

Eva Drmota<sup>1</sup>, Nina Kovačević<sup>2</sup>, Sebastjan Merlo<sup>3</sup>

## Sodobni pristop k obravnavi bolnic z zgodnjim rakom materničnega telesa

*A Modern Approach to the Management of Patients with Early Uterine Cancer*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak materničnega telesa, kirurško zdravljenje, biopsija varovalne bezgavke, kemoterapija, radioterapija, ohranitev plodnosti

Rak materničnega telesa je s približno 350 primeri letno najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Povprečna starost bolnic ob postavitvi diagnoze je 63 let. Zaradi zgodnjega pojava simptomov, najpogosteje nenormalnih krvavitev iz nožnice, je velika večina diagnosticiranih zgodaj v poteku bolezni, kar nam omogoča pravočasno in uspešno zdravljenje ter petletno preživetje bolnic nad 95 %. Rak endometrija, ki predstavlja najpogostejši tip raka materničnega telesa, delimo na estrogensko odvisni in estrogensko neodvisni rak endometrija. Dokončna potrditev diagnoze je patohistološka. Zdravljenje je v prvi vrsti kirurško, obseg operativnega posega pa je določen glede na razširjenost bolezni. Kirurškemu zdravljenju je lahko dodano obsevanje, sistemsko zdravljenje ali kombinacija obojega. Čeprav je kirurgija prvi izbor zdravljenja, se pri ženskah, ki želijo ohraniti plodnost in izpolnjujejo določena merila, lahko odločimo za konzervativen pristop zdravljenja s progestini. Ko je zdravljenje končano, je pomembno natančno spremljanje bolnic, predvsem zaradi zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni, spremljanja kakovosti življenja in morebitnih stranskih učinkov sistemskega zdravljenja. Upoštevati je treba tudi genetski izvor raka endometrija, zato se priporoča histopatološko testiranje vseh vzorcev rakov endometrija in glede na povišano tveganje tudi nadaljnje genetsko svetovanje.

### ABSTRACT

KEY WORDS: uterine cancer, surgical treatment, sentinel node biopsy, chemotherapy, radiotherapy, fertility preservation

With about 350 cases per year, uterine cancer is the most common gynecological malignancy in Slovenia and the average age at diagnosis is 63 years old. The vast majority of patients are diagnosed early in the course of the disease, due to the early onset of symptoms (most commonly abnormal vaginal bleeding), which gives us a chance of successful

<sup>1</sup> Eva Drmota, dr. med., Bolnišnica za ženske bolezni in porodništvo Postojna, Prečna ulica 4, 6230 Postojna; eva.drmota@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. dr. Nina Kovačević, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

treatment and a five-year survival rate of over 95%. Most types of uterine cancer are endometrial cancers, which are divided into two groups, estrogen-dependent and estrogen-independent endometrial cancer. The final confirmation of the diagnosis is histological. Treatment is primarily surgical and the extent of removal is determined by the extent of the disease. Surgical treatment may be combined with radiation, systemic therapy, or a combination of both. For younger women who wish to maintain their fertility, conservative treatment with progestins may be indicated. It is important to observe patients after primary treatment, in order to detect a recurrence of the disease at an early stage, to monitor the quality of life, and to detect possible side effects of systemic treatment. The genetic origin of endometrial cancer should also be considered, so histopathological examination of all endometrial cancer specimens and further genetic counselling, if necessary, is recommended.

## UVOD

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi hitrega pojava simptomov in dobrih diagnostičnih možnosti je velika večina rakov materničnega telesa diagnosticirana zgodaj v poteku bolezni, kar omogoča dobre možnosti za zdravljenje in visoko preživetje po zdravljenju (1). V nadaljevanju strukturirano opisujemo epidemiološke značilnosti, klinično sliko, izvedbo diagnostike in zdravljenja ter sledenje bolnic.

## EPIDEMIOLOGIJA

Rak materničnega telesa v Sloveniji obsega 5% vseh rakov pri ženskah in je po pogostosti na petem mestu. Število novih primerov letno v obdobju med letoma 2013–2017 je bilo povprečno 305 (29,5/100.000 žensk), umrlo pa je 61 bolnic (5,9/100.000 žensk) (2). V svetovnem merilu je rak materničnega telesa na šestem mestu s 319.600 primeri letno (3). Več kot 90% primerov raka materničnega telesa se pojavi pri ženskah, starejših od 50 let. Povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 63 let. Približno 4% pa predstavljajo ženske, ki so mlajše od 40 let in imajo v velikem deležu še željo po ohranitvi plodnosti. Velika večina primerov raka materničnega telesa je diagnosticirana zgodaj v poteku bolezni (80% v stadiju I), s petletnim preživetjem nad 95% (4).

Če je bolezen lokalno napredovala ali so že prisotni oddaljeni zasevki, pa je petletno preživetje precej nižje, in sicer 68% pri lokalno napredovali bolezni in 17% pri bolezni z oddaljenimi zasevki (4). Skoraj vse bolnice z rakom materničnega telesa imajo rak endometrija (98%), preostala 2% predstavljajo sarkomi. Med rakom endometrija predstavlja 80% endometrioidni adenokarcinom, 6% adenokarcinom s ploščatocelično metaplazijo in 3,5% neopredeljen adenokarcinom. Druge histološke vrste se pojavljajo pri manj kot 1% bolnic. Med umrli opazamo sorazmerno večji delež bolnic z neendometrioidnimi adenokarcinomi, saj je narava teh tumorjev agresivnejša (1). Zaradi visoke pogostosti (98%) raka endometrija med preostalimi tipi rakov materničnega telesa se v nadaljevanju osredotočimo nanj.

## KLASIFIKACIJA

Rak endometrija, ki predstavlja približno 98% rakov materničnega telesa, lahko glede na klinično-patološke lastnosti razdelimo v dve skupini (1). Endometrijski raki tipa I imajo navadno ugoden potek. Večino tumorjev te skupine tvori endometrioidni karcinom; v to skupino sodi tudi mucinozni karcinom. Etiopatogeneza endometrijskega raka tipa I je povezana z dolgotrajno izpostavljenostjo estrogenom brez progeste-

ronske oz. progestagenske zavore. Nastanejo iz hiperplazije endometrija oz. endometrijske intraepitelijske neoplazije (angl. *endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN); v večini primerov so dobro diferencirani in jih običajno odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni (1). Večina dejavnikov tveganja je povezana z izpostavljenostjo estrogenom oz. razmerju med estrogeni in progesteronom. Dejavniki tveganja so: debelost, hormonsko nadomestno zdravljenje, sindrom policističnih jajčnikov, zgodnja menarha in pozna menopavza. Bolj ogrožene so tudi ženske, ki ne morejo zanositi ali niso nikoli rodile. Vsi estrogenski preparati zvišajo tveganje, medtem ko kombinirana hormonska zaščita (estrogeni v kombinaciji s progesteronom) zniža tveganje za obolevnost za rakom endometrija (5). Tamoksifen, ki se uspešno uporablja kot zdravilo pri raku dojk, povečuje tveganje za raka endometrija, a je njegov pozitiven učinek toliko večji, da se ga kljub temu še vedno uporablja. Potrebno pa je dosledno sledenje bolnic, ki to zdravilo prejemajo (6).

Endometrijski raki tipa II so agresivni tumorji, ki imajo slabšo prognozo kot tip I. V to skupino prištevamo serozni, svetlocelični, neuroendokrini, mešanocelični, nediferencirani in dediferencirani endometrijski karcinom ter karcinosarkom. Karcinomi tipa II niso povezani z delovanjem estrogenov; vzniknejo v atrofičnem endometriju in so po definiciji visoke stopnje malignosti oz. visokega gradusa (1). O dejavnih tveganja za karcinome tipa II ne vemo veliko, saj zaradi manjšega števila primerov ni ustreznih epidemioloških raziskav (5).

## KLINIČNA SLIKA

Najpogostejši in v 90 % prvi simptom pri raku endometrija predstavlja nenormalna krvavitev iz nožnice, vključno z nerednimi menstruacijami in s krvavitvami med menstruacijami ter pomenopavzna krvavitev (7). Bolnice z napredovalo boleznijo imajo

lahko neznatne simptome, ki spominjajo na rak jajčnika, in sicer bolečino v trebuhu, občutek napetosti, napihnjenost, hitro sitost in spremembe v delovanju sečil ali prebavil. Trenutne smernice ne navajajo nobenega rutinskega presejalnega testa za prepoznavo raka endometrija (7).

## POSTAVITEV DIAGNOZE

Pri anamnezi ne smemo pozabiti povprašati o pridruženih boleznih, družinski ogroženosti in o dejavnih tveganja za rak endometrija. Nato sledita ginekološki pregled in vaginalni UZ. Če je pri ženski v menopavzi debelina endometrija manj kot 5 mm, je verjetnost raka endometrija manj kot 1 % (8). Če je debelina endometrija 11 mm ali več, pa so tudi pri asimptomatskih ženskah potrebne dodatne diagnostične preiskave (8). UZ-merjenje debeline endometrija pri premenopavznih ženskah nima diagnostične vrednosti in ga ne izvajamo v sklopu diagnostike raka endometrija (7).

Dokončna postavitev diagnoze raka endometrija je patohistološka. Najinvasivejši postopek je razširitev materničnega vratu in kiretaža maternice. Pri tem postopku s Hegarjevimi dilatatorji razširimo maternični vrat in nato sprva z eno kireto odvezamo vzorec tkiva iz kanala materničnega vratu, z drugo kireto pa iz maternične votline. Druga metoda pridobitve vzorcev za histološko preiskavo je biopsija endometrija z aspiracijskim katetrom, ki jo izvedemo ambulantno. Je manj invazivna kot prej opisana metoda, preprostejša in ugodnejša ter najpomembneje, ne zahteva anestezije, saj ni potrebna razširitev materničnega vratu. Zlati standard v diagnostiki raka endometrija danes predstavlja histeroskopija, ki omogoča prikaz sumljivih sprememb in neposreden odvzem vzorcev pod nadzorom očesa. Z razvojem novih histeroskopskih sistemov z manjšim premerom lahko preiskavo opravljamo ambulantno in brez anestezije. Metoda je primerna tudi za odkrivanje benignih patologij,

kot so endometrijski polipi ali submukozni miomi, ki so prav tako lahko vzrok krvavitv iz maternice (1, 8).

Pri odvzemu citoloških brisov materničnega vratu najdemo maligne endometrijske celice v 25–50 %. Pri tej skupini bolnic je pričakovati globljo miometrijsko invazijo, slabšo diferenciacijo tumorjev in višje stadije bolezni ob postavitvi diagnoze (1).

Dodatne diagnostične preiskave izvajamo le pri sumu na lokalno razširjeno ali razsejano bolezen. CT, MRI in pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) služijo za oceno vraščanja raka v miometriji, maternični vrat, oceno zasevanja v bezgavke in prisotnost oddaljenih zasevkov (1).

## ZDRAVLJENJE

Standardno zdravljenje raka endometrija je kirurško; v zadnjih letih se vse bolj uveljavlja minimalno invazivna kirurgija (9). Obsevanje se najpogosteje uporablja kot dopolnilno zdravljenje pri srednje- in visokorizičnih rakih (10). V sklopu systemskega zdravljenja pa uporabljamo kemoterapijo in hormonsko terapijo (11).

## Kirurško zdravljenje

Sistem razvrščanja bolnic z rakom endometrija deli bolnice v tri skupine, in sicer na skupino z majhnim, s srednjim in z velikim tveganjem za ponovitev bolezni. Sistem temelji na kirurških in klinično-patoloških napovednih dejavnikih; nakazuje prognozo bolezni in določa indikacije za nadaljnje zdravljenje (4). Zasevanje v področne bezgavke je najpomembnejši napovedni dejavnik (12).

## Kirurško zdravljenje nizko- in srednjerizičnega raka endometrija

Standardni pristop k zdravljenju zgodnjih stadijev raka materničnega telesa (kar po klasifikaciji ginekoloških rakov mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (fr. *Federation Internationale de*

*Gynecologie et d'Obstetrique*, FIGO) ustreza stadijema IA in IIA) je kirurški, z odstranitvijo maternice, jajčnikov, jajcevodov in s pregledom varovalne bezgavke. Pristop je lahko klasičen z laparotomijo ali minimalno invaziven z laparoskopijo oz. robotsko asistiran (13).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo začeli minimalno invazivni kirurški pristop leta 2014, ko smo zaradi raka telesa maternice operirali 30 žensk, od tega dve bolnici (6 %) laparoskopsko. Delež laparoskopskih posegov se je z leti povečal. Leta 2019 smo operirali 45 žensk, 19 (42 %) laparoskopsko. Pri nizko- in srednjerizičnih rakih je poleg histerektomije z obojestransko salpingo-ooforektomijo zaželeno tudi biopsija varovalne bezgavke obojestransko. Sprva smo v maternični vrat na štirih mestih v globino 1–2 cm vbrizgali 4 ml nerazredčenega 1-odstotnega metilenskega modrila. Z leti smo tehniko nekoliko spremenili in začeli uporabljati zelenilo indocianin (angl. *indocyanine green*, ICG). ICG vbrizgamo v maternični vrat na dveh mestih (na tretji in deveti uri) površinsko, 1–3 mm pod sluznico. To omogoča odlično prerazporeditev zelenila v področje materničnih žil in limfatičnega povirja v parametrije in široki ligament (lat. *ligamentum latum*). S tem si prikažemo pelvično varovalno bezgavko, včasih tudi paraaortalno. Biopsijo varovalne bezgavke napravimo v izbranih primerih, ko na slikovnih preiskavah ni patološko spremenjenih bezgavk in ni suma za razsoj bolezni zunaj maternice. V treh primerih (15,7 %) je bila varovalna bezgavka pozitivna.

Varovalna bezgavka je prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke je reprezentativna za vse druge bezgavke v tem področju in histološko negativna varovalna bezgavka pomeni odsotnost zasevkov v drugih bezgavkah (9). Biopsija varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB) je vmesni korak med opustitvijo limfadenektomije

in radikalno limfadenektomijo. Od leta 2014 je uvrščena v smernice Nacionalne celovite mreže za raka (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) in od leta 2015 tudi v skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (angl. *European Society of Gynaecological Oncology, ESGO*), Evropskega združenja za onkologijo (angl. *European Society of Medical Oncology, ESMO*) ter Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (angl. *European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO*) (4). ICG apliciramo v maternični vrat, ki nato pri infrardeči svetlobi fluorescira in omogoča sledenje limfnih vodov do vstopa v varovalno bezgavko (9).

Po priporočilih ESGO-ESMO-ESTRO iz leta 2015 uvrščamo med nizko- in srednjerizičnega raka materničnega telesa stadija IA (invazija odsotna ali manjša od polovice debeline miometrija) in IB (invazija presega polovico debeline miometrija) s stopnjo diferenciacije G1 in G2 (po zadnji klasifikaciji FIGO), ne glede na novejšo, predvsem molekularne, razlike znotraj tipa I (4).

Po podatkih iz ameriškega registra raka (angl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER*) je stopnja tveganja za zasevanje v področne bezgavke v skupini bolnic z nizkim in s srednje tveganim rakom endometrija približno 1,4 % (14). Tveganje, ki bi upravičilo pelvično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih dosegati vsaj 3 %, zato se v večini primerov rutinska pelvična limfadenektomija v tej skupini bolnic ne priporoča (4).

### **Kirurško zdravljenje visokorizičnega raka endometrija**

Del kirurškega zdravljenja pri visokorizičnem raku endometrija sta tudi pelvična in paraaortna limfadenektomija do izstopišča ledvičnega žilja (4). V dveh retrospektivnih raziskavah je bilo opaženo, da je ob odstranitvi 10–12 pelvičnih bezgavk skupno preživetje bolnic daljše (15, 16). Pomembno je, da se zavedamo, da so paraaortne bezgav-

ke lahko pozitivne tudi ob negativnih pelvičnih bezgavkah. Zaradi tega se ob indicirani limfadenektomiji svetuje odstranitev pelvičnih in tudi paraaortnih bezgavk (1, 4).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani opravljamo paraaortno limfadenektomijo z odprtim (laparotomijskim) pristopom. Od leta 2016 smo pri visokorizičnem raku endometrija opravili 31 pelvičnih in paraaortnih limfadenektomij. Povprečno je bilo skupno odstranjenih 36 bezgavk, 16 pelvičnih in 20 paraaortnih. Pelvične bezgavke so bile pozitivne pri petih (16,1 %) bolnicah, pelvične in paraaortne pri dveh (6,4 %) bolnicah in samo paraaortne pri dveh (6,4 %) bolnicah.

### **Zdravljenje z radioterapijo**

Pooperativno obsevanje je lahko intrakavitarna brahioradioterapija (BRT), teleradioterapija (TRT) ali pa kombinacija obeh. Pri intrakavitarni BRT se v nožnico vstavi vaginalni obroček, ki se tesno prilega zgornji tretjini nožnice. Preventivno obsevamo epitelij zgornje tretjine nožnice, saj je tu najpogostejše mesto lokalne ponovitve. Pri obsevanju TRT so v obsevalno polje zajeti slepi konec nožnice in zgornji 3 cm nožnice s paravaginalnim tkivom, obturatorne bezgavke in bezgavke ob notranji, zunanji in skupni iliakalni arteriji. Če je prizadeta stroma materničnega vratu, obsevamo tudi presakralne bezgavke. Radikalno obsevanje se izvaja pri lokalni oz. lokalno-regionalni ponovitvi bolezni in takrat, ko operativno zdravljenje ni izvedljivo zaradi obsežnosti bolezni ali pri določenih pridruženih boleznih. Na podlagi dejavnikov tveganja so bolnice po kirurškem zdravljenju razdeljene v štiri skupine, in sicer v nizkorizično, srednjerizično, visoko-srednjerizično in visokorizično skupino (10). Verjetnost lokalno-regionalne ponovitve je pri bolnicah v nizkorizični skupini majhna (manj kot 3%), zato te bolnice ne potrebujejo dopolnilnega obsevanja (4, 17, 18). Večina bolnic v srednjerizični skupini potrebuje intrakavitarno

BRT. Te bolnice ogroža predvsem lokalna ponovitev bolezni v nožnici. Bolnice v visoko-srednjerizični skupini z opravljeno limfadenektomijo in negativnimi bezgavkami potrebujejo intrakavitarno BRT. Če limfadenektomija ni bila opravljena, potrebujejo dodatno TRT ob prisotni invaziji v limfne žile oz. BRT ob tumorju gradusa 3 brez invazije v limfne žile. S TRT-obsevanjem se zmanjša možnost ponovitve bolezni v bezgavkah in je priporočena za bolnice z višjim tveganjem. Pri bolnicah v visokorizični skupini pa je po operaciji večinoma dodano še obsevanje medenice in/ali sistemsko zdravljenje (4, 10).

### Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo uporabljamo večinoma kot dopolnilno pooperativno zdravljenje, predvsem pri bolnicah, ki so uvrščene v skupino z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Zdravljenje s hormonsko terapijo pride v poštev, če gre za primarno razsejano bolezen ali ob ponovitvi bolezni po končanem zdravljenju ter če so pozitivni hormonski receptorji (estrogenski in/ali progesteronski). Pri zdravljenju s kemoterapijo uporabljamo kombinacijo preparatov platine in taksanov. Bolnice običajno prejmejo 4–6 ciklov kombinacije paklitaksela in karboplatina. Zdravljenje lahko začnemo neposredno po končanem kirurškem zdravljenju in še pred dopolnilnim obsevanjem ali po končanem zdravljenju z dopolnilnim obsevanjem. Namen kemoterapije je preprečitev pojava oddaljenih zasevkov, namen obsevanja pa je zmanjšanje verjetnosti lokalne ponovitve bolezni (11, 19, 20).

### OHRANITEV PLODNOSTI

Približno 4 % bolnic z rakom endometrija je ob postavitvi diagnoze mlajših od 40 let in imajo željo po ohranitvi plodnosti. Če si bolnice to želijo in je bolezen v začetnem stadiju, jim lahko ponudimo možnost konzervativnega zdravljenja s progestini. Indikacije

za zdravljenje s progestini so endometrioidni tip adenokarcinoma endometrija, dobro diferenciran tumor, tumor omejen na endometrij, oz. brez znakov invazije v miometrij (po MRI ali ekspertnem vaginalnem UZ), ni kliničnih znakov razširjenosti bolezni zunaj maternice, želja bolnice po ohranitvi plodnosti in starost manj kot 40 let. Odsotne morajo biti kontraindikacije za hormonsko zdravljenje: rak dojke, jetrna disfunkcija in predhodne tromboze ali trombofilija. Pred zdravljenjem je treba histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije potrditi s frakcionirano abrazijo ter opraviti MRI za natančnejšo določitev globine invazije v miometrij in razširjenosti bolezni. Narejena sta lahko tudi histeroskopija in ekspertni UZ. Kljub opravljeni diagnostiki še vedno obstaja 5–30 % možnosti, da je tumor višjega gradusa in/ali bolj razširjen, kot nakužejo preiskave.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo leta 2019 obravnavali tri bolnice z rakom endometrija, ki smo jih zdravili konzervativno. Povprečna starost je bila 39 let in vse tri ženske so želele še zanositi. Histološko je bil pri vseh opredeljen endometrioidni adenokarcinom, gradusa 1, po slikovnih preiskavah ni bilo znakov vraščanja v miometrij (ocenjen stadij FIGO IA). Zdravljene so bile z intrauterinim sistemom z levonorgestrelom in megastrol acetatom (160 mg dnevno). Zdravljenje je trajalo eno leto. Pri vseh treh bolnicah je bila napravljena kontrolna histeroskopija z biopsijo in s frakcionirano abrazijo po treh, šestih in po dvanajstih mesecih. Pri vseh treh bolnicah je bil odgovor na zdravljenje popoln, kar pomeni, da sta bili dve zaporedni biopsiji negativni brez prisotnosti endometrioidnega adenokarcinoma ali atipične hiperplazije.

Po končanem rodnem obdobju svetujemo totalno histerektomijo z obojestransko tubektomijo, tudi če smo dosegli popoln odgovor na konzervativno zdravljenje, kajti dejavniki tveganja pogosto ostanejo prisotni tudi po koncu zdravljenja (1, 21).

## GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE

Rak endometrija se lahko pojavlja tudi v sklopu različnih dednih sindromov oz. podedovanih genetskih okvar. Sindrom Lynch oz. dedni nepolipozni rak debelega črevesa (angl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) je najpogostejši vzrok podedovanih kolorektalnih rakov in raka endometrija. Posameznice s sindromom imajo 10–80-% tveganje, da zbolijo za kolorektalnim rakom, in 15–60-% tveganje, da zbolijo za rakom endometrija. Sindrom Lynch potrdimo pri 2–3 % bolnic z rakom endometrija ter pri 2–5 % bolnic in bolnikov z rakom debelega črevesa (1, 22). Najpogosteje iščemo mutacije genov, ki so odgovorni za popraviljanje neujemanja pri podvojevanju DNK (angl. *DNA mismatch repair*, MMR), in sicer *MLH1*, *MLH2*, *MSH6* in *PMS2*. Nosilke sindroma Lynch v 60 % zbolijo za rakom endometrija med 44. in 62. letom starosti (23, 24). Presejanje kolorektalnih rakov z namenom izključevanja sindroma Lynch je že leta del priporočil za obravnavo vseh bolnikov s to boleznijo, a ga v Sloveniji rutinsko še ne izvajamo. Novejša priporočila poudarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri raku endometrija. Če se osredotočimo samo na mlajše bolnice (zbolele pred 50. oz. 60. letom), zgrešimo velik delež vseh primerov sindroma Lynch (1). Po skupnih priporočilih, ki so jih oblikovali ESGO, ESTRO in Evropsko združenje za patologijo (angl. *European Society of Pathology*, ESP), se priporočata MMR-testiranje in ugotavljanje mikrosatelitnih nestabilnosti pri vseh histopatoloških vzorcih rakov endometrija, ne glede na starost bolnice. Če je tveganje za sindrom Lynch povečano, se priporoča nadaljnje genetsko svetovanje (25).

## SLEDENJE BOLNIC

Po končanem zdravljenju zaradi raka endometrija je pomembno dosledno sledenje bolnic, predvsem zaradi zgodnjega odkrivanja

ponovitve bolezni, spremljanja kakovosti življenja in stranskih učinkov sistemskega zdravljenja. Ne smemo pozabiti tudi na psihološko podporo bolnicam med onkološkim zdravljenjem. Največ ponovitev bolezni se pojavi v prvih dveh letih po zdravljenju primarne bolezni, zato po slovenskih Priporočilih za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa bolnice v tem času opazujemo vsake štiri mesece. Po dveh letih nadaljujemo s polletnimi pregledi do petega leta po primarnem zdravljenju. Nato še pet let sledimo enkrat letno. Protokoli za sledenje niso enotni in so najbolj odvisni od stopnje možnosti za ponovitev bolezni, na katero vplivajo stadij po klasifikaciji FIGO, histološki tip raka, stopnja njegove diferenciranosti, globina infiltracije miometrija, citološka potrditev rakavih celic v izpirku trebušne votline, invazija v limfne žile in stanje resekcijskih robov. Najpogostejši zasevki raka endometrija so na krnu nožnice, v mali medenici, trebuhu ali v pljučih. Po končanem zdravljenju ne smemo pozabiti na izobraževanje bolnic, saj jih je treba opozoriti na klinične znake ponovitve bolezni in poudariti pomen pravočasnega obiska zdravnika ob pojavu težav (1, 24).

## ZAKLJUČEK

Zaradi visoke pogostnosti pojavljanja primerov bolnic z rakom endometrija se je treba zavedati, da je v prvi vrsti pomembna primarna preventiva. Pomembno je predvsem zniževanje izpostavljenosti estrogenom. Za zmanjšanje ogroženosti svetujemo tudi vzdrževanje normalne telesne teže, pravilno prehrano in zadostno telesno dejavnost. Ključnega pomena za odkritje in pravočasno zdravljenje je, da vzrok vsake neobičajne krvavitve iz nožnice razjasni ginekolog. Ravno možnost zgodnjega diagnosticiranja bolezni nam omogoča tudi pravočasno, ustrezno in uspešno zdravljenje z visoko stopnjo preživetja in dobro kakovostjo življenja po primarnem zdravljenju.

**LITERATURA**

1. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut: Združenje za radioterapijo in onkologijo; 2018.
2. SLORA: Slovenija in rak. [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [citirano 2020 Sep 7]. Dosegljivo na: [www.slora.si](http://www.slora.si)
3. Felix AS, Brinton LA. Cancer progress and priorities: Uterine cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27 (9): 985–94.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27: 16–41.
5. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013; 31 (20): 2607–18.
6. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (6): 1394–7.
7. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (4): 1006–26.
8. Tzur T, Kessous R, Weintraub AY. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296 (1): 5–14.
9. Smrkolj Š. Kirurško zdravljenje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 664–70.
10. Zobec Logar HB. Obsevanje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 671–75.
11. Škof E. Sistemsko zdravljenje malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 676–80.
12. Wright JD, Barrera Medel NI, Sehouli J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012; 379: 1352–60.
13. MacNab W. Endometrial cancer. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2016; 26: 193–9.
14. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014; 133: 216–20.
15. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol.* 2006; 102: 92–7.
16. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 457.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 2.2015. [internet]. 2018 [citirano 2020 Sep 10]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
18. Lin YJ, Hu YW, Twu NF, et al. The role of adjuvant radiotherapy in stage I endometrial cancer: A single-institution outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019; 58 (5): 604–9.
19. Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease settings. *Oncologist.* 2016; 21 (10): 1250–9.
20. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 258–79.
21. Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MC, et al. Fertility-preservation in endometrial cancer: Is it safe? Review of the literature. *JBRA Assist Reprod.* 2016; 20 (4): 232–9.
22. Hampel H. Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2016; 15 (3): 423–7.
23. Hinchcliff EM, Bednar EM, Lu KH, et al. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. *Gynecol Oncol.* 2019; 153 (1): 184–91.
24. Crnobrnja B. Sledenje, preživetje in prognoza bolnic po zdravljenju malignih tumorjev telesa maternice. In: Takač I (ur). *Ginekološka onkologija.* Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 681–7.
25. 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