

Iztok Takač¹

Diagnostični postopki pri raku endometrija

Diagnostic Procedures in Endometrial Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrijske novotvorbe-diagnostika

Najpogostejši znak raka endometrija je krvavitev po menopavzi. Nekatere ženske v zgodnjih stadijih raka nimajo simptomov bolezni. S kliničnim pregledom lahko ugotovimo predvsem napredovale oblike raka. Zgodnje oblike raka ugotavljamo s histeroskopijo in abrazijo, ki je še vedno zlati standard diagnoze te bolezni. Ultrazvok omogoča dokaj zanesljivo oceno prizadetosti stene maternice in razširjenosti malignega tkiva v trebušni votlini. Enako velja za računalniško tomografijo in magnetno resonanco. Tumorski označevalci niso specifični za rak endometrija. Receptorji steroidnih hormonov so pomembno vodilo pri načrtovanju zdravljenja in napovedi poteka bolezni. Slednja je odvisna tudi od vsebnosti DNA v rakastih celicah. Vloga onkogenov pri raku endometrija še ni povsem pojasnjena. Z imunohistokemičnimi metodami lahko opredelimo nekatere redke malignome endometrija.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial neoplasms-diagnosis

The most frequent sign of endometrial cancer is postmenopausal bleeding. In the early cancer stages, some women show no symptoms of the disease. Clinical examination reveals especially advanced forms of cancer while early forms are revealed by hysteroscopy and curettage, which is still the golden standard for diagnosing this disease. Ultrasound allows a fairly reliable evaluation of the affection of the uterine wall and the spread of malignant tissue in the abdominal cavity. The same is true for computer tomography and nuclear magnetic resonance. Tumor markers are not specific of endometrial cancer. Steroid hormone receptors are significant guides in planning of treatment and predicting the course of disease. The latter also depends on the DNA content in cancer cells. The part played by oncogenes in endometrial cancer is not yet clarified. Immunohistochemical methods are a mean of defining some rare endometrial malignomas.

Članek je nadaljevanje mojega članka z naslovom *Eriologija, epidemiologija in histopatologija raka endometrija*, ki je bil objavljen v MR 2000; 39: 191-8.

¹ Doc. dr. Iztok Takač, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor.

SIMPTOMI

Do 20 % bolnic z rakom endometrija nima ob ugotovitvi bolezni nobenih simptomov (1). Predstopnje raka endometrija ne povzročajo specifičnih simptomov in jih navadno najdemo pri bolnicah z nepravilno krvavitvijo iz maternice. Najpogostejši simptom invazivne bolezni je krvavitev v pomenopavzi.

Trajanje in količina krvavitve nista povezani z razširjenostjo bolezni. Napredovalo bolezen napovedujejo bolečine v spodnjem delu trebuha in gnojen ali krvavkast izcedek iz nožnice. Nekroza tumorja lahko povzroči porast temperature in znake peritonealnega draženja. Zapora cervikalnega kanala lahko povzroči nastanek hematometre ali piometre.

PREISKOVALNE METODE

Klinični pregled

Najpogostejši vzrok povečane maternice pred menopavzo so leiomiomi in le redko rak endometrija. Po menopavzi se maternica zmanjša in vsako povečanje ali celo rast sta zelo sumljiva na prisotnost malignoma. V primeru raka je maternica pogosto zmeščana, lahko pa je tudi elastična in napeta, kar zasledimo ob prisotnosti mukometre ali piometre.

Z bimanualnim ginekološkim pregledom lahko ugotovimo širjenje raka na adneksa ali v trebušno votlino. Zasevke v nožnici lahko otipamo in opazujemo s kolposkopom. Zanje je značilna nepravilna površina, atipične žile, kontaktna krvavitev in pričvrščenost na steno nožnice. Z rektalnim pregledom lahko ugotovimo razširjenost raka v rektovaginalni prostor, predel križnice in parametrije.

Citologija in histologija

Diagnoza rak mora biti potrjena histološko (2). Preiskave celic, dobljenih z brisom nožnice ali materničnega vratu, lahko omogočajo prepoznavanje celic endometrija, ki pa so pogosto degenerirane. Pri bolnicah z rakom endometrija so brisi lažno negativni v do 50 % (3). Citološka diagnoza je najzanesljivejša v primeru zmerno in slabo diferenciranih rakov endometrija. V teh primerih kažejo celice visoko stopnjo polimorfije in hiperkro-

mazije. Citološka slika aspiratov iz plevralne ali peritonealne votline se ne razlikuje od ostalih adenokarcinomov genitalnega trakta. Maligne celice so razporejene posamezno ali pa se nahajajo v papilarnih strukturah. Zanje so značilni hiperkromazija jeder, velika jedra in ozek rob citoplazme.

Na voljo imamo tudi vrsto metod, s katerimi dobimo celice ali tkivo iz maternične votline. Citološko analizo omogočajo plastične krtačke in instrumenti, podobni materničnim vložkom. Z različnimi kiretami, aspiratorji, kanilami in izpiranjem pa dobimo material za citološko in histološko preiskavo. Z aspiracijskimi kiretami dobimo tkivo v 90 %, z izpiranjem s curkom pa v do 96 % (4). Uporabo teh metod omejujejo nekatera stanja, kot so zožitev cervikalnega kanala, atrofija endometrija in v globljih plasteh ležeča žarišča raka (5). Vse metode pridobivanja tkiva iz votline maternice so invazivne. Možna zapleta sta okužba in predrtje maternice, zato se postavlja vprašanje uместnosti tovrstnih posegov pri navidezno zdravih ženskah brez simptomov z namenom odkrivanja zgodnjega raka. S citološkimi in histološkimi preiskavami najdemo rak endometrija pri asimptomatskih ženskah v 0,2 %, adenomatozno hiperplazijo v 1,3 %, normalni endometriji v 76,6 %, v 21,9 % pa ne dobimo ustreznega materiala (6). Številni avtorji dvomijo v upravičenost presejanja zdravih žensk z namenom iskanja zgodnjih oblik raka endometrija (7–8). Večina smatra, da naj bi presejali le ženske s povečanim tveganjem za nastanek raka endometrija (9, 4). Sem sodijo nerodke, starejše od 45 let, z debelostjo, sladkorno boleznijo in povišanim krvnim tlakom. V tej skupini lahko pričakujemo rak endometrija pri 4 % žensk (6). Vendar 20 % žensk z rakom endometrija, starejših od 45 let, nima nobene od naštetih dejavnikov tveganja (5). Tudi občutljivost endocervikalnih brisov je premajhna, da bi jih lahko uporabljali za presejanje zgodnjih oblik raka endometrija (10).

Omenjene metode pridobivanja celic ali tkiva za preiskavo na maligne celice so najučinkovitejše pri bolnicah z dejavniki povečanega tveganja in nepravilno krvavitvijo iz maternice. Negativen citološki ali histološki izvid tudi ne izključuje prisotnosti raka endometrija ali njegovih predstopenj. Zato

ostajajo dilatacija in abrazija ter histeroskopijska z biopsijo še vedno najpomembnejše metode odkrivanja raka endometrija.

Ultrazvok

Endometrijski videz linearne, hiperehogene strukture. Njegova debelina običajno ne presega 0,5 mm, tudi v primeru cistične atrofije ni debelejši od 3 mm (11). S transabdominalnim ultrazvokom (UZ) so ugotovili povezavo med zadebeljenim endometrijem in rakom endometrija pri ženskah po menopavzi (12). Zaradi bistveno boljše ločljivosti in ugodnejšega načina preiskave je transvaginalni UZ skoraj povsem nadomestil transabdominalnega UZ. Izmerjena debelina endometrija je lahko pokazatelj neoplastičnega procesa (13). Razlika med ultrazvočno in histološko izmerjeno debelino endometrija običajno ni večja od 1 mm (14). Običajno merimo debelino obeh plasti endometrija v sagitalni ravnini in dobljeno vrednost delimo z 2. V primeru proste tekočine v votlini maternice izmerimo najdebelejši predel endometrija. Trenutno ne poznamo zanesljivih morfoloških kriterijev za razlikovanje med benignimi in malignimi neoplazmami endometrija. Malignost nakazujejo zadebeljen endometrijski sloj, njegova nepravilnost in prekinitve v hipoehogem subendometrijskem sloju. Serometra in mukometra, ki ju najdemo pri 19% žensk po menopavzi, le redko nakazujeta malignost (15). Rak endometrija najdemo pri 22% asimptomatskih žensk v menopavzi, katerih endometrijski sloj meri 4 mm in več, ter pri 23% žensk z nepravilno krvavitvijo (16). Benigne spremembe endometrija (hiperplazija, polipi, endometritis) nastopajo v prvi skupini v 64%, v drugi pa v 58%. S transvaginalnim UZ lahko pravilno ocenimo globino invazije miometrija v 75–80% (17). Z UZ lahko odkrijemo zgodnejši stadij raka pri asimptomatskih ženskah (18). Čeprav je transvaginalni UZ zelo zanesljiva metoda ugotavljanja zgodnjih neoplastičnih procesov endometrija, ne more nadomestiti histološke preiskave.

Ultrazvočne značilnosti napredovalih oblik raka endometrija so povečana maternica, hiperehogen ali mešan tumor v votlini maternice in nesimetrična rast tumorja v miometriju (19). Okoli 80% rakov endometrija je

hiperehogenih, preostali, predvsem slabo diferencirani, so hipoehogeni (20). Globina invazije raka v miometriju je pomemben napovedni dejavnik poteka bolezni. Globino invazije lahko napovemo s transabdominalnim UZ v 70–80% (21, 22). Občutljivost transabdominalnega UZ za ugotavljanje razširjenosti raka v vrat maternice je le 25% (23). Boljše rezultate dosežemo s transvaginalnim UZ, saj ima večjo ločljivost. Invazija miometrija, izmerjena s transvaginalnim UZ, je v dobri povezavi s histološko ugotovljeno infiltracijo (24–26). Podobno velja za histerosonografijo, pri kateri ultrazvočno tipalo uvedemo v votlino maternice (27).

Vloga Dopplerjevega UZ v diagnostiki raka endometrija še ni povsem pojasnjena. S to preiskovalno metodo lahko opazujemo in merimo pretok v krvnih žilah na neinvaziven način. Za rak endometrija je značilna neovaskularizacija središčnih predelov rakaste spremembe z nizkim uporom toku krvi ($RI = 0,42 \pm 0,02$), kakor tudi znižane vrednosti rezistenčnega indeksa (RI) v materničnih arterijah (28).

Transvaginalni UZ in histerosonografija ne omogočata zanesljive ocene infiltracije parametrijev (29). Prizadetost parametrijev lažje ocenimo s transrektosonografijo, ki pa ni zanesljivejša od kliničnega pregleda (30). Ponovitev raka vidimo kot hiperehogeno področje v medenici, vendar sta v teh primerih računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) zanesljivejši preiskovalni metodi (31).

Histeroskopijska

Je metoda opazovanja maternične votline s pomočjo histeroskopa, ki ga uvedemo skozi cervikalni kanal. Omogoča od 20- do 150-kratno povečavo. Maternično votlino razpremo s pomočjo CO₂ ali tekočine, ki ju dovajamo pod določenim tlakom. Nekatere vrste histeroskopov omogočajo ciljano biopsijo in obsežnejše posege v votlini maternice.

Mencaglia in sodelavci navajajo ujemanje histeroskopskih in histoloških izvidov v 90% (32). Navadno (žlezno cistično) hiperplazijo in kompleksno (adenomatozno) hiperplazijo brez celičnih atipij nakazujejo histeroskopske slike žarišč ali obsežnejših področij zadebeljenega endometrija z nepra-

vilno razporejenimi žlezami in bogatim ožiljenjem. Obsežne spremembe v zgradbi sluznice, mrtvine in krvavitve nakazujejo prisotnost dobro diferenciranega adenokarcinoma. Nekateri priporočajo histeroskopijo s ciljno biopsijo pri vseh bolnicah z nepravilno krvavitvijo. Občutljivost histeroskopije za ugotavljanje raka endometrija je 98 % (33). Pri bolnicah z nepravilnimi krvavitvami je za ugotavljanje polipov in submukoznih miomov histeroskopija zanesljivejša od abrazije (34).

Histeroskopija lahko pripomore k zgodnejšemu odkrivanju nekaterih oblik raka endometrija. Histeroskopija omogoča vidljivost in ciljno biopsijo sumljivih področij endometrija. Za rak so značilne krhke, polipoidne tumorske mase v votlini maternice. Njihova površina je sivo rjava, neravna, pod njo so vidne razširjene in zavite žile. Redko vidimo ulceracije, ki jih pokriva gnoj in celični debris. Histeroskopska razvrstitev deli rake endometrija na omejene in razširjene. Omejeni so eksofitični (polipoidni, nodularni, papilarni) in endofitični (ulcerirani) (35). Histeroskopija omogoča zanesljivejšo oceno širjenja raka v votlini maternice, kakor tudi morebitno prizadetost vratu maternice. Nereseno ostaja vprašanje embolizacije malignih celic skozi jajcevode v trebušno votlino. Nekatere raziskave niso pokazale pogostejših ponovitev ali zasevkov pri bolnicah z rakom endometrija po histeroskopiji (36). Po drugi strani pa obstajajo zanesljivi dokazi o razsoju rakastih celic po histeroskopiji, vendar trenutno še ni na voljo zanesljivih dokazov o vplivu tovrstnih postopkov na preživetje teh bolnic (37).

Dilatacija in frakcionirana abrazija

Predstavlja »zlato pravilo« za vse bolnice z nepravilno krvavitvijo pred menopavzo in po njej ali z drugimi kliničnimi znaki, sumljivimi za rak endometrija.

Abrazija je vedno frakcionirana, kar pomeni, da kiretiramo cervikalni kanal in votlino maternice posebej. Na ta način lahko ugotovimo prisotnost endocervikalnega raka materničnega vratu in razširjenost raka endometrija v vrat maternice. Cervikalni kanal kiretiramo brez predhodne dilatacije, saj tako zmanjšamo možnost vnosa tkiva iz

maternične votline v cervikalni kanal (38). Z dilatacijo cervikalnega kanala si omogočimo delo s kireto primerne velikosti. Maternično votlino kiretiramo v določenem zaporedju, tako da dobimo tkivo z vseh področij endometrija. Posebej smo pozorni v predelu obeh ustij jajcevodov, saj rak pogosto zraste prav tam.

Zanesljivost abrazije v ugotavljanju napredovalih rakov je visoka. V primeru manjših in težje dostopnih tumorjev je za pravilno diagnozo pomembna tudi spretnost operaterja. Napake se lahko pojavijo tudi v postopku obdelave histološkega preparata. Prisotnost malignega tkiva v vzorcu iz predela vratu maternice še ne pomeni, da gre za stadij II. Možno je, da sega eksofitični tumor v cervikalni kanal, da so se koščki malignoma odtrgali iz votline maternice in zadržali v kanalu ali pa je operater s kireto zašel predaleč preko notranjega ustja maternice.

Velike količine in nekrotično tkivo so zelo sumljivi na rak. V tem primeru z abrazijo prenehamo, saj preti nevarnost predrtja. Ves dobljeni material pošljemo na histološko preiskavo.

Rak endometrija ugotovimo pri okoli 10 % abrazij v obdobju po menopavzi (39).

Računalniška tomografija (CT)

Z nativno CT je rak endometrija viden kot področje z nižjo gostoto. Uporaba kontrasta omogoča zanesljivejšo razlikovanje od normalnega miometrija. Zanesljivost CT v določanju stadija raka endometrija je 70–76 % (40).

S CT ugotovimo lokalno ponovitev raka v okoli 90 %. CT uporabljamo tudi pri ciljni biopsiji za potrditev ponovitve.

Magnetna resonanca (MR)

Z nativno MR le redko odkrijemo majhne rake, saj dajejo sliko, zelo podobno normalnemu endometriju. Prisotnost raka nakazujejo nekateri posredni znaki, kot sta zadebelitev endometrija in nepravilnost votline maternice. Lažje je ugotavljanje večjih tumorjev, ki povzročajo večanje votline maternice (41).

Z uporabo kontrastnih sredstev se poveča kontrast med tumorjem in normalnim endometrijem, tekočino in celičnim drobircem v votlini maternice (42).

Najpomembnejši znaki invazije miometrija so prekinitev in nepravilnost področja med endometrijem in miometrijem ter prisotnost signalov jakosti tumorja v miometriju. Zanesljivost MR pri določanju globine invazije miometrija je 75–87%. Z MR lahko dokaj zanesljivo ugotovimo širjenje raka v vrat maternice, nožnico, mehur in rektum. Preiskava omogoča tudi ugotavljanje povečanih retroperitonealnih bezgavk, vendar ne razlikuje med neoplastičnimi in hiperplastičnimi procesi. Zanesljivost MR pri določanju stadija raka endometrija je 82–92% (43, 44). Čeprav se stadij raka endometrija praviloma določa kirurško, uporabljamo MR predvsem pri bolnicah, ki niso primerne za kirurški staging, tistih, pri katerih lahko obsežnost tumorja vpliva na kirurški poseg, in tistih, ki jih zaradi kakršnegakoli razloga ne moremo drugače pregledati. Z MR lahko prikažemo tudi ponovitev raka endometrija v medenici.

Tumorski označevalci

Polovica bolnic z rakom endometrija ima povišane vrednosti CA 125, CA 19-9 ali bazičnega fetoproteina (BFP) v serumu. Pri manjšem deležu bolnic zasledimo povišane CA 15-3, CEA, laktatno dehidrogenazo in inozinsko kisloto pirofosforilazo (45). Duk in sodelavci so ugotovili povišane vrednosti CA 125 pri 25% bolnic z rakom endometrija. V stadiju III je imelo povišane vrednosti CA 125 55%, v stadiju IV pa 86% bolnic (46). Povišane vrednosti CA 125 pred operacijo nakazujejo razširjenost tumorja izven maternice (47). Ne smemo pozabiti, da je CA 125 povišan tudi pri adenokarcinomu jajčnikov, sarkomu maternice, neginekoloških malignomih, adenomiozi, endometriozii, leiomiomih in benignih tumorjih jajčnikov.

Receptorji steroidnih hormonov

Estrogeni (E) uravnavajo sintezo estrogenskih (ER), kakor tudi progesteronskih (PR) receptorjev. Enako velja za progesteron (P). Ker se v normalnem menstrualnem ciklusu vrednosti obeh hormonov spreminjajo, se spreminjajo tudi koncentracije obeh vrst receptorjev.

Normalni endometriji

Po odluščenju nekrotičnega endometrija z menstruacijo se prične pod vplivom E iz foliklov intenzivna sinteza DNA in delitev celic bazalne plasti endometrija. Po ovulaciji se tvori v rumenem telescu večja količina P, ki zavira sintezo DNA in tudi sintezo ER v epitelnih celicah endometrija (48). Receptorji steroidnih hormonov se nahajajo tudi v stromi endometrija (49).

V normalnem menstrualnem ciklusu E pospešijo sintezo PR, progesteron pa zavira sintezo ER. Zato se vrednosti ER in PR v ciklusu spreminjajo. Najvišje koncentracije topljivih ER zasledimo v pozni proliferativni fazi, nakar v fazi sekrecije padejo na nižje vrednosti (50). Jedrni (tesno vezani) ER porastejo v zgodnji in pozni proliferativni fazi, nakar se znižajo (51). Topljivi PR dosežejo najvišje koncentracije v pozni proliferativni fazi, jedrni PR pa v zgodnji sekretorni fazi (52, 53).

Hiperplazija endometrija

Imunohistokemične raziskave so pokazale, da so PR povišani le v primeru hiperplazije brez celičnih atipij. Pri hiperplaziji s celičnimi atipijami so vrednosti PR nizke (54).

Rak endometrija

Prisotnost ER in PR je v sorazmerju s stadijem in diferenciacijo raka endometrija (55). Prisotnost obeh vrst receptorjev pomeni, da je mehanizem odzivanja na hormone ohranjen in nakazuje boljši odgovor na zdravljenje s hormoni (56). Obe vrsti receptorjev sta prisotni v G1-tumorjih v okoli 69%, G2-tumorjih 54% in G3-tumorjih v 12%. Nekateri celo priporočajo delitev rakov endometrija v dve skupini: prva obsega hormonsko občutljive, bolj diferencirane in manj agresivne tumorje, druga pa slabše diferencirane in hormonsko neodvisne tumorje. Bolnice s slednjo vrsto tumorjev naj bi zdravili agresivneje (57).

Različna področja raka vsebujejo različne količine receptorjev. Pojav imenujemo intratumorska variacija in obsega makroheterogenost, ki jo ugotovimo z biokemičnimi metodami, in mikroheterogenost, ki jo ugotovimo z imunohistokemičnimi metodami. Medtem ko makroheterogenost vpliva na

napoved poteka bolezni, tega za mikroheterogenost ne moremo trditi (58, 59).

Prisotnost ER in PR napoveduje podaljšano preživetje bolnic z rakom endometrija (60). Še zanesljivejša je napoved na osnovi prisotnosti PR (61). Triletno preživetje bolnic z rakom endometrija, ki so imele koncentracijo PR nad 100 fmol/mg, je bilo 93 %, tistih z nižjo koncentracijo pa le 36 % (62). Palmer in sodelavci postavljajo za pogoj daljšega preživetja koncentracijo ER nad 70 in PR nad 30 fmol/mg proteinov (63). Koncentracija PR je zelo pomemben napovedni dejavnik poteka bolezni in naj bi jo, skupaj s koncentracijo ER, upoštevali pred izbiro adjuvantnega zdravljenja (64).

Izkazalo se je, da stanje ER nima napovedne vrednosti za odziv na hormonsko zdravljenje. Drugače je s stanjem PR, ki je zelo pomemben pokazatelj odziva na zdravljenje z gestageni (65). Okoli 91 % PR-pozitivnih tumorjev reagira na zdravljenje z gestageni. Zanimivo je, da na tovrstno zdravljenje reagira tudi okoli 13 % PR-negativnih tumorjev, kar vsekakor moramo upoštevati pri zdravljenju te skupine bolnic. Morda je vzrok temu pojavu zaviranje receptorjev ali drug pojav, ki onemogoča njihovo prepoznavanje.

Stanje PR je pomemben napovedni dejavnik poteka bolezni. Tumorji z izraženimi PR dobro reagirajo na zdravljenje z gestageni, vendar to velja tudi za nekatere PR-negativne tumorje, zato zaenkrat samo na osnovi PR ne moremo izbirati bolnic za adjuvantno hormonsko zdravljenje.

Analiza ploidijske DNA

Pretočna citometrija omogoča merjenje vsebnosti DNA v malignih celicah. Na splošno imajo diploidni tumorji boljše napoved poteka bolezni kot nediploidni (66). Natančna razmejitev med diploidnimi in aneuploidnimi histogrami je težka. Lindahl in sodelavci so definirali kot nenormalno tisto količino DNA, ki se za dva standardna odklona razlikuje od srednje vrednosti (67). Nekateri avtorji ne razlikujejo med tetraploidnimi in aneuploidnimi stanji in jih prikazujejo kot nediploidna. Drugi upoštevajo le aneuploidna stanja. Ne glede na omenjene razlike je večina prišla do zaključka, da se aneuploidni

ja pojavlja v okoli 30 % rakov in da je praviloma ni v normalnem endometriju.

Bolnice z nediploidnimi tumorji imajo 16,4-krat večje relativno tveganje ponovitve kot tiste z diploidnimi tumorji (68). Pri bolnicah z diploidnimi tumorji je ponovitev nastopila v 8 % in prav toliko jih je umrlo. V skupini z aneuploidnimi tumorji je ponovitev nastopila v 35 %, umrlo pa je 41 % bolnic (69). Isti avtor je tudi ugotovil, da se delež aneuploidije veča z višanjem stadija, izgubo diferenciacije in večanjem globine invazije raka v miometrij. Aneuploidnih je okoli 11 % G1-tumorjev, 14 % G2-tumorjev, 43 % G3-tumorjev in okoli 85 % papilarnih seroznih karcinomov (70).

Analiza ploidijske DNA je objektivna in ponovljiva metoda ugotavljanja biološke agresivnosti raka endometrija. Omogoča odkrivanje bolnic z visokim tveganjem neugodnega poteka bolezni in s tem postaja pomemben dejavnik načrtovanja zdravljenja. Na osnovi bioptičnega materiala je možna tudi predoperativna analiza ploidijske DNA (71).

Onkogeni

Raziskave, ki skušajo pojasniti vlogo onkogenov pri raku endometrija, so redke in temeljijo na omejenem številu primerov. Z imunohistokemičnimi metodami so ugotovili povečano izražanje onkogene *p21ras* v tkivih raka endometrija (72). Tega onkogene ni v normalnem endometriju in tudi ne v tkivu žlezne hiperplazije brez atipije. V tkivu žlezne hiperplazije z atipijo je prisoten v 25 %, G1-adenokarcinomih v 18 % in adenokarcinomih G2 ter G3 v 95 % (73).

V primeru seroznega papilarnega adenokarcinoma poročajo o amplifikaciji gena *c-myc* (74). Zhang in sodelavci opisujejo preureditev gena *erbB-1/EGFr* brez amplifikacije (75).

Zaenkrat ne moremo odgovoriti na vprašanje, ali so onkogeni vpleteni v neoplastično spremembo endometrija. Prisotnost pomnoženega gena *ras* in njegovih produktov v malignem tkivu endometrija morda nakazuje pozitiven odgovor na to vprašanje.

Imunohistokemične metode

Z njimi si pomagamo, kadar imamo težave z uvrščanjem nediferenciranih tumorjev.

Z monoklonskimi protitelesi proti pankarcinomskim antigenom, kot sta polimorfni epitelni mucin (PEM) in epitelij specifični antigen (ESA), lahko ugotovimo epitelno poreklo malignomov. Z ugotavljanjem filamentov lahko razlikujemo med malignimi mezodermalnimi tumorji maternice in nediferenciranimi karcinomi. Leiomiosarkomi so navadno keratin negativni ter vimentin in dezmin pozitivni. Karcinomi so najpogostejše keratin pozitivni ter vimentin in dezmin negativni. Izjeme so redke.

Čprav je imunohistokemija bistveno pripomogla k našemu razumevanju biologije tumorjev ženskega genitalnega trakta, je njena vloga v vsakdanji uporabi še vedno omejena. Uporabljamo jo predvsem za določanje narave redkih tumorjev.

ZAKLJUČEK

Poznavanje najpogostejših simptomov raka endometrija in zanesljivosti preiskovalnih metod je osnovni pogoj zgodnjega odkrivanja

te bolezni. Vsaka krvavitev po menopavzi je sumljiva za raka. Klinični pregled ni zanesljiva metoda odkrivanja raka endometrija. Citološke metode v prepoznavanju bolezni niso dovolj zanesljive. Frakcionirana abrazijska ostaja zlati standard odkrivanja raka endometrija. Ugotovitev in oceno razširjenosti bolezni nam olajšajo UZ, histeroskopija, CT in MR. Tumorski označevalci niso specifični za rak endometrija. Povišani so v napredovali bolezni. Določanje receptorjev steroidnih hormonov omogoča natančnejšo oceno odziva na hormonsko zdravljenje. Vsebnost DNA v tumorju je pomemben napovedni dejavnik poteka bolezni. Vloga onkogenov v razvoju raka endometrija še ni povsem pojasnjena. Imunohistokemične metode omogočajo razlikovanje med nekaterimi vrstami redkih tumorjev.

ZAHVALA

Avtor se zahvaljuje prevajalki Marijani Gajšek Marchetti za pomoč pri obdelavi rokopisa.

LITERATURA

1. Malkasian GD Jr, Annegers JF, Fountain KS. Carcinoma of the endometrium: stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 872-88.
2. Frasc AP. Osnovni principi v onkologiji. In: Frasc AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani; 1994. p. 49-51.
3. Koss LG, Durfee GR. *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. London: Pitman; 1961. p. 327-8.
4. Gusberg SB. Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G, eds. *Female genital cancer*. New York: Churchill; 1988. p. 337-60.
5. Schneider ML. Die Lokalisation der Endometriumhyperplasien und ihre Kernmorphologie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986; 46: 381-7.
6. Lahousen M, Pickel H, Schneeweis WD, Schreithofer H, Tscherne K. Ambulante Frühdiagnose des Endometriumkarzinoms. *Gynäk Rundsch* 1983; 23: 139-43.
7. Iversen OE, Segadal E. The value of endometrial cytology. A comparative study of the Gravlee jet-washer, Isaacs cell sampler, and Endoscann versus curettage in 600 patients. *Obstet Gynecol* 1985; 40: 14-20.
8. Vuopala S, Kaupila A, Mikkonen M, Stenbäck F. Screening of asymptomatic postmenopausal women for gynecological malignomas, with special reference to endometrial sampling methods. *Arch Gynecol* 1982; 231: 119-27.
9. Baltzer J, Lohe KJ. Pathologie, Diagnostik und Behandlung des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, eds. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme; 1988. p. 3-9.
10. Kovačić J. Rana dijagnostika zločudnih tumorja i njezine mogućnosti. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed; 1989. p. 127-34.
11. Dallenbach-Hellweg G. *Histopathology of the endometrium*. Berlin: Springer; 1987. p. 86-92.
12. Chambers CB, Unis JS. Ultrasonographic evidence of uterine malignancy in the postmenopausal uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1194-9.
13. Degenhardt F, Böhmer S, Mesroglu M. Vaginosonographische Endometriumbeurteilung als Möglichkeit zur Erkennung von Korpuskarzinomen. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 245: 572-3.
14. Fleischer AC, Kalemari GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 271-7.
15. Klug PW, Leitner G. Gegenüberstellung vaginalsonographischer und histologischer Befunde am Endometrium. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 797-802.

16. Osmers R, Völksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? *Lancet* 1990; 335: 1569-71.
17. Schurz B, Eppel W, Egarter C, et al. Vaginosonographie in der Gynäkologie. *Ultraschall* 1989; 10: 90-7.
18. Kuhn W. Die sonographische Vorsorge zur Entdeckung gynäkologischer Neoplasien im vorklinischen Stadium. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 250: 77-8.
19. Osmers R, Völksen M, Kuhn W. Vaginosonographisch gemessene Endometriumdicke und deren histologisches Korrelat bei Postmenopausenblutungen. *Ultraschall Klin Prax* 1990; 5: 8-11.
20. Merz E. *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme, 1988: 78-85.
21. Fleischer AC, Dudley BS, Entman SS, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: sonographic assessment. *Radiology* 1987; 162: 307-10.
22. Thorvinger B, Gudmundsson T, Horvath G, et al. Staging in local endometrial carcinoma: assessment of magnetic resonance and ultrasound examinations. *Acta Radiologica* 1989; 30: 25-9.
23. Bernaschek G. Die endosonographische Diagnostik bei Uterusmalignomen. *Ultraschall* 1987; 8: 160-5.
24. Rosenberg P, Hakaussou OM. Intrauterine ultrasonography and endometrial cancer. *Lancet* 1989; 1: 842-3.
25. Altintas A, Cosar E, Vardar MA, Demir C, Tuncer I. Intraoperative assessment of depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaec Oncol* 1999; 20:329-31.
26. Arko D, Takač I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 639-43.
27. Becker H, Hötzing H. Die Hysterosonographie und ihre Bedeutung in der Diagnostik des Endometriumkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986; 46: 693-6.
28. Kupesic S, Kurjak A. Doppler assessment of endometrial carcinoma. In: Kurjak A, Kupesic S. *An atlas of transvaginal Doppler*. 2nd edition. Carnforth: Parthenon Publishing Group Limited, 2000: 171-8.
29. Hötzing H, Becker H, Becker V. Intrauterine Ultraschalltomographie (IUT): Vergleich mit makroskopischen Präparateschnitten. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984; 44: 219-24.
30. Bernaschek G, Tatra G, Janisch H. Die rektale Sonographie - eine Erweiterung der Rezidivdiagnostik zervikaler Neoplasien. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984; 44: 495-7.
31. Gordon AN, Fleischer AC, Dudley BS, et al. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989; 34: 175-9.
32. Mencaglia L, Tantini C, Colafranceschi M, Taddei G, Scarselli G. Hysteroscopic evaluation of precancerous endometrial lesions. In: Van der Pas H, van Herendael F, van Lith D, Keith L, eds. *Hysteroscopy*. Boston: MTP Press, 1983: 45-9.
33. Neis KJ, Bitsch M, Hepp H. Die ambulante Hysteroscopie und bioptische Abklärung der Postmenopausenblutung - eine Alternative zur konventionellen Abrasio. *Arch Gynecol Obstet* 1985; 238: 11-3.
34. Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 16-20.
35. Sugimoto O. Hysteroscopic diagnosis of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 105-13.
36. Johnson JE. Hystero-graphy and diagnostic curettage in carcinoma of the uterine body. *Acta Radiol* 1973; 1: 326-9.
37. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A, Kainz C. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? *Cancer* 2000; 88: 139-43.
38. Rainer S. Klinička ginekološka patomorfologija. In: Kurjak A, ed. *Ginekologija i perinatologija*. Zagreb: Naprijed, 1989: 213-40.
39. Stržinar V. Rak materničnega telesa. In: Fras AP, ed. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani, 1994: 300-4.
40. Dore R, Moro G, D'Andrea F, La Fianza A, Franchi M, Bolis PF. CT evaluation of myometrium invasion in endometrial carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 282-9.
41. Hricak H, Stern JL, Fisher MR, et al. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 297-305.
42. Hricak H, Hamm B, Wolf KJ. Use of Gd-DTPA in MR imaging of the female pelvis. In: Bydder G, Felix R, Bucheler E, Drayer BP, Niendorf HP, Takahashi M, Wolf KJ, eds. *Contrast media in MRI*. Berlin: Medicom; 1990. p. 351-6.
43. Chen SS, Rumanick WM, Spiegel G. Magnetic resonance imaging in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 274-7.
44. Javitt MC, Stein HL, Lovecchio JL. MRI in staging of endometrial and cervical carcinoma. *Magn Reson Imaging* 1987; 5: 83-92.
45. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, et al. Multiple serum markers in patients with endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 208-12.
46. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, Henk WA, Bruijn D. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1097-102.
47. Pastner B, Mann WJ, Cohen H, Loesch M. Predictive value of preoperative CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 399-402.
48. Clark JH, Peck EJ Jr. *Female sex steroids: receptors and function*. Berlin: Springer; 1979. p. 35-8.

49. Press MF, Greene GL. Methods in laboratory investigation: an immunocytochemical method for demonstrating oestrogen receptor in human uterus using monoclonal antibodies to human estrophilin. *Lab Invest* 1984; 50: 480-6.
50. Bayard F, Damilano S, Robel P, Baulieu EE. Cytoplasmic and nuclear oestradiol and progesterone receptors in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 635-48.
51. Soutter WP, Hamilton K, Leake RE. High affinity binding of oestradiol 17- β in the nuclei of human endometrial cells. *J Steroid Biochem* 1979; 10: 529-34.
52. Levy C, Robel P, Gautray JP, et al. Estradiol and progesterone receptors in human endometrium: normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 646-51.
53. Robel P, Mortel R, Baulieu EE. Estradiol and progesterone receptor in human endometrium. In: LitwackG, ed. *Biochemical actions of hormones*, vol. 8. New York: Academic Press; 1981. p. 493-514.
54. Bergeron C, Ferenczy A, Shymala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest* 1988; 58: 338-45.
55. Billiet G, De Hertogh R, Bonte J, Ide P, Vlaemynck G. Estrogen receptors in human uterine adenocarcinoma: correlation with tissue differentiation, vaginal karyopyknotic index, and effect of progestogen or anti-estrogen treatment. *Gynecol Oncol* 1982; 14: 33-9.
56. Castagnetta L, Lo Casto M, Mercadante T, Polito L, Cowan S, Leake RE. Intra-tumoural variation of oestrogen receptor status in endometrial cancer. *Br J Cancer* 1983; 47: 261-7.
57. Deligdisch L, Holinka CF. Endometrial carcinoma: two diseases? *Cancer Detect Prevent* 1987; 10: 237-46.
58. Castagnetta L, Lo Casto M, Granata OM, Calabro M, Ciacchio M, Leake RE. Soluble and nuclear oestrogen receptor status of advanced endometrial cancer in relation to subsequent clinical prognosis. *Br J Cancer* 1987; 55: 543-6.
59. Zaino RJ, Clarke CL, Mortel R, Satyaswaroop PG. Heterogeneity of progesterone receptor distribution in human endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res* 1988; 48: 1889-95.
60. Borazjani G, Twigg LB, Leung BS, Prem KA, Adcock LL, Carson LF. Prognostic significance of steroid receptors measured in primary, metastatic and recurrent endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1253-7.
61. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, Young PC, Kimes TM, Ehrlich CE. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1385-91.
62. Ingram SS, Rosenman J, Heath R, Morgan TM, Moore D, Varia M. The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Physics* 1989; 17: 21-7.
63. Palmer DC, Muri IM, Alexander AI, et al. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 388-93.
64. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer: a review of the literature. *Acta Oncologica* 1989; 28: 561-6.
65. Ehrlich CE, Young PCM, Clearly RE. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: therapeutic implications. *Am J Obstet Gynaecol* 1981; 141: 539-46.
66. Friedlander M, Hedley DW, Taylor IW. Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumors. *J Clin Pathol* 1984; 37: 961-74.
67. Lindahl B, Alm P, Killander D, Langström E, Trope C. Flow-cytometric DNA analysis of normal and cancerous human endometrium and cytological - histopathological correlations. *Anticancer Res* 1987; 7: 781-9.
68. Lindahl B, Alm P, Fernö M, et al. Prognostic value of steroid receptor concentration and flow-cytometrical DNA measurements in stage I-II endometrial carcinoma. *Acta Oncol* 1989; 28: 595-9.
69. Iversen OE, Utaaker E, Skaarland E. DNA ploidy and steroid receptors as predictors of disease course in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 531-7.
70. Rosenberg P, Wingren S, Simonsen E, Stal O, Risberg B, Nordenskjöld B. Flow-cytometric measurements of DNA index and S-phase on paraffin-embedded early-stage endometrial cancer: an important prognostic indicator. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 50-4.
71. Susini T, Rapi S, Massi D, Savino L, Amunni G, Taddei GL, Massi G. Preoperative evaluation of tumor ploidy in endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1005-12.
72. Agnantis NJ, Spandidos DA, Mahera B, et al. Immunohistochemical study of a *ras* oncogene expression in endometrial and cervical human lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9: 360-5.
73. Long CA, O'Brien TJ, Sanders MM, Bard DS, Quirk JG Jr. *Ras* oncogene is expressed in adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1512-6.
74. Sasano H, Comerford J, Wilkinson DS, Schwartz A, Garrett CT. Serous papillary adenocarcinoma of the endometrium: analysis of proto-oncogene amplification, flow cytometry, estrogen and progesterone receptors, and immunohistochemistry. *Cancer* 1990; 65: 1545-51.
75. Zhang X, Silva E, Gershenson D, Hung MC. Amplification and rearrangement of c-erb B proto-oncogenes in cancer of human female genital tract. *Oncogene* 1989; 4: 985-9.