923
6. Palmieri E, Mariani A, Coleman R, et al. The new 2023 endometrial cancer FIGO staging system: balancing innovation with complexity. *Int J Gynecol Cancer.* 2025;35(8):101823. doi:10.1016/j.ijgc.2025.101823

Optimizacija zdravljenja bolnic z rakom endometrija v Sloveniji

Maja Pakiž

Povzetek

Obravnava žensk z rakom rodil in sumom na rak rodil sodi v širše področje obravnave bolnikov z rakom (cancer care) in zagotavljanja zdravja žensk (women health). Obravnava je multidisciplinarna, povezana s specifično in drago opremo ter z zahtevo po specifičnih znanjih, spretnostih in izkušnjah kadrov (z dolgo učno krivuljo). Za doseganje najboljših izhodov zdravljenja, stroškovne učinkovitosti in vzdržne uporabe vseh resursov, za varno in učinkovito izobraževanje novih kadrov ter za opravljanje raziskav, ki hitro in varno uvajajo nove metode zdravljenja, so opravljene raziskave pokazale, da je najbolj optimalna obravnava v tako imenovanih središčih odličnosti. Ob tem raziskave kažejo, da je potrebna skrb za razporeditev središč odličnosti in skrb za stroške in logistične težave ranljivih skupin za dostop do središč odličnosti.

Ključne besede: zdravljenje, optimizacija, centralizacija, rak endometrija, Slovenija

Uvod

V Sloveniji opažamo, da trenutna organizacija javnih zdravstvenih zavodov in način plačevanja zdravstvenih storitev ne spodbujata razvoja središč odličnosti, učinkovitih in ženskam prijaznih kliničnih poti ter ustreznega in učinkovitega nadzora kvalitete obravnave. Vse to pa, po naših opažanjih, vodi v izrazito neenako obravnavo žensk oziroma diskriminacijo glede na kraj bivanja, osebno iznajdljivost obolelih in njihovih svojcev, osebna prepričanja in medsebojne osebne odnose zdravnikov ter lokalno politiko vodstev zdravstvenih ustanov. Zaradi razdrobljenosti obravnave in odsotnosti nacionalnih kliničnih poti ter jasne strukture z redom (kdo izvaja diagnostiko, kdo spremljanje, kdo kirurško zdravljenje, kdo paliativno oskrbo, kakšna je vloga družinskega zdravnika in tako naprej) je sistem okoren, povzroča ogromno zmede med pacienti in zdravstvenim osebjem, povezan je z zamudami v obravnavi, morebitnih sprememb ni možno enakovredno po državi uvajati, raziskovalno delo je razdrobljeno in kot majhna država s tem še dodatno otežujemo odpiranje novih raziskav, izobraževanje osebja ne temelji na formalnih programih. Opažamo izrazito pomanjkljivo strategijo oziroma vizijo državnih organov za to področje ter vedno večji pritisk več ustanov k še večji razdrobljenosti obravnav.

Rak endometrija

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak, ki je povezan predvsem s starostjo in debelostjo kot glavnima dejavnikoma tveganje. Podaljšanje življenjske dobe in sodoben življenjski slog sta povezana z naraščanjem incidence. V Sloveniji letno zbolijo okoli 370 žensk. Po podatkih Evropskega registra (European Cancer Information System) se bo incidenca povečala za približno 13% do leta 2040 (glede na leto 2022), za Slovenijo bi to pomenilo dodatnih 50 obolelih na leto do leta 2040.

Obravnavanje žensk z rakom endometrija se v zadnjem desetletju izrazito in hitro spreminja. Najpomembnejše spremembe so posledica novih dejstev, da znotraj skupine rakov endometrija z molekularno genetskimi klasifikacijami najdemo 4 med seboj različne podtipi bolezni, ki imajo svoje značilnosti in svoje biološko obnašanje. Za vsakdanjo prakso to pomeni, da se je povečala potreba po dostopu do laboratorijev, ki imajo znanje in sredstva za opravljanje molekularne klasifikacije. Da so se s tem povečali neposredni stroški obravnave. Da je odločevanje o najprimernejšem zdravljenju postalo bolj zapleteno in to že na predoperativni točki. Za pričakovati je, da se bo v prihodnosti tudi osnovni kirurški poseg prilagajal molekularni klasifikaciji, poleg ostali klinično-patoloških dejavnikov. Sistemsko

zdravljenje se intenzivno raziskuje za skupine z višjim tveganjem za ponovitev bolezni, uvedena je že imunoterapija, raziskujejo se intenzivno različna zdravila iz skupine konjugiranih zdravil (ADC). Radioterapija zajema dostop do brahiradioterapije in se vedno bolj uveljavlja kot metoda za učinkovito radikalno zdravljenje oligometastatske bolezni. Ker se najpogosteje rak endometrija diagnosticira v višji starosti in pri prekomerno debelih ženskah, se pojavlja potreba po bolj celoviti predoperativni obravnavi, oziroma obravnavi pred prvim zdravljenjem, vključno s potrebo po celoviti geriatrični obravnavi (ki v Sloveniji realno praktično ni dosegljiva, bo pa kmalu priporočena v mednarodnih priporočilih), intenzivni obravnavi debelosti pred zdravljenjem, ter celoviti prehabilitaciji. Debelost in krhkost pomembno vplivata na preoperativne zaplete, zaplete in izvedljivost sistemskega zdravljenja in radioterapije. Hkrati se zaradi debelosti in v povezavi s PCOS viša tudi tveganje za rak endometrija v rodni dobi, kar dodatno pomeni potrebo po vključitvi specialistov reproduktivne medicine. V tej skupini je večja verjetnost za genetske rake, ki zahtevajo ustrezno obravnavo v klinično genetskih ambulantah. Pomembna lastnost raka endometrija je, da je v večini primerov povezan z zelo dobro prognozo. Raziskave so pokazale, da intenzivno spremljanje po zdravljenju z opravljanjem slikovne diagnostike pri asimptomatskih ženskah ne izboljša izhoda. Najnovejša priporočila iz 2025 tako poudarjajo, da osnovni namen spremljanja po zdravljenju ni aktivno iskanje recidiva bolezni (išče se simptome in znake), ampak je zdravljenje in lajšanje dolgoročnih zapletov zdravljenja ter skrb za splošno dobro zdravstveno stanje (zdravljenje pridruženih soobolenj, ki so pogosta v tej skupini žensk). Neurejena pridružena bolezenska stanja namreč ob ponovitvi bolezni omejujejo izbor učinkovitega zdravljenja in bolj ogrožajo žensko kot sam rak endometrija.

Pomembno se je zavedati, da multidisciplinarni pristop k obravnavi žensk z rakom zahteva veliko koordinacije in učinkovitega sodelovanja številnih subspecializiranih kadrov. Način razmišljanja je v vključitvi več deležnikov s tako imenovanim horizontalnim povezovanjem. Okoli pacienta se morajo zvrstiti specialisti v pravem vrstnem redu in v kratkih časovnih intervalih. Način razmišljanja »moj pacient, tvoj pacient« ne zdrži vode (kdo je »pacientov zdravnik« - kirurg, ki ga obseva, ali onkolog, ki izvaja sistemsko zdravljenje, ali radioterapevt?). Pacient mora imeti dostop do »mojega centra«, kjer ko stopi skozi vrata, se zavrti krog učinkovitega sodelovanja tistih specialistov, ki jih v tistem trenutku potrebuje. Zavedati se moramo, da ko govorimo o tem, da želimo centralizirati oskrbo, govorimo o centralizaciji celotne obravnave neke skupine bolezni, ne o centralizaciji določene kirurške tehnike. Ni pomembno, kdo zna narediti histerektomijo, pomembna je usklajena celovita obravnava.

Predlagana klinična pot in cilji

Glede na register raka, glede na mednarodne kazalnike kakovosti in glede na velikost uspešnih centrov za zdravljenje raka rodil v Evropi (če želimo omogočiti ženskam dostop do primerljivih centrov, kot so v tujini), bi bil osnovni cilj v Sloveniji oblikovanje dveh centrov odličnosti kot nosilcev celovite obravnave. A usklajena in učinkovita obravnava se razteza seveda čez vse tri ravni zdravstvenega sistema, zato je intenzivno in proaktivno sodelovanje v dobro žensk nujno. V središče je potrebno postaviti žensko in zagotoviti, da je njena pot gladka, usklajena, vodena, v prvi vrsti njej prijazna, od začetka do cilja. Trenutni izzivi, ki najbolj izstopajo, so:

- da obravnava ni usklajena, da se pošilja dokumentacije na konzilije, nato nazaj k napotnim zdravnikom na dodatne preiskave,
- da se ne naredi prva obravnava pri ginekologu s subspecialnim znanjem, ki bi naredil celovit načrt in obravnavo (na konziliju niso na voljo vse informacije o ženski, njenem celovitem zdravstvenem stanju in predvsem njenih željah in pričakovanjih) – ženska se nato podaja sem in tja,

- da se pričakuje od zdravnikov, ki niso subspecialisti tega področja, da predvidijo potrebne preiskave pred zdravljenjem, ali da obravnavajo zaplete zdravljenja, ki so lahko zelo specifični (sistemsko zdravljenje, radioterapije) ali poseben izziv (kirurški zapleti),
- da se patološki preparati znajdejo marsikje po sistemu in se izgublja čas s pošiljanjem sem in tja,
- da ni usklajenega obravnavanja pri različnih specialistih pred zdravljenjem (kardiolog, diabetolog, anesteziolog, itd), kar je povezano z dolgim čakanjem,
- da ni koordinatorja z ustreznim znanjem, ki skrbi za gladko pot žensk po sistemu (koordinatorstvo se prelaga na zdravnike, ki so prvi poslali žensko na pot, čeprav nimajo ustreznega znanja ali posebnega časa za to delo; ali na prvega zdravnika, ki je žensko nekje sprejel; brez jasnih zadolžitev in odgovornosti).

Osnovna vizija organizacije zdravstvene oskrbe za ženske z rakom rodil in sumom na rak rodil naj sledi ciljem:

- vsaka ženska mora imeti dostop do enake, celovite, varne in kvalitetne oskrbe, ne glede na kraj bivanja in ne glede na to, kje se njena pot v zdravstveni sistem začne,
- središča odličnosti zagotavljajo multidisciplinarnost, najboljše onkološke izhode, najnižjo stopnjo zapletov, najbolj vzdržno izrabo resursov (opreme in kadrov), omogočajo izvajanje raziskav in najbolj varno okolje za učenje novih generacij – vsaka prebivalka mora imeti enakovreden in enak dostop do središča odličnosti (če želimo doseči, da bo vsaka imela enakovreden in enak dostop, morajo vse ženske biti usmerjene na obravnave v središče odličnosti),
- število središč odličnosti mora odražati realne potrebe (torej epidemiološke podatke o številu obolelih) in hkrati zagotavljati, da izpolnjujejo mednarodno sprejete, na dokazih temelječe kazalnike kakovosti,
- karierna pot zdravnikov in ostalega osebja mora slediti mednarodnim programom subspecializacij, mora potekati v varnem okolju; karierno pot je potrebno omogočiti največjemu možnemu številu, a hkrati upoštevati zahteve mednarodno sprejetih, na dokazih temelječih kazalnikov kakovosti,
- vsaka obolela mora imeti dostop do raziskav novih metod zdravljenja, ki zagotavljajo varno in nadzorovano okolje uvajanja novih metod,
- oskrba obolelih žensk z rakom mora vsebovati tudi skrb za celovito zdravje žensk, vključno s skrbjo za dostopnost ranljivih skupin, logistiko in stroške zdravljenja posamezne osebe, za reproduktivno zdravje, za psihosocialno podporo, za kvaliteto življenja, za zdrav življenjski slog in zdravljenje pridruženih soobolenj.

Glede na to, da smo del EU, svetujemo združiti kriterije za oblikovanje nacionalnega centra za celovito obravnavo bolnikov z raki – (EUnetCCC) (po načrtu NIJZ bo to konzorcij UKC Ljubljana, UKC Maribor, OI Ljubljana, obeh MF, Klinike Golnik in NIJZ), ter akreditacijskega programa Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (ESGO) za središča odličnosti, ki temelji na z dokazi podprtih kazalnikih kakovosti (v prilogi).

Za področje ginekološke onkologije bi predstavili prvi idejni osnutek.

Temelj organizacijske sheme naj bosta dve regiji, vsaka s svojim središčem odličnosti:

1. Ljubljanska regija – Osrednjeslovenska, Jugovzhodna, Primorsko-notranjska, Obalno-kraška, Goriška, Gorenjska, Zasavska.
2. Mariborska regija – Podravska, Pomurska, Koroška, Savinjska, Posavska.

Drug temelj organizacijske sheme je oblikovanje dveh nivojev središč.

1. Prvi nivo – satelitna središča (**ginekološki onkološki center 1**). Oblikovana na sekundarnem nivoju zdravstvenega sistema, v tesnem sodelovanju s primarnim nivojem. Število je odvisno od velikosti regije.
2. Drugi nivo – **središče odličnosti (ginekološki onkološki center 2)**. V Ljubljani konzorcij UKC Ljubljana, ginekološka klinika in OI Ljubljana, MF Ljubljana in NIJZ. V Mariboru konzorcij UKC Maribor, OI Ljubljana, MF Maribor.

Predlog osnovne klinične poti

Ko se potrdi rak endometrija v biopsiji, je ženska takoj napotena na ginekološki onkološki center 2 (čakalna doba do 1 tedna), kjer jo pregleda ginekolog s subspecialnim znanjem za rake rodil. Ta naredi celovito oceno, pregled, UZ, naroči potrebne preiskave, se pogovori z žensko in ji že okvirno pove, kaj se bo svetovalo, preveri njene želje in pričakovanja. Nato koordinator 1 in koordinator 2 (v nadaljevanju) uskladita vse potrebne predoperativne preglede, spremljata, kdaj in kje so narejene, sproti pokažeta izvide subspecialistu, in uvrstita dokumentacijo z vsemi izvidi na konzilij. Če se pojavi potreba po dodatnih preiskavah glede na izvid, koordinatorja opozorita zdravnika, da se preiskave naročijo in izvedejo še pred konzilijem. Po konziliju se ginekolog s subspecialnim znanjem pogovori o mnenju konzilija z žensko. Cilj je – prvi pregled v 1 tednu, konzilij z mnenjem za prvo zdravljenje v 4 tednih, začetek zdravljenja najkasneje v 4 tednih). Če se med zdravljenjem pojavijo zapleti stopnje III/IV, se jih obravnava na terciarnem nivoju, tudi če pridejo ženske najprej v regionalni center. Preko koordinatorjev se vključi center 2 in naredi načrt zdravljenja zapletov tudi za zaplete stopnje I/II. Po zaključenem zdravljenju se naredi jasn načrt za spremljanje po zdravljenju, kjer mora biti v prvi vrsti v ospredju ženska in njena kvaliteta življenja, kar pomeni potrebo po vključitvi družinskega zdravnika in drugih oseb v njeni okolici (psiholog, vrnitev na delovno mesto, drugi specialisti).

Ginekološki onkološki center 1 skrbi za:

- diagnostiko in zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu (kolposkopski center),
- za prevelitvne programe in programe za nižanje tveganja (v bližnji prihodnosti se pričakujejo programi za zdrav življenjski slog in preprečevanje/zdravljenje debelosti za nižanje verjetnosti zbolevanja za rakom endometrija ter za nižanje verjetnosti za obolenje za rakom jajčnika; kirurški posegi pri genetski predispoziciji, oportunistične tubektomije),
- za spremljanje žensk, ki so zaključile zdravljenje raka in imajo nizko/srednjo verjetnost za ponovitev bolezni, s poudarkom na kvaliteti življenja in celovitem pristopu (psihosocialna podpora v lokalnem okolju, pomoč za vrnitev na delovno mesto, presejalni vprašalniki za kvaliteto življenja, spolno življenje in dolgoročne zaplete, zdravljenje tistih dolgoročnih zapletov, ki so stopnje I/II in se zdravijo ambulantno (predvsem limfedemi, urinska inkontinenca, parestezije, in podobno, zdravljenje pridruženih soobolenj v sodelovanju z osebnim zdravnikom in specialisti),
- za vzdrževalno zdravljenje z zdravili, ki ne zahtevajo posebnega rokovanja in aparatov za aplikacijo,
- za primarno in sekundarno paliativno oskrbo,
- skrb za mobilnost ranljivih skupin (organizacija prevozov, spremstva, obiski na domu, če je potrebno),
- izobraževanje zdravnikov in ostalega osebja v lokalni skupnosti, izobraževanje splošne javnosti v lokalni skupnosti o preventivni ukrepih, presejanju, cepljenju, zdravem slogu življenja),
- sodelovanje v raziskovalnih projektih.

Ti centri imajo zaposlen tim:

- referenčna medicinska sestra s posebnimi znanji, srednja medicinska sestra, administrator – delujejo kot KOORDINATOR 1 (vsaka ženska ima svojega koordinatorskega, ki skrbi za načrtovanje in usklajevanje poti med različnimi specialisti) - (oblikuje se center za naročanje, ki tesno sodeluje s centrom za naročanje v ginekološkem onkološkem centru 2 – pretok pacientov je hiter, gladek),
- specialist ginekolog in porodničar s specialnimi znanji, za katere prejme ustrezno licenco (pripravi se program usposabljanja, ki se izvede v ginekološko onkološkem centru 2. nivoja, kamor se lahko kasneje tudi vključuje v delo),
- delna zaposlitev – internistični onkolog, radioterapevt, ginekolog onkolog.

Ekipa tesno sodeluje v lokalnem okolju z ostalimi potrebnimi profili (fizioterapija, medicina dela, psiholog, socialna služba, družinski zdravnik in njegova referenčna ambulanta in tako naprej).

Ginekološki onkološki center 2 skrbi za:

- celovito diagnostiko, potrebno pred odločitvijo o zdravljenju, vključno s prehabilitacijo, anesteziološko in geriatrično oceno, oceno splošnega stanja, oceno stanja pridruženih soobolenj in njihovo zdravljenje – določi KOORDINATORJA 2 (administrativni delavec z dodatnimi znanji, ki spremlja aktivno pot ženske med specialisti, jo usklajuje),
- organizacijo in izvedbo multidisciplinarnih konzilijev, vsaka ženska mora imeti konzilij pred začetkom kakršnega koli zdravljenja,
- kirurško, sistemsko in radioterapevtsko zdravljenje (brahiradioterapija OI Ljubljana) ter celovita rehabilitacija,
- psihosocialno podporo med zdravljenjem,
- spremljanje žensk z visoko verjetnostjo ponovitve bolezni in žensk z razsejano boleznijo (celovito),
- paliativno oskrbo terciarnega nivoja,
- histopatološki in molekularno genetski pregledi tkiv iz celotne regije, genetsko svetovanje za celotno regijo,
- izobraževanje osebja (za zdravnike svetujemo mednarodno priznana subspecialistično izobraževanje; centra naj bosta ESGO akreditirana za izobraževanje, ESGO curriculum je sprejet pri UEMS kot European Training Requirements, ESGO subspecialistični izpit je v postopku CESMA priznanja; velja od sedaj dalje; starejšim generacijam se prizna subspecializacija na podlagi izkušenj, ker do sedaj niso imeli dostopa), enako velja za ostale subspecialiste,
- raziskovalno delo (centra morata biti vključena v mednarodne raziskovalne skupine s področja ginekološke onkologije; delovati morata kot ena raziskovalna skupina, raziskave se morajo odpirati povsod naenkrat – da se zagotovi enak dostop žensk),
- nadzor kvalitete obravnave – vzpostavi se enoten informacijski sistem, vzpostavi se klinični register, ki temelji na kazalnikih kakovosti, vzpostavijo se čakalne dobe, ki se nadzirajo – sistem mora delovati popolnoma enako, kot je v programu DORA; to je edini način, da se doseže enaka obravnava za vse, z enakim dostopom, z enako kvaliteto in da ni diskriminacije glede na to, kje in kako je ženska vstopila v sistem. Ginekološki onkološki centri in Centri za bolezni dojke se lahko organizacijsko tudi združijo.

Osebj: ginekološki onkologi z zaključenim ESGO izobraževanjem; dodatno izobraževanje iz področja ginekološke onkologije se svetuje tudi ostalim profilom; radiologi, patologi, internistični onkologi, radioterapevti, specialisti reproduktivne medicine in perinatologi, psihoonkologi, dietetiki, fizioterapevtska služba, anesteziologi in enote intenzivne terapije, transfuzijska služba, 24-urna

dostopnost do urgentne slikovne in laboratorijske diagnostike, abdominalni kirurgi s specialnim znanjem zgornjega abdomna, urologi z znanjem zdravljenja malignih bolezni, žilni kirurgi, plastična in rekonstruktivna kirurgija, specialisti z znanjem geriatrije, specialisti z znanjem terciarne paliative, medicinske sestre s specialnimi znanji, raziskovalna infrastruktura).

OI Ljubljana in NIJZ z nacionalnimi programi sledita novim dognanjem in smernicam za obravnavo, preventivo, populacijskim ukrepom za nižanje tveganja za obolevnost, in pripravljata ustrezne nacionalne programe. Hkrati pa imata vzpostavljeno učinkovito strukturo na terenu, ki se na te programe odziva in jih implementira v vsakdanjo prakso. Z redom v strukturi je tudi verjetnost implementacije sprememb hitrejša in enakovredna ter enaka za vse prebivalce.

Zaključek

V Sloveniji potrebujemo celovito razpravo med številnimi deležniki, ki skrbijo za organizacijo obravnave žensk z rakom, za pomembno reformo tega področja v skladu s sodobnim načelom postavitve pacienta v središče obravnave. Moderna medicina in znanost se izjemno hitro razvijata, prinašata novosti na mesečnem nivoju, zato je nujno, da vzpostavimo robustno organizacijsko strukturo, ki omogoča hitre in gladke klinične poti, ima ustrezno infrastrukturo za raziskovalno delo, ki omogoča uvajanje novih metod ter ima zadostni volumen obravnav za varno in učinkovito učenje novih generacij. Če postavimo sodobno, moderno strukturo, ki deluje kot eno telo, imamo pripravljeno vse za uvajanje številnih novosti v obravnavi, ki so enakomerno in hkrati na voljo vsem ženskam, ki jih potrebujejo.

Literatura:

1. Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2024.
2. Cibula D, Planchamp F, Fischerova D, Fotopoulou C, Kohler C, Landoni F, Mathevet P, Naik R, Ponce J, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Taskiran C, Vergote I, Wimberger P, Zahl Eriksson AG, Querleu D. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for surgical treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jan;30(1):3-14. doi: 10.1136/ijgc-2019-000878. PMID: 31900285.
3. Concin N, Planchamp F, Abu-Rustum NR, Ataseven B, Cibula D, Fagotti A, Fotopoulou C, Knapp P, Marth C, Morice P, Querleu D, Sehouli J, Stepanyan A, Taskiran C, Vergote I, Wimberger P, Zapardiel I, Persson J. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for the surgical treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Dec;31(12):1508-1529. doi: 10.1136/ijgc-2021-003178. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34795020.
4. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P, Lundvall L, Marth C, Morice P, Rafii A, Ray-Coquard I, Rockall A, Sessa C, van der Zee A, Vergote I, du Bois A. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1354-63. doi: 10.1097/IGC.0000000000000767. PMID: 27648648.
5. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, Morice P, Vergote I, du Bois A, Querleu D. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Apr;30(4):436-440. doi: 10.1136/ijgc-2020-001248. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32086362.
6. Pakiž M, Klarić M, Dovnik A, Primorac GS, Knez J, Despot Đ, Al Mahdawi L, Pranjić M, Brumec A, Turković T, Cokan A. Improvement of Cancer Care-Analysis of ESGO Quality Indicators for the Surgical Treatment of Endometrial Cancer in Slovenian and Croatian Gynaecologic Oncology Departments. *Medicina (Kaunas)*. 2025 Oct 23;61(11):1901. doi: 10.3390/medicina61111901. PMID: 41303736; PMCID: PMC12654528.
7. ESGO Position paper. Dosegljivo na (15.2.2026): chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.esgo.org/media/2026/01/Final_ESGO_Position_Statement.pdf.

Spozorji srečanja

AbbVie d. o. o.	
El Pharma	 
Abbott	
Elly Lilly	
ASTRAZENECA, podružnica v Sloveniji	
MERCK SHARP & DOHME, inovativna zdravila d.o.o.	
Altamedics	
Amgen	
Lek	

