

Rak telesa maternice – ultrazvočna preiskava pri raku endometrija

Endometrial cancer and ultrasound

Maja Krajec

Izveček

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak. Natančna predoperativna diagnostika bolezni je zelo pomembna. Histološki izvid biopsije endometrija in uporaba transvaginalnega ultrazvoka (TVUZ) sta pogosto ključni predoperativni preiskavi za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja.

Ključne besede: rak endometrija, transvaginalni ultrazvok (TVUZ), predoperativna diagnostika, IETA tipične značilnosti ultrazvočnega videza, ocena tveganja

1 Uvod

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu z naraščajočo incidenco. Večino bolnic odkrijemo v zgodnji fazi bolezni, 5-letno preživetje s stadijem IA je > 90 %.

Bolnice z rakom endometrija visokega tveganja imajo večjo možnost za ponovitev bolezni, metastaze v bezgavkah in oddaljenih organih. Najpomembnejši napovedni dejavnik pri raku endometrija je zasevanje v področne bezgavke. Histološki dejavniki, kot so globina prodiranja v miometrij, stopnja diferenciacije (gradus), razrast v limfo-vaskularni prostor in v stromo materničnega vratu povečujejo tveganje za zasevanje bolezni v bezgavke.

Neinvazivne slikovne diagnostične metode se uporabljajo z namenom ocene stopnje lokalne razširjenosti bolezni v področnih bezgavkah in za odkrivanje oddaljenih zasevkov. TVUZ je najpogostejša in prva uporabljena slikovno diagnostična metoda pri obravnavi bolnic z rakom endometrija.

2 Ultrazvočna preiskava

Histološki izvid vzorca biopsije endometrija in predoperativna slikovna diagnostika sta ključni pri načrtovanju zdravljenja. Velikosti tumorja, globine prodiranja tumorja v miometrij in prizadetosti strome materničnega vratu ni mogoče določiti s kliničnim pregledom. Predoperativna histološka analiza prinaša določeno stopnjo negotovosti, saj je lahko histološka stopnja diferenciacije po odstranitvi maternice višja ali nižja kot pred operacijo.

Po evropskih priporočilih ESGO/ESMO/ESTRO združenj mora imeti vsaka bolnica pred začetkom zdravljenja opravljen ginekološki pregled, pregled male medenice, TVUZ ali transrektalni UZ ter histološko potrjen rak endometrija (tip tumorja in stopnja diferenciacije). Z uporabo TVUZ in magnetne resonance (MR) se je izboljšala predoperativna stopnja odkrivanja bolnic z visokim tveganjem, ki bodo potrebovale obsežnejše operativno zdravljenje, vključno s pelvično in para-aortno limfadenektomijo.

Leta 2010 je bil po mednarodnih kriterijih za analizo endometrijskega tumorja (*ang. International Endometrial Tumor Analysis, IETA*) sprejet sklep o uporabi UZ morfoloških karakteristik za pravilno vrednotenje sprememb na sluznici maternice.

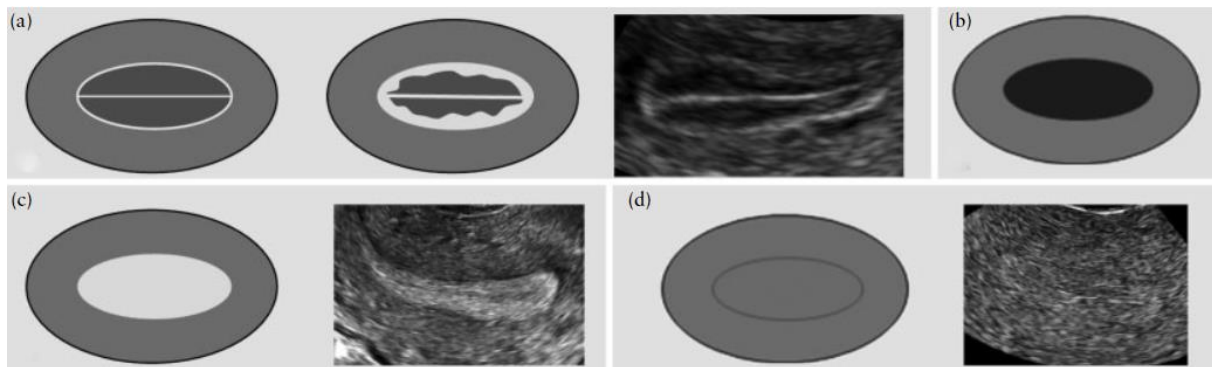
2.1 Kvalitativna ocena sprememb endometrija po IETA terminologiji

Vrednotenje sprememb sluznice maternice vključuje oceno ehogenosti, srednje linije endometrija in endometrijsko-miometrijske povezave.

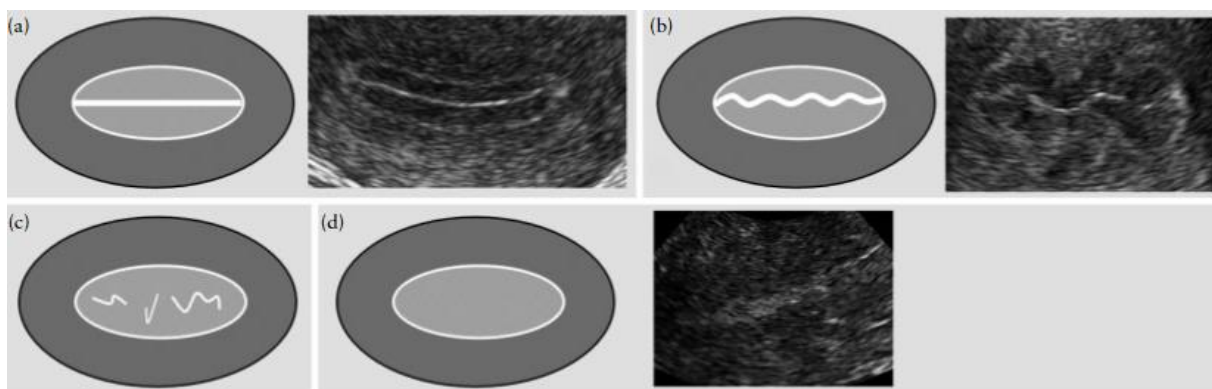
Ehogenost endometrija je ocenjena kot hiperehogena, izoehogena ali hipoehogena glede na običajno ehogenost miometrija. Homogen endometrij je simetričen. Izgled se značilno spreminja skozi menstruacijski cikel. V obdobju menopavze je značilna enoslojna linija. Nehomogen endometrij je heterogenih odbojev, asimetričen ali cističen.

Srednja linija endometrija je lahko linearna, nelinearna, neenakomerna ali nedefinirana.

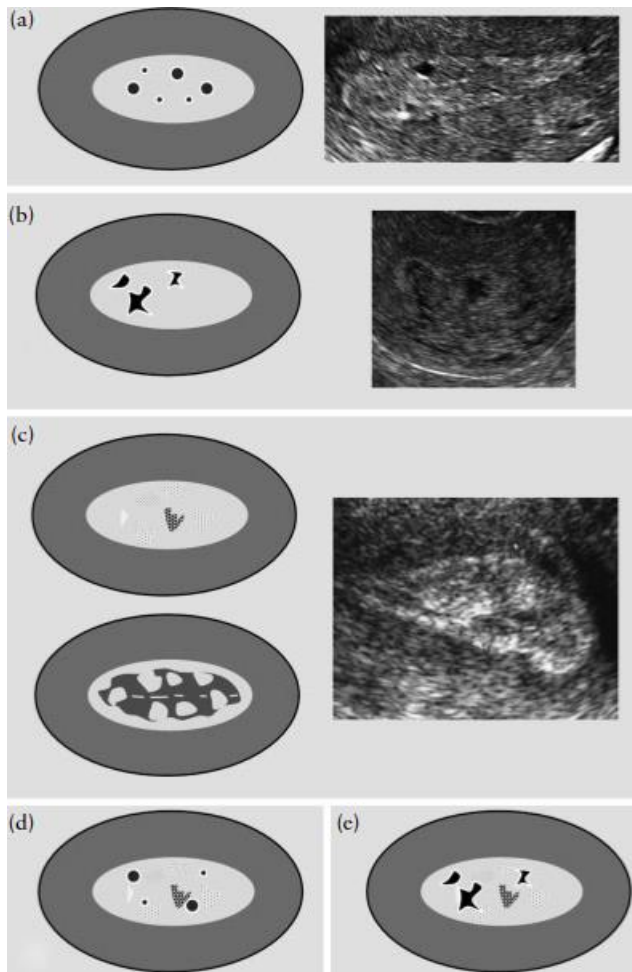
Endometrijsko-miometrijska (*ang. endometrial-myometrial junction – EMJ*) povezava je lahko razločna, nerazločna, prekinjena ali nedefinirana.



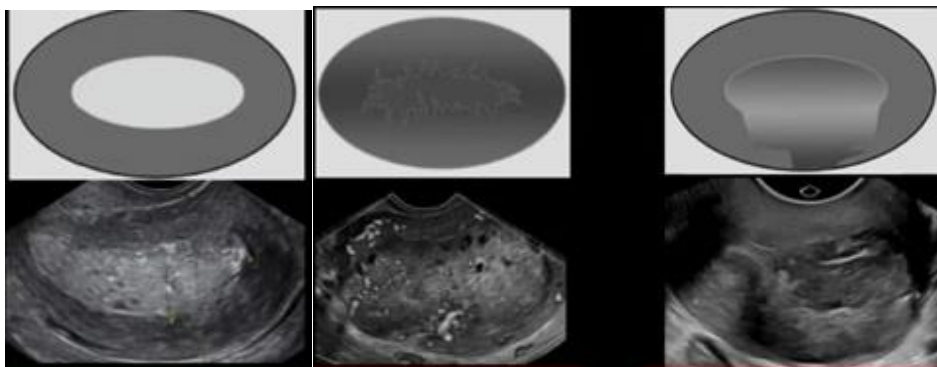
Slika 1. Homogen endometrij: troslojen (a), hipoehogen (b), hiperehogen (c) in izoehogen (d).



Slika 2. Srednja linija endometrija: linearna (a), nelinearna (b), neenakomerna (c) in nedefinirana (d).



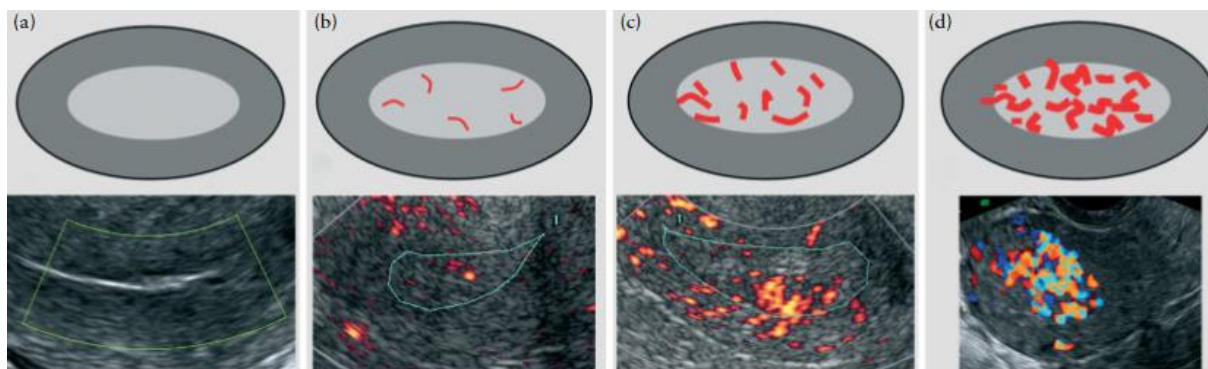
Slika 3. Nehomogen endometrij: homogen s pravilnimi cističnimi področji (a), homogen z nepravilnimi cističnimi področji (b), heterogen brez cističnih področjih (c), heterogen s pravilnimi cističnimi področji (d) in heterogen z nepravilnimi cističnimi področji (e).



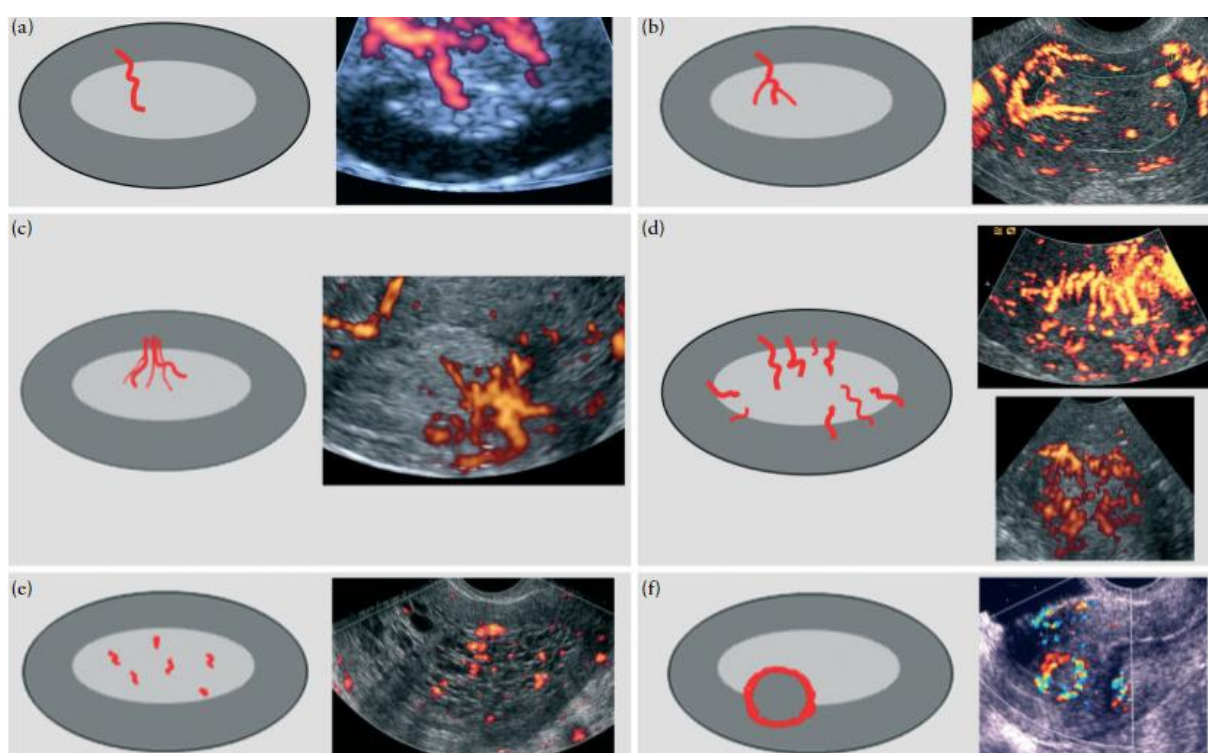
Slika 4. EMJ: razločna, nerazločna, prekinjena/nedefinirana

2.2 Ocena prekrvavitve – barvna lestvica po IOTA terminologiji

Ocena prekrvavitve endometrija se uporablja z barvno lestvico po terminologiji mednarodne skupine IOTA (ang. International Ovarian Tumor Analysis). Gre za subjektivno semi-kvantitativno oceno žilnega pretoka endometrija. Žilni vzorec se opisuje glede na prisotnost/odsotnost glavnega žilja ali drugih specifičnih vzorcev (slika 5).



Slika 5. Ocena prekrvavitve endometrija: barvna ocena 1 (a), barvna ocena 2 (b), barvna ocena 3 (c), barvna ocena 4 (d).



Slika 6. Žilni vzorec: enojna, dominantna žila (a), razvejana (b), multiplo žilje s fokalnim izvorom (c), z multifokalnim izvorom (d), razpršeni vzorec (e) in krožni pretok (f).

3 Zanesljivost ultrazvočne preiskave pri raku endometrija

Predoperativna ocena prognostičnih dejavnikov na podlagi histološke ocene in TVUZ preiskava pripomorejo k pravilnejši klinični oceni stadija bolezni in uvrstitvev bolnic v skupino s specifičnim tveganjem, kar vpliva na načrtovanje obsežnosti in izbiro tehnike kirurškega zdravljenja, odločitev o odstranitvi bezgavk (varovalne bezgavke, popolna limfadenektomija). Pri bolnicah v zgodnjem stadiju bolezni razširjena limfadenektomija ni potrebna, saj je verjetnost zasevanja v bezgavke majhna. Posledično je manj kirurških zapletov kot sta limfedem in tvorba limfocist. Lokalna ocena razširjenosti tumorja in lokalno napredovanje bolezni v medenici z ekspertno TVUZ preiskavo ali z magnetno resonanco (MR) dosega natančnost rezultatov v 75–85 %, po

IETA4 študiji v 80 %. Jakopič Maček s sodelavci je objavila rezultate, kjer je bila občutljivost in specifičnost ultrazvočne ocene razrasta v miometriji in razrasta v cervikalno stromo, 76 %, 81 %, 54,5 % in 75 %.

Računalniška tomografija (CT) ali PET-CT imata v primeru napredovale bolezni le 29 % in 57 % občutljivost za odkrivanje lokalnega napredovanja bolezni v bezgavkah. Preiskavi ne moreta nadomestiti dokončne kirurške ocene stadija bolezni. Po podatkih iz študije IETA4 ima subjektivna ultrazvočna ocena globine prodiranja v miometriji občutljivost 64-70 % in specifičnost 80 %, ocena prizadetosti strome materničnega vratu pa ima občutljivost 51-94 % in specifičnost 50-91 %. Ugotovili so, da je velikost tumorja najbolj pomemben ultrazvočni napovedni podatek za ponovitev ali progres bolezni.

Z uporabo algoritma odstranitve varovalne bezgavke pri raku endometrija ima TVUZ preiskava pomembno vlogo pri prepoznavi bolnic s primarnim rakom materničnega vratu, dvojnimi tumorji in adhezijami. Je neodvisen napovedni dejavnik slabega izida bolezni – prepoznava ponovitve in progressa bolezni. Histološko ločimo več podtipov raka endometrija. Histološki izvid ima omejeno ponovljivost in ne vsebuje podatka o biologiji tumorja. Z uporabo molekularne klasifikacije TCGA (ang. The cancer genome atlas classification) ločimo štiri glavne molekularne markerje, ki identificirajo tveganje za Lynch sindrom in vplivajo na prilagoditev dokončnega dopolnilnega zdravljenja.

Poteka tudi zaključek študije Epstein s sodelavci IETA4, in sicer prospektivna multicentrična kohortna študija (N=1538) po 5 letih spremljanja bolnic z rakom endometrija, katere cilj je razviti model za napovedovanje ponovitve/napredovanja bolezni, ki bo temeljil na ultrazvočnih in demografskih spremenljivkah v kombinaciji z oceno tveganja po ESGO lestvici.

4 Ultrazvočne značilnosti pri bolnicah z rakom endometrija

Leta 2018 so bili objavljeni rezultati prospektivne multicentrične študije IETA, kjer so bile definirane ultrazvočne značilnosti raka endometrija glede na histološki tip tumorja, gradus in stadij bolezni. V skupino so bili vključeni epiteljski maligni tumorji (endometrioidni, mucinozni, serozni, svetlocelični, mešanocelični, nediferencirani) in mešani epiteljski tumorji ter karcinosarkomi.

Bolnice so bile razvrščene v dve skupini. Bolnice s stadijem IA, G1 in G2 sodijo v skupino z nizkim tveganjem. Bolnice s stadijem IA G3 ali z ne-endometrioidnim podtipom, s stadijem \geq IB G1 ali G2 in s stadijem \geq IB G3 ali ne-endometrioidni podtip sodijo v skupino z visokim tveganjem. Pri endometrioidnih tumorjih je bila ugotovljena jasna razlika med G1, G2 in G3 endometrioidnimi tumorji. Z višjo stopnjo diferenciacije (gradusom) in stadijem so bili tumorji značilno večji, endometrijsko-miometrijska povezava redkeje enakomerna, nehomogen endometriji z večjo prekrvavitvijo in multiplimi žiljem.

Ne-endometrioidni tumorji so bili na splošno večji od endometrioidnih, prekrvjenost podobna kot pri G3 endometrioidnih tumorjih, ehogenost pa podobna kot pri G1-2 endometrioidnem tumorju.

4 Zaključek

Histološki izvid biopsije endometrija in TVUZ sta pomembni predoperativni preiskavi za pravilno razvrščanje bolnic v določene skupine glede na tveganja in predstavljata temelj načrtovanja obsežnosti kirurškega zdravljenja. TVUZ ocena morfoloških lastnosti patologije maternične sluznice je pomembna na začetku preiskave, saj nudi ključne informacije za nadaljnje ocenjevanje razširjenosti bolezni. Pri TVUZ preiskavi je potrebno določiti velikost tumorja, oceniti lokalni obseg bolezni s podatkom o prodiranju v maternično steno in cervikalno stromo materničnega vratu, širjenjem v vezivno tkivo, prizadetost jajčnikov in bezgavk ter prisotnost razširjenosti bolezni v lokalne strukture (karcinoze). V primeru napredovale bolezni TVUZ omogoča izvedbo ultrazvočno vodene biopsije tumorja za določitev mesta primarnega ali sočasno prisotnost dveh tumorjev. Z napredovanjem molekularne diagnostike za izboljšanje predoperativne ocene tveganja bodo v prihodnosti potrebne nove metode in ustrezne primerjalne študije.

Literatura:

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12–39.
2. Frühauf F, Zikan M, Semeradova I, Dundr P, Nemejcova K, Dusek L, Cibula D, Fischerova D. The Diagnostic Accuracy of Ultrasound in Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Subjective Assessment versus Objective Techniques. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1318203.
3. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, Frühauf F, Lindqvist PG, Mascilini F, Fruscio R, Haak LA, Opolskiene G, Pascual MA, Alcazar JL, Chiappa V, Guerriero S, Carlson JW, Van Holsbeke C, Leone FPG, De Moor B, Bourne T, van Calster B, Installe A, Timmerman D, Verbakel JY, Van den Bosch T. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):818–28.
4. Travaglino A, Raffone A, Stradella C, Esposito R, Moretta P, Gallo C, Orlandi G, Insabato L, Zullo F. Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun;301(6):1355–63.
5. Verbakel JY, Mascilini F, Wynants L, Fischerova D, Testa AC, Franchi D, Frühauf F, Cibula D, Lindqvist PG, Fruscio R, Haak LA, Opolskiene G, Alcazar JL, Mais V, Carlson JW, Sladkevicius P, Timmerman D, Valentin L, Bosch TVD, Epstein E. Validation of ultrasound strategies to assess tumor extension and to predict high-risk endometrial cancer in women from the prospective IETA (International Endometrial Tumor Analysis)-4 cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jan;55(1):115–24.

6. Eriksson LSE, Nastic D, Lindqvist PG, Imboden S, Järnbert-Pettersson H, Carlson JW, Epstein E. Combination of Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial cancer (ProMisE) with sonographic and demographic characteristics in preoperative prediction of recurrence or progression of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Sep;58(3):457–68.
7. Jakopič Maček K, Krajec M, Verdenik I. Reliability of preoperative investigations in the treatment of endometrial cancer at the University Medical Centre Ljubljana. *ZdravVestn* [Internet]. 30Apr.2021 [cited 1Apr.2023];90(3-4):129–38. Available from: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/3044>